

INAR

A CERTARA COMPANY

Produkt leczniczy **AJOVY®**  
(**fremanezumab**) w leczeniu  
profilaktycznym migreny [REDACTED]

– analiza kliniczna

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Kraków, [REDACTED]



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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

**KONFLIKT INTERESÓW**

Raport został sfinansowany przez firmę Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## SPIS TREŚCI

[REDACTED]	2
SPIS TREŚCI	3
Indeks skrótów	4
Streszczenie	6
<b>1. Metodyka</b>	<b>12</b>
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	12
1.2. Pytanie kliniczne	13
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	14
1.4. Metody identyfikacji badań	16
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	16
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	17
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	18
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	21
1.6. Ocena jakości danych	22
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	22
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	23
1.7. Analiza ilościowa	23
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej	23
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	23
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	24
1.8. Metaanaliza statystyczna	24
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	24
1.8.2. Analiza heterogeniczności	24
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu	25
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	25
<b>2. Opublikowane przeglądy systematyczne</b>	<b>27</b>
<b>3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych</b>	<b>29</b>
<b>4. Analiza efektywności klinicznej fremanezumabu w leczeniu profilaktycznym migreny [REDACTED] – analiza główna</b>	<b>30</b>
<b>5. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej</b>	<b>59</b>
<b>6. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa</b>	<b>60</b>
<b>7. Wnioski</b>	<b>77</b>
<b>8. Ograniczenia</b>	<b>84</b>
<b>9. Dyskusja</b>	<b>86</b>
<b>10. Załączniki</b>	<b>95</b>
10.4.1. Ocena wg Cochrane Collaboration	118
10.4.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR	120
<b>11. Piśmiennictwo</b>	<b>121</b>
<b>12. Spis tabel</b>	<b>127</b>
<b>13. Spis wykresów</b>	<b>128</b>

## INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> )
bd	Brak danych
CGRP	Peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. <i>calcitonin gene-related peptide</i> )
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	Sprawozdania EMA (ang. <i>European public assessment reports</i> )
EQ-5D	Kwestionariusz do oceny stanu zdrowia (ang. <i>EurQoL-5 Dimension health status</i> )
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
FRE M	Fremanezumab podawany 1 raz na miesiąc
FRE Q	Fremanezumab podawany 1 raz na kwartał
HIT-6	Skala do oceny wpływ bólu głowy na życie chorego (ang. <i>headache impact test</i> )
LSM	Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. <i>least square mean</i> )
MAHMD	Zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnie leków na ból głowy w miesiącu (ang. <i>monthly acute headache medication days</i> )
MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference; difference in means</i> )
MHD	Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (ang. <i>monthly headache days</i> )
MIDAS	Kwestionariusz do oceny stopnia niepełnosprawności spowodowanej migrenowym bólem głowy (ang. <i>migraine disability assessment scale</i> )
MMD	Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (ang. <i>monthly migraine days</i> )
MSQOL	Kwestionariusz oceniający jakość życia, specyficzny dla migreny (ang. <i>migraine-specific quality of life</i> )
nd.	Nie dotyczy
NNH	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby przyczynić się do wystąpienia dodatkowego negatywnego wyniku (ang. <i>number needed to harm</i> )
NNT	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby zapobiec jednemu negatywnemu wynikowi (ang. <i>number needed to treat</i> )
OR	Iloraz szans (ang. <i>Odds ratio</i> )
PGIC	Kwestionariusz oceniający ogólne odczucie zmiany stanu zdrowia (ang. <i>patient global impression of change</i> )
PHQ-9	Kwestionariusz oceniający stan zdrowia z naciskiem na stany depresyjne (ang. <i>9-item Patient Health Questionnaire</i> )
PICOS	Populacja (ang. <i>population</i> ), interwencja (ang. <i>intervention</i> ), komparator (ang. <i>comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>study</i> )
PL	Placebo (ang. <i>placebo</i> )
PSUR	Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> )
RCT	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )



<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
<b>ULN</b>	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i> )
<b>URPLWMIpB</b>	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO-UMC</b>	<i>WHO Uppsala Monitoring Centre</i>
<b>WPAI</b>	Kwestionariusz oceniający wydajność pracy i upośledzenia aktywności (ang. <i>work productivity and activity impairment</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa fremanezumabu podawanego w postaci iniekcji podskórnej (produkt leczniczy AJOVY®) w leczeniu profilaktycznym

Eksperyta została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

### Metodyka

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego oraz przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej, jak i charakterystyki ocenianej technologii medycznej (produkt leczniczy AJOVY®). Wykonano przegląd rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, poślikowano się również

Na podstawie tych informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Analizę efektywności klinicznej analizowanej technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W ramach przeglądu systematycznego przeszukano bazy *Medline (via PubMed)*, *Embase* i *Cochrane Library* oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych. Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych oraz przegląd badań nieopublikowanych na stronach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*.

Podczas identyfikowania doniesień kwalifikujących się do włączenia w ramach niniejszego przeglądu, uwzględniano publikacje dotyczące efektywności praktycznej. Natomiast dodatkowa ocena bezpieczeństwa obejmowała identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Centrum Monitorującego Uppsala (WHO-UMC) oraz badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej, a niosących dodatkowe dane z zakresu analizy profilu bezpieczeństwa omawianej terapii.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, jak i włączonych do analiz dodatkowych określono za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania randomizowane). Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

### Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

Efekt systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszego opracowania było odnalezienie sześciu przeglądów systematycznych: *Han 2018*, *Hong 2017*, *Hou 2017*, *Khan 2019*, *Xu 2019*, *Zhu 2018*. W ramach ww. przeglądów systematycznych analizowano efektywność terapii z udziałem przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP w: migrenie przewlekłej (*Han 2018*), epizodycznej (*Hong 2017*, *Xu 2019*, *Zhu 2018*), migrenie ogółem (*Hou 2017*) oraz migrenie i klastrowym bólu głowy (*Khan 2017*). Do przeglądów włączono także badania dla fremanezumabu, tj. *Bigal 2015a*, *Silberstein 2017* – migrena przewlekła oraz *Bigal 2015b*, *Dodick 2018* – migrena epizodyczna.

Szczegółowa analiza zidentyfikowanych przeglądów wykazała, iż we włączonych badaniach nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa profilaktycznego stosowania fremanezumabu w populacji pacjentów z migreną

Mając na uwadze fakt, iż populacja pacjentów (w analizowanych badaniach, zaczerpniętych z ww.



opracowań wtórnych) była nieadekwatna względem kryteriów włączenia do analizy głównej niniejszej ekspertyzy

odnalezione przeglądy wykluczone z niniejszej analizy. Reasumując, nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniałyby kryteria włączenia określone schematem PICOS.

Odnaleziono natomiast badanie z randomizacją – *FOCUS (Ferrari 2019)*, którego celem była ocena efektywności fremanezumabu w profilaktycznym leczeniu migreny

Zidentyfikowano także dodatkowo randomizowane próby kliniczne, w ramach których oceniano fremanezumab stosowany w populacji pacjentów z migreną przewlekłą lub epizodyczną: *Bigal 2015a* i *Silberstein 2017 (CM)* oraz *Bigal 2015b* i *Dodick 2018 (EM)*. Badania te nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej niniejszego przeglądu, a ich wyniki uwzględniono w Dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa, przy czym przedstawiono je w postaci spoolowanej, w oparciu o publikację *Silberstein 2019*.

Wyniki dwu długoterminowych prób klinicznych, tj. *HALO* (ocena skuteczności i bezpieczeństwa fremanezumabu w populacji pacjentów z migreną przewlekłą i migreną epizodyczną – część chorych pochodziła z zakończonych badań *Silberstein 2017* oraz *Dodick 2018*, pozostali to „nowi pacjenci”) oraz *Singh 2019\_abstrakt (FRE Q vs FRE M* u pacjentów, u których doszło do przejścia z postaci CM do EM), ujęto w ramach Dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa i Dodatkowej oceny skuteczności.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, oprócz badań, które wymieniono powyżej, zamieszczono również zidentyfikowane możliwe działania/zdarzenia niepożądane na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), a następnie na przeszukaniu źródeł z tego zakresu, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

#### Analiza efektywności klinicznej

Analiza wyników uzyskanych podczas głównego badania *FOCUS (Ferrari 2019)* w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. **zmiany średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) w 12-tygodniowym okresie obserwacji w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z użyciem 2-4 klas leków stosowanych w profilaktyce migreny**, wykazała **statystycznie istotne różnice na korzyść fremanezumabu** (oba sposoby dawkowania: 1 raz na kwartał, 1 raz na miesiąc) względem PL+BSC (brak profilaktyki – leczenie doraźne): -3,7 dni vs -0,6 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC ( $p<0,0001$ ) oraz -4,1 dni vs -0,6 dla FRE M+BSC vs PL+BSC ( $p<0,0001$ ).

**Statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji** odnotowano również dla MMD w przypadku

Znamiennie statystyczną przewagę na korzyść FRE w ocenie parametru MMD wykazano także w następujących grupach chorych: 1) pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z użyciem 2-4 klas leków stosowanych w profilaktyce migreny (4 tyg.) (-1,0 dni vs -0,1 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; -0,9 dni vs -0,1 dnia dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ); 2) (12 tyg.) (-3,9 dni vs -0,7 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; -4,5 dni vs -0,7 dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ); 3) (12 tyg.) (-3,7 dni vs -0,7 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; -3,8 dni vs -0,7 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ); 4)

7) pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie topiramatem (12 tyg.) (-3,8 dni vs -1,0 dni zarówno dla FRE Q+BSC jak i FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ); 8) pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie toksyną botulinową typu A (12 tyg.) (-2,7 dni vs -0,2 dni vs FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p=0,0086$ ; -3,2 dni vs -0,2 dni dla FRE M vs PL+BSC  $p=0,0005$ ); 9) pacjenci z brakiem



odpowiedzi na leczenie kwasem walproinowym (12 tyg.) (-3,2 dni vs -0,4 dni vs FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ); -4,0 dni vs -0,4 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ); 10) pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie kwasem walproinowym + 2-3 lekami z innej klasy (12 tyg.) (-3,6 dni vs -0,2 dni vs FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ); -4,6 dni vs -0,2 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ).

Wyniki badania FOCUS wskazują również na statystycznie istotne różnice odnotowane w grupie pacjentów stosujących jako leczenie profilaktyczne fremanezumab względem ramienia PL+BSC, w zakresie następujących parametrów:

- 1) Procentowa zmiana liczby dni z migreną po 12 tygodniach (-34,9%, -36,8%, -8,5% odpowiednio dla FRE Q+BSC, FRE M+BSC i PL+BSC);
- 2) Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu:
  - w trakcie 12 tygodni (-3,9 dni, -4,2 dni, -0,6 dni dla FRE Q+BSC, FRE M+BSC i PL+BSC);
  - w trakcie 4 tygodni (-4,2 dni vs -0,5 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC; -4,5 dni vs -0,5 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC);
- 3) Zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnych leków na ból głowy w miesiącu (MAHMD) – 12 tyg. (-3,7 dni, -3,9 dni, -0,6 dni dla FRE Q+BSC, FRE M+BSC i PL+BSC);
- 4) Dni podczas których użyto doraźnych leków przeciwko bólowi głowy w miesiącu – 12 tyg. (-3,0 dni, -3,4 dni, -0,2 dni dla FRE Q+BSC, FRE M+BSC, PL+BSC);
- 5) Zmiana średniej liczby godzin z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu – 12 tyg. (-17,2 dni, -19,4 dni, -2,8 dni dla FRE Q+BSC, FRE M+BSC, PL+BSC);
- 6) Dni z nudnościami i wymiotami w miesiącu – 12 tyg. (-2,5 dni, -2,6 dni, -0,5 dni dla FRE Q+BSC, FRE M+BSC i PL+BSC);
- 7) Dni z fotofobią i fonofobią w miesiącu – 12 tyg. (-2,6 dni, -3,1 dni, -0,4 dni dla FRE Q+BSC, FRE M+BSC, PL+BSC);
- 8) Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 50\%$  (50% wskaźnik odpowiedzi):
  - w populacji ogółem – 4 tyg. (38%, 36%, 10% dla FRE Q+BSC, FRE M+BSC i PL+BSC), 12 tyg. (34% zarówno dla FRE Q+BSC jak i FRE M+BSC vs 9% dla PL+BSC);
  - pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie kwasem walproinowym + 2-3 lekami z innej klasy – 12 tyg. (30%, 28%, 4% dla FRE Q+BSC, FRE M+BSC i PL+BSC);
- 9) Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 75\%$  (75% wskaźnik odpowiedzi) – 12 tyg. (8%, 12% dla FRE Q+BSC, FRE M+BSC i PL+BSC);
- 10) 100% wskaźnik odpowiedzi przez  $\geq 1$  miesiąc w trakcie 12 tygodni (10%, 8%, 3% dla FRE Q+BSC, FRE M+BSC, PL+BSC);
- 11)  $\geq 50\%$  wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. obserwacji (20%, 19%, 3% dla FRE Q+BSC, FRE M+BSC i PL+BSC);
- 12)  $\geq 75\%$  wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. obserwacji (6% vs  $<1\%$  dla FRE M+BSC vs PL+BSC).

Mając na uwadze wąskie przedziały parametru NNT otrzymane we wszystkich dychotomicznych punktach końcowych, w przypadku których raportowano wystąpienie znamienności statystycznej, pozwalają wnioskować także o klinicznej istotności uzyskanych wyników.

Przewagę fremanezumabu nad komparatorem wykazano również w obrębie punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*) w 4 tygodniu po podaniu trzeciej dawki leku: 1) Stopień niepełnosprawności spowodowanej bólem głowy/migreną oceniany wg kwestionariuszy HIT-6 i MIDAS – niższy stopień niepełnosprawności notowano wśród pacjentów otrzymujących fremanezumab; 2) Jakość życia wg kwestionariusza MSQOL – wyższe wartości punktowe wskazujące na lepszą jakość życia chorych leczonych FRE Q+BSC lub FRE M+BSC; 3) Ogólny stan zdrowia wg EQ-5D – większa poprawa ogólnego stanu zdrowia u pacjentów stosujących FRE w obu formach dawkowania; 4) Ocena stanu zdrowia z naciskiem na stany depresyjne wg PHQ-9 – niższe wartości punktowe dla FRE M+BSC vs PL+BSC oznaczały lepszy stan zdrowia z mniejszą ilością stanów depresyjnych); 5) Oceny wydajności pracy i upośledzenia aktywności wg kwestionariusza WPAI – wyższą wydajność pracy i mniejsze upośledzenie pozostałych aktywności raportowano w grupie FRE M+BSC w porównaniu z PL+BSC); 6) Ocena ogólnego odczucia zmiany stanu zdrowia wg kwestionariusza PGIC – pacjenci







z migreną [REDACTED], co podyktowane jest m.in. tym, iż produkt leczniczy AJOVY® do obrotu dopuszczony jest od września 2018 r. w USA i od marca 2019 r. w UE.

#### Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonej dodatkowej oceny bezpieczeństwa potwierdzono, że leczenie profilaktyczne migreny [REDACTED] za pomocą fremanezumabu jest bezpieczne i bardzo dobrze tolerowane.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi w trakcie leczenia fremanezumabem, wg informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego AJOVY® były: ból w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia notowane bardzo często ( $\geq 1/10$ ). Nasilenie wszystkich reakcji miejscowych było przeważnie łagodne do umiarkowanego i zasadniczo nie wymagało odstawienia omawianego produktu leczniczego, a ich charakter określono jako przemijający.

Na stronie internetowej FDA widnieją informacje na temat potencjalnych sygnałów poważnego ryzyka/nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane na podstawie systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS, ang. *FDA Adverse Event Reporting System*) w okresie styczeń - marzec 2019 r. W trakcie profilaktycznego leczenia fremanezumabem raportowano wystąpienie zapań (nie doprecyzowano czy miały one związek z podanym lekiem). Natomiast na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego AJOVY®, w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Podmiot odpowiedzialny zobligowany jest do podjęcia wymaganych działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ujęte w ramach tego planu.

Na stronie URPL oraz WHO-UMC nie znaleziono żadnych informacji dotyczących fremanezumabu, natomiast na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/>, prowadzonej przez WHO-UMC, zestawiono zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania produktu AJOVY®. Najczęściej notowano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

W trakcie długoterminowego badania HALO zdarzenia niepożądane ogółem notowano z częstością od ~81 w grupie FRE Q (podgrupa pacjentów otrzymujących wcześniej fremanezumab w ramach badań *Silberstein 2017* lub *Dodick 2018*) do ponad ~87% w grupie pacjentów „nowych” lub stosujących placebo w poprzednich badaniach (dotyczy obu schematów dawkowania w badaniu *HALO\_extension study*, tj. FRE Q jako i FRE M). Częstość występowania poważnych AEs we wszystkich grupach była bardzo zbliżona i wyniosła ok. 10-11%. Znotowano jeden zgon. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły w trakcie 1-rocznego badania HALO u ~51 pacjentów w grupie FRE Q (podgrupa pacjentów otrzymujących wcześniej fremanezumab w ramach badań *Silberstein 2017* lub *Dodick 2018*) do ~63% w grupie pacjentów „nowych” lub stosujących placebo w ramach udziału w poprzednich badaniach (schemat dawkowania FRE M). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 4-8% pacjentów stosujących fremanezumab, natomiast AEs prowadzące do wycofania z eksperymentu raportowano u 3-5% badanych.

Dane spoolowane w ramach opracowania *Silberstein 2019* (zaczerpnięte z badań *Bigal 2015a*, *Silberstein 2017*, *Bigal 2015b*, *Dodick 2018*) wskazują, iż najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: 1) ból w miejscu podania (30% w grupie FRE Q 675 mg, 22% w ramieniu FRE M 675/225 mg, 25% w grupie FRE M 225 mg i 22% w ramieniu PL), 2) stwardnienie w miejscu podania (20%, 19%, 18%, 13% odpowiednio w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg, FRE M 225 mg, PL), 3) rumień w miejscu podania (20%, 16%, 14% i 12% odpowiednio w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg, FRE M 225 mg, PL), 4) infekcja górnych dróg oddechowych (5% w ramieniu FRE M 225 mg oraz po 4% w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg i PL).

W przypadku większości parametrów oceny bezpieczeństwa nie stwierdzono różnic w częstości występowania analizowanych parametrów pomiędzy FRE a grupą kontrolną (wnioskuje się o bardzo dobrej tolerancji ocenianej interwencji): 1) zdarzenia niepożądane ogółem (61% w grupie FRE M 225 mg vs 59% w PL), 2) zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu (37% w FRE M 675/225 mg vs 34% w PL, 33% w FRE M 225 mg vs PL), 3) zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu (25% w FRE Q 675 mg vs 21% PL+BSC, 24% w FRE M 225 mg vs PL+BSC), 4) zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu (po 4% w każdej z grup), 5) AEs związane z leczeniem o łagodnym nasileniu (29% w FRE M 225 mg vs 26% w PL+BSC), 6) AEs związane z leczeniem o umiarkowanym nasileniu (10%, 12%, 12% i 9% odpowiednio w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg, FRE M 225 mg i PL), 7) AEs związane z leczeniem o poważnym nasileniu (3%, 3%, 2%, 1% odpowiednio w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg, FRE M 225 mg i PL), 8) AEs prowadzące do wycofania z badania (po 2% w grupach FRE M 675/225 mg, FRE M 225 mg i PL oraz 1% w grupie FRE Q 675 mg), 9) ciężkie AEs (<1%, 2%, 2% i 1% odpowiednio w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg, FRE M 225 mg i PL), 10) ciężkie AEs związane z leczeniem (brak



zdarzeń w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg oraz <1% w FRE M 225 mg i PL). W części przypadków odnotowano wyższe odsetki zdarzeń niepożądanych w grupach objętych terapią fremanezumabem w porównaniu do komparatora. Do wyników uzyskanych w oparciu o spoolowane dane *Silberstein 2019* należy podchodzić z ostrożnością, mając na uwadze zarówno różnice pomiędzy populacjami pacjentów włączonych do badań pierwotnych uwzględnionych w ww. opracowaniu jaki i fakt, iż kryteria włączenia/wykluczenia z ów prób klinicznych nie spełniały predefiniowanych kryteriów PICOS do niniejszego przeglądu (pacjenci wcześniej leczeni byli wykluczani z badań *Bigal 2015a*, *Silberstein 2017*, *Bigal 2015b* oraz *Dodick 2018*, natomiast populację docelową niniejszego przeglądu stanowią pacjenci po niepowodzeniu  $\geq 3$  linii leczenia).

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że **leczenie profilaktyczne migreny [REDACTED] z udziałem przeciwciała monoklonalnego anti-CGRP w postaci fremanezumabu jest bardzo dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa uznany jest jako bardzo dobry w szczególności w porównaniu z brakiem profilaktyki (leczenie doraźne).**

#### Wnioski

Podsumowując, na podstawie wyników randomizowanego badania wysokiej wiarygodności *FOCUS*, stwierdzić należy, iż **fremanezumab podawany w formie podskórnych wstrzyknięć w obu dopuszczalnych schematach dawkowania (cokwartalne oraz comiesięczne) charakteryzuje się lepszą efektywnością kliniczną niż komparator (PL+BSC: brak profilaktyki – leczenie doraźne). Wykazano statystycznie oraz klinicznie istotną przewagę ocenianej interwencji we wszystkich kluczowych punktach końcowych**, takich jak: zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD), zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu, zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnie leków na ból głowy w miesiącu (MAHMD), zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 50\%$  (50% wskaźnik odpowiedzi) czy zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 75\%$  (75% wskaźnik odpowiedzi).

**Stosowanie fremanezumabu prowadzi również do znaczącej poprawy w zakresie jakości życia** (wg kwestionariusza MSQOL) oraz innych parametrów oceniających: stopień niepełnosprawności spowodowanej bólem głowy/migreną (HIT-6, MIDAS), wydajność pracy i upośledzenie aktywności (WPAI), ogólne odczucie zmiany stanu zdrowia (PGIC, EQ-5D) czy nasilenie stanów depresyjnych (PHQ-9).

**Bardzo zbliżony profil bezpieczeństwa fremanezumabu w porównaniu z brakiem leczenia (grupa kontrolna PL+BSC) świadczy natomiast o bardzo dobrej tolerancji i braku toksyczności produktu leczniczego AJOVY®.**

Uzasadnionym jest przyjęcie założenia, iż **pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego AJOVY® przyczyni się do poprawy efektywności profilaktycznego leczenia pacjentów z analizowanej populacji. Stanowiąc to będzie odpowiedź na niezaspokojone potrzeby dorosłych pacjentów dotkniętych [REDACTED]**

[REDACTED] Terapia fremanezumabem, będącym przedstawicielem przeciwciał monoklonalnych anti-CGRP, które w przeciwieństwie do obecnie stosowanych profilaktycznych leków przeciwmigrenowych są pierwszą klasą leków opracowaną specjalnie do leczenia migreny, stanowi cenną, nową opcję leczenia omawianego problemu zdrowotnego. Stosowanie fremanezumabu przyniesie zatem znaczne dodatkowe korzyści zdrowotne poprzez umożliwienie dostępu do nowoczesnego leczenia w postaci przeciwciała monoklonalnego anti-CGRP we wnioskowanej populacji pacjentów.

## 1. METODYKA

### 1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
  - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
  - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [3].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
  - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.



- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [4].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

## 1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej fremanezumabu podawanego w postaci iniekcji podskórnej (produkt leczniczy AJOVY®) w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*) – leczenie doraźne (brak profilaktyki) w populacji dorosłych pacjentów [REDACTED]

[REDACTED]

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

### 1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci pediatryczni</li> <li>• Populacja określona inaczej niż wnioskowana</li> </ul>
Interwencja	Leczenie profilaktyczne produktem leczniczym AJOVY® (fremanezumab) - roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce <sup>^</sup> Dawkowanie zgodne z dawkowaniem określonym w ChPL.	Dawkowanie i sposób podania niezgodne z ChPL
Komparatory	Brak leczenia profilaktycznego (placebo + leczenie doraźne ostrych napadów migreny rozumiane jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. <i>best supportive care</i> ))	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie niezgodne z zalecanym dla substancji czynnych w rozpatrywanym wskazaniu klinicznym;</li> <li>• Inna interwencje alternatywne</li> </ul>
Wyniki	<u>Skuteczność</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD, ang. <i>monthly migraine days</i>) w porównaniu z punktem początkowym;</li> <li>• Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu <math>\geq 50\%</math> (50% wskaźnik odpowiedzi) w porównaniu z punktem początkowym;</li> <li>• Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu <math>\geq 75\%</math> (75% wskaźnik odpowiedzi) w porównaniu z punktem początkowym;</li> <li>• 100% wskaźnik odpowiedzi;</li> <li>• Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD, ang. <i>monthly headache days</i>) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu w porównaniu z punktem początkowym;</li> <li>• Zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnych produktów leczniczych na ból głowy na miesiąc (MAHMD, ang. <i>monthly acute headache medication days</i>) w porównaniu z punktem początkowym;</li> <li>• Procentowa zmiana liczby dni z migreną po 12 tygodniach;</li> <li>• Dni z nudnościami i wymiotami w miesiącu, dni z fotofobią i fonofobią w miesiącu;</li> <li>• Dni podczas których użyto doraźnych leków przeciwko bólowi głowy w miesiącu;</li> </ul>	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana średniej liczby godzin z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu,</li> <li>Średnia zmiana punktacji w skali mierzącej stopień niepełnosprawności spowodowanej migrenowym bólem głowy (MIDAS ang. <i>Migraine Disability Assessment Scale</i>) zgłaszanej przez pacjenta w porównaniu z punktem początkowym;</li> <li>Zmiana punktacji w skali oceniającej wpływ bólu głowy na życie chorego (HIT-6, ang. <i>headache impact test</i>) w porównaniu z punktem początkowym;</li> <li>Inne efekty zdrowotne określane jako <i>patient-reported outcomes</i> w postaci liczby punktów uzyskanych wg skal/kwestionariuszy: <i>Migraine-Specific Quality of Life (MSQOL)</i>, <i>EurQoL-5 Dimension (EQ-5D) health status</i>, <i>9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9)</i>, <i>Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) questionnaire</i>, <i>Patient Global Impression of Change (PGIC)</i>;</li> <li>Przeżycie (OS – <i>overall survival</i>, PFS – <i>progression free survival</i>, EFS – <i>event free survival</i> DFS – <i>disease free survival</i> itp.);</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia/działania niepożądane;</li> <li>ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>utrata pacjentów z badania/leczenia;</li> <li>zgony.</li> </ul>	
Typ badań	Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT) oraz przeglądy systematyczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania nierandomizowane, obserwacyjne,</li> <li>Badania wtórne niestanowiące przeglądów systematycznych##,</li> <li>Opisy przypadków,</li> <li>Listy, komentarze</li> </ul>
	W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.	
Status publikacji	Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej*, w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym)	

<sup>A</sup> Dozwolone jest w razie potrzeby zastosowanie leczenia doraźnego ostrych napadów migreny rozumianego jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*)

\*W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienie konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa nie uwzględniano doniesień dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;

#w przypadku braku badań oceniających efektywność stosowania fremanezumabu we analizowanej populacji pacjentów, włączano również doniesienia naukowe dla populacji szerszej niż wnioskowana

##w przypadku analiz dodatkowych w razie potrzeby posłużono się również opracowaniami zawierającymi dane spoolowane z kilku badań

W niniejszym przeglądzie systematycznym zostaną również uwzględnione, jak po części wspomniano powyżej, dodatkowe badania/dane oceniające fremanezumab, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa:
  - profil bezpieczeństwa fremanezumabu na podstawie ChPL AJOVY®;

- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA, WHO-UMC;
- badania obserwacyjne (prospektywne i retrospektywne);
- w ramach dodatkowej analizy efektywności praktycznej:
  - prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne, RWE (ang. *real-world evidence*).

Do analizy włączono także opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

## 1.4. Metody identyfikacji badań

### 1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano fremanezumab w leczeniu pacjentów dorosłych z migreną [REDACTED] [REDACTED] którzy spełniają szczegółowe kryteria populacyjne, stanowiące zarazem kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - MEDLINE przez PubMed;
  - EMBASE;
  - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*.

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach *MEDLINE* (przez *PubMed*), *EMBASE* oraz *Cochrane Library* zamieszczono w Załączniku 10.1.

Data ostatniego wyszukiwania badań wtórnych w bazach medycznych to 15.11.2019 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.



W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (W.M., J.J.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej.

#### 1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - EMBASE;
- b) rejestry badań klinicznych:
  - <http://www.clinicaltrials.gov>;
  - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (W.M., J.J.), a ostateczna strategia stworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Data ostatniego wyszukiwania badań pierwotnych w bazach medycznych to 15.11.2019 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w Załączniku 10.1.

#### Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (W.M., J.J.). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym) (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [4].

### 1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (fremanezumab, AJOVY) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu). Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „*fremanezumab OR AJOVY OR TEV-48125 OR LBR-101*”.

Odnaleziono 18 (w tym 10 kwalifikujących się do włączenia, w tym 1 badanie główne – FOCUS) oraz 8 badań klinicznych (włączono 4 rekordy) odpowiednio w rejestrach [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu).

Jedynym badaniem spełniającym predefiniowane kryteria PICOS była próba FOCUS. Wszystkie zidentyfikowane badania spełniające poszerzone kryteria włączenia do przeglądu, tj. takie które stanowiły podstawę kwalifikacji badań do analiz dodatkowych, scharakteryzowano poniżej.

**Tabela 2. Badania zidentyfikowane na stronie [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) spełniające kryteria włączenia do analizy – AJOVY®**

Numer EudraCT	Populacja	Interwencja	Status badania
<b>EudraCT Number: 2017-002441-30</b> (A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study with an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients with Inadequate Response to Prior Preventive Treatments)	Dorośli pacjenci (18-70 r.ż.) z migreną przewlekłą lub epizodyczną (N=804)	Fremanezumab vs placebo, podawane podskórnice (badanie randomizowane, typu <i>double-blind</i> )	Zakończone, brak wyników na stronie internetowej rejestru
<b>EudraCT Number: 2015-004549-23</b> (A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine)	Dorośli pacjenci (18-70 r.ż.) z migreną przewlekłą (N=1020)	Fremanezumab vs placebo, podawane podskórnice (badanie randomizowane, typu <i>double-blind</i> )	Zakończone, dostępne wyniki
<b>EudraCT Number: 2015-004598-34</b> (A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose	Dorośli pacjenci (18-70 r.ż.) z migreną epizodyczną (N=786)	Fremanezumab vs placebo, podawane podskórnice (badanie	Zakończone, dostępne wyniki



Numer EudraCT	Populacja	Interwencja	Status badania
Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine)		randomizowane, typu <i>double-blind</i> )	
<b>EudraCT Number: 2015-004550-18</b> (A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Administration of TEV 48125 for the Preventive Treatment of Migraine)	Dorośli pacjenci (18-70 r.ż.) z migreną przewlekłą lub epizodyczną (N=1842)	Fremanezumab w dwóch różnych dawkach (badanie randomizowane, typu <i>double-blind</i> )	Zakończone, dostępne wyniki

Data wyszukiwania: 18.11.2019 r.

Tabela 3. Badania zidentyfikowane na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) spełniające kryteria włączenia do analizy – AJOVY®

Numer NCT	Populacja	Interwencja	Status badania
NCT02638103 (A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) for the Preventive Treatment of Migraine)	Dorośli pacjenci (18-70 r.ż.) z migreną przewlekłą lub epizodyczną (N=1890), którzy brali udział w badaniu HALO: NCT02621931 (migrena przewlekła) i NCT02629861 (migrena epizodyczna) + nowi pacjenci	Po zakończeniu udziału w badaniach randomizowanych, w których podawano fremanezumab w dawce nasycającej 675 mg, a następnie 225 mg/miesiąc vs fremanezumab 225 mg/miesiąc vs fremanezumab 675 mg/kwartał - podanie podskórnie → fremanezumab podawany przez 12 miesięcy (badanie długoterminowe)	Badanie zakończone (dostępny protokół badania), z wynikami – badanie dodatkowe, wykorzystane analizie
NCT03303105 (A Multicenter, Randomized, Open-label Trial Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Migraine)	Dorośli pacjenci (18-70 r.ż.) z migreną przewlekłą lub epizodyczną (N=40)	Fremanezumab 225 mg/miesiąc vs fremanezumab 675 mg/kwartał - podanie podskórnie (badanie interwencyjne, bez randomizacji, typu <i>open-label</i> )	Etap rekrutacji
NCT02629861 (A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous	Dorośli pacjenci (18-70 r.ż.) z migreną epizodyczną (N=875)	Fremanezumab 225 mg/miesiąc vs fremanezumab 675 mg/kwartał +placebo/miesiąc jako dopełnienie kwartału vs placebo - podanie	Badanie zakończone (publikacja <i>Dodick 2018</i> ), z wynikami – badanie dodatkowe

Numer NCT	Populacja	Interwencja	Status badania
Administration of Fremanezumab (TEV-48125) vs Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine)		podskórnice (badanie randomizowane, typu <i>double-blind</i> )	
NCT02621931  (A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine)	Dorośli pacjenci (18-70 r.ż.), z migreną przewlekłą (N=1130)	Fremanezumab 225 mg/miesiąc poprzedzone jedną dawką 675 mg vs fremanezumab 675 mg/kwartał +placebo/miesiąc jako dopełnienie kwartału vs placebo - podanie podskórnice (badanie randomizowane, typu <i>double-blind</i> )	Badanie zakończone (publikacja <i>Silberstein 2017</i> ), z wynikami – badanie dodatkowe
NCT02025556  (A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Study Comparing the Efficacy and Safety of Two Doses of Subcutaneous LBR-101 With Placebo for the Preventive Treatment of High Frequency Episodic Migraine)	Dorośli pacjenci (18-65 r.ż.) z migreną epizodyczną z częstymi napadami (N=319)	Fremanezumab w niskiej dawce vs fremanezumab w wysokiej dawce vs placebo - podanie podskórnice (badanie randomizowane, typu <i>double-blind</i> )	Badanie zakończone, brak wyników na stronie rejestru (dostępne publikacje: <i>Bigal 2015 - EM</i> ) – badanie dodatkowe
NCT03308968  (A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients With Inadequate Response to Prior Preventive Treatments)	Dorośli pacjenci 18-70 (r.ż.) z migreną przewlekłą lub epizodyczną (N=838)	Fremanezumab podawany co miesiąc vs fremanezumab podawany co kwartał + placebo dopełniające dawki miesięczne vs placebo co miesiąc, podanie podskórnice (badanie randomizowane, typu <i>double-blind</i> )	Badanie zakończone, wynikami ( <i>FOCUS – Ferrari 2019</i> ) – badanie główne włączone do analizy
NCT03303092  (A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Episodic Migraine)	Dorośli pacjenci 18-70 (r.ż.) z migreną epizodyczną (N=330)	Fremanezumab 225 mg/miesiąc vs fremanezumab 675 mg/kwartał + placebo vs placebo, podanie podskórnice (badanie randomizowane, typu <i>double-blind</i> )	Etap rekrutacji
NCT03303079  (A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the	Dorośli pacjenci 18-70 (r.ż.) z migreną przewlekłą (N=540)	Fremanezumab w dawce nasycającej 675 mg, a następnie 225 mg/miesiąc vs	Etap rekrutacji



Numer NCT	Populacja	Interwencja	Status badania
Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Chronic Migraine)		fremanezumab 675 mg/kwartał + placebo vs placebo, podanie podskórnie	
NCT02021773  (A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of Subcutaneous LBR-101 With Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine)	Dorośli pacjenci (18-65 r.ż.) z migreną przewlekłą (N=277)	Fremanezumab w niskiej dawce vs fremanezumab w wysokiej dawce vs placebo - podanie podskórnie (badanie randomizowane, typu <i>double-blind</i> )	Badanie zakończone, brak wyników na stronie rejestru (dostępne publikacja: <i>Bigal 2015 - CM</i> ) – badanie dodatkowe
NCT03539393  (A Fremanezumab (TEV-48125) Expanded Access Program for Patients With Migraine)	Dorośli pacjenci (18-70 r.ż.) z migreną przewlekłą lub epizodyczną, którzy ukończyli udział w badaniach <i>FOCUS</i> lub <i>HALO</i>	Fremanezumab 675 mg kwartalnie w 3 dawkach po 225 mg, podawane podskórnie (rozszerzony program dostępu)	Dostępne, w toku

Data ostatniego wyszukiwania: 18.11.2019 r.

## 1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoczonych formularzy.

## 1.6. Ocena jakości danych

### 1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [2], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), <3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie



śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej.

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów, streszczeń konferencyjnych).

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w Załączniku 10.4.

### 1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

## 1.7. Analiza ilościowa

### 1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [2, 5, 8, 9].

### 1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów,



u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

### 1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności – wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

## 1.8. Metaanaliza statystyczna

### 1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [2]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

### 1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [2] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;



- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz  $I^2$  [2]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości  $p < 0,1$ . Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

### 1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [2]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu w przypadku danych dychotomicznych metaanalizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych typu ciągłego metodą *Inverse Variance*. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [2, 10].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

### 1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [2]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz przy zrównoważonych liczebnie grupach w większości badań. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).



W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%;
- można było mówić o względnie małym efekcie interwencji tj.  $0,5 \leq OR \leq 2$ ;
- została zachowana równowaga grup zarówno w obrębie większości pojedynczych badań, jak i ich łącznych (zsumowanych) wielkości.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

## 2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment),
- MEDLINE przez Pubmed,
- EMBASE.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 15.11.2019 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono **6 przeglądów systematycznych**:

- Han L et al., *CGRP monoclonal antibody for preventive treatment of chronic migraine: An update of meta-analysis*, *Brain and Behavior*, 2018, doi: 10.1002/brb3.1215 [60];
- Hong P et al., *Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for preventive treatment of episodic migraine: A meta analysis*, *Clin Neurol Neurosurg*. 2017. 154(74-78) [61];
- Hou M et al., *The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis*, *Journal of Headache and Pain*, 2017, doi: 10.1186/s10194-017-0750-1 [62];
- Khan S et al., *CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: Systematic review of clinical data*, *Cephalalgia*. 2019. 39(3):374-389 [63];
- Xu D et al., *Safety and tolerability of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the prevention of episodic migraine - a meta-analysis of randomized controlled trials*, *Cephalalgia*, 2019, doi: 10.1177/0333102419829007 [64];
- Zhu Y et al., *The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis*, *Neurol Sci*. 2018. 39(12):2097-2106 [65].

W żadnym z badań włączonych do zidentyfikowanych przeglądów nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa profilaktycznego stosowania fremanezumabu w populacji pacjentów z

W ramach ww. przeglądów systematycznych analizowano efektywność terapii z udziałem przeciwciał monoklonalnych przeciwko peptydowi związanemu z genem kalcytoniny (CGRP, ang. *calcitonin gene-related peptide*) w: migrenie przewlekłej (Han 2018), epizodycznej (Hong 2017, Xu 2019, Zhu 2018), migrenie ogółem (Hou 2017) oraz migrenie i kłasterowym bólu głowy (Khan 2017). Do przeglądów włączono także badania dla fremanezumabu, tj. *Bigal 2015a* (NCT02021773) [50], *Silberstein 2017* (NCT02621931) [52] – migrena przewlekła oraz *Bigal 2015b* (NCT02025556) [55], *Dodick 2018* (NCT02629861) [56] – migrena epizodyczna.



W związku z faktem, iż w analizowanych badaniach (zaczepniętych z ww. opracowań wtórnych) populacja pacjentów była nieadekwatna względem kryteriów włączenia do niniejszej ekspertyzy [REDACTED]

[REDACTED] nie byli kwalifikowani do udziału w omawianych próbach klinicznych, przeglądy *Han 2018*, *Hong 2017*, *Hou 2017*, *Khan 2017*, *Xu 2019*, i *Zhu 2018* wykluczono z niniejszej analizy. Natomiast wyniki randomizowanych badań klinicznych, które nie spełniały kryteriów kwalifikacji, a które wносиły dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa profilaktycznego stosowania fremanezumabu w populacji dorosłych pacjentów z migreną [REDACTED] uwzględniono w ramach analiz dodatkowych, w postaci spoolowanych danych opracowanych na potrzeby *Silberstein 2019* [57]. Dodatkową ocenę bezpieczeństwa oraz skuteczności ocenianej interwencji poszerzono natomiast o wyniki badań długoterminowych *HALO-extension study* [58] oraz *Singh 2019* [59], których nie zawierały ww. przeglądy systematyczne.

Reasumując, nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia PICOS.

### 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 badanie randomizowane oceniające efektywność podawania fremanezumabu w postaci podskórnych wstrzyknięć w leczeniu profilaktycznym migreny [redacted] – FOCUS (Ferrari 2019 – NCT03308969) [36].

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano dodatkowo doniesienia ocenianej interwencji stosowanej w populacji pacjentów z migreną [redacted], które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy w zakresie populacji wnioskowanej:

- 1) Populacja pacjentów z migreną przewlekłą:
  - *Bigal 2015a* (NCT02021773) [50] – randomizowane badanie typu *head to head* oceniające efekty profilaktycznego leczenia z udziałem fremanezumabu (N=264);
  - *Silberstein 2017* (NCT02621931) [52] – randomizowane badanie bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fremanezumabu (N=1130);
- 2) Populacja pacjentów z migreną epizodyczną:
  - *Bigal 2015b* (NCT02025556) [55] - randomizowane badanie typu *head to head* oceniające efekty profilaktycznego leczenia z udziałem fremanezumabu (N=297);
  - *Dodick 2018* (NCT02629861) [56] – randomizowane badanie bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fremanezumabu (N=875).

W związku z tym, iż badania *Bigal 2015a*, *Silberstein 2017* dla CM oraz *Bigal 2015b* i *Dodick 2018* dla EM nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do przeglądu, ich wyniki uwzględniono w Dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (rozdział 6) – wykorzystano dane spoolowane z 4 ww. randomizowanych prób klinicznych przedstawione w publikacji *Silberstein 2019* [57].

Odnaleziono również 2 badania długoterminowe (52-tygodniowe), tj. *HALO\_extension study* [58] i *Singh 2019\_abstrakt* [59], których wyniki uwzględniono w ramach Dodatkowej oceny bezpieczeństwa (rozdział 6) i skuteczności (rozdział 9.5).

Doniesienie konferencyjne *Singh 2019* to badanie randomizowane, do którego włączono pacjentów (n=548), u których doszło do przejścia z postaci CM do EM. Porównywano dwa sposoby dawkowania fremanezumabu: FRE Q (podawany 1 raz na kwartał) vs FRE M (podawany co miesiąc).

Badanie *HALO\_extension study* (NCT02638103) to próba, w ramach której oceniono profil bezpieczeństwa i skuteczność terapii z fremanezumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą i migreną epizodyczną (N=1890). Część chorych zakwalifikowanych do udziału w omawianej próbie klinicznej pochodziła z badania *Silberstein 2017* (N=917, pacjenci z migreną przewlekłą) oraz z *Dodick 2018* (N=661, migrena epizodyczna). Włączono również 312 nowych pacjentów, w tym 193 z migreną przewlekłą i 119 z migreną epizodyczną.

Pełne charakterystyki wszystkich badań odnalezionych w ramach systematycznego wyszukiwania, które uwzględniono w analizie głównej i analizach dodatkowych niniejszego raportu HTA zamieszczono w załączniku (Charakterystyka badań włączonych do przeglądu).



## 4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ FREMANEZUMABU W LECZENIU PROFILAKTYCZNYM MIGRENY

### – ANALIZA GŁÓWNA

#### 4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano dla fremanezumabu (FRE) podawanego w postaci podskórnych iniekcji w populacji dorosłych pacjentów z migreną

jedno randomizowane badanie kliniczne wysokiej wiarygodności *FOCUS* (Ferrari 2019) w ramach, którego oceniano efekty leczenia dwóch sposobów dawkowania analizowanej interwencji tj. 675 mg fremanezumabu podawanego pierwszego miesiąca w postaci trzech wstrzyknięć w różne miejsca, 1 raz na kwartał, w kolejnych 2 miesiącach podawano placebo (FRE Q) vs 225 mg fremanezumabu + dwa wstrzyknięcia placebo jako pierwsza dawka, a w kolejnych 2 miesiącach tylko 225 mg fremanezumabu (FRE M) vs placebo podawane w comiesięcznych wstrzyknięciach (PL). Placebo ujęto w niniejszej analizie jako PL+BSC. W grupach FRE dopuszczalne było również stosowanie BSC. Badanie *FOCUS* stanowi główne źródło na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej a jego wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.

#### 4.2. Ocena heterogeniczności badań

Analizę heterogeniczności klinicznej, metodologicznej oraz statystycznej badań przeprowadza się w przypadku identyfikacji co najmniej dwóch prób klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy głównej przeglądu.

W związku z faktem, iż w ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby ekspertyzy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fremanezumabu we wnioskowanej populacji, odnaleziono tylko 1 badanie z randomizacją, brak natomiast doniesień innego typu, zamieszczanie opisu dotyczącego heterogeniczności jest w niniejszym rozdziale bezzasadne.

Pełną charakterystykę populacji włączonej oraz metodyki badania *FOCUS* przedstawiono w rozdziale Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

#### 4.3. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) po 12 tygodniach;
- Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) po 4 tygodniach;
- Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 50\%$  (50% wskaźnik odpowiedzi);
- Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu w trakcie 12 oraz 4 tygodni;
- Zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnie leków na ból głowy w miesiącu (MAHMD);
- Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 75\%$  (75% wskaźnik odpowiedzi);
- 100% wskaźnik odpowiedzi;

- 100% wskaźnik odpowiedzi przez  $\geq 1$  miesiąc w trakcie 12 tygodni;
- $\geq 50\%$  lub  $\geq 75\%$  wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. obserwacji;
- Zmiana średniej liczby godzin z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu;
- Dni z nudnościami i wymiotami w miesiącu;
- Dni z fotofobią i fonofobią w miesiącu;
- Dni podczas których użyto doraźnych leków przeciwko bólowi głowy w miesiącu;
- Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu po 12 tyg. obserwacji w subpopulacji pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie topiramatem, toksyną botulinową typu A, kwasem walproinowym, kwasem walproinowym + 2-3 lekami z innej klasy;
- $\geq 50\%$  wskaźnik odpowiedzi w populacji pacjentów, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na leczenie kwasem walproinowym + 2-3 lekami innej klasy;
- Zmiana punktacji w skali mierzącej stopień niepełnosprawności spowodowanej migrenowym bólem głowy (MIDAS);
- Zmiana punktacji w skali oceniającej wpływ bólu głowy na życie chorego (HIT-6);
- Zmiana liczby punktów wg kwestionariuszy MSQOL, EQ-5D, PHQ-9, WPAI, PGIC.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej stosowania fremanezumabu w postaci podskórnych iniekcji w populacji osób z migreną [REDACTED]

w oparciu o jedną randomizowaną próbę kliniczną *FOCUS*. Definicje omawianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

Jedynie w przypadku danych pochodzących z innego źródła [REDACTED] (*Ferrari 2019\_abstrakt P105*) niż pełnotekstowa publikacja do badania *FOCUS* (*Ferrari 2019*), autorzy wskazywali źródło danych. Brak źródła danych (referencji) rozumiane jest jako dane pochodzące z publikacji *Ferrari 2019*.





Tabela 4. Skuteczność kliniczna dla porównania FRE Q+BSC vs. PL+BSC, FRE M+BSC vs PL+BSC (FOCUS)

Punkt końcowy/populacja	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana, LSM (SE)	Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC (95% CI) lub (SE)	Wartość p
Ogółem (I-rzędowy punkt końcowy): pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z użyciem 2-4 klas leków stosowanych w profilaktyce migreny	FOCUS	12 tyg.	FRE Q+BSC	276	-3,7 (0,3)	-3,1 (-3,8; -2,4)	<0,0001
			FRE M+BSC	283	-4,1 (0,3)	-3,5 (-4,2; -2,8)	<0,0001
			PL+BSC	278	-0,6 (0,3)	nd	nd
Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) po 12 tygodniach	FOCUS	12 tyg.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie kwasem walproinowym + 2-3 lekami z innej klasy			PL+BSC	54	-0,2 (0,7)	nd	nd
Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) po 4 tygodniach	FOCUS	4 tyg.	FRE Q+BSC	276	-1,0 (0,1)	-0,9 (-1,2; -0,7)	<0,0001
			FRE M+BSC	283	-0,9 (0,1)	-0,8 (-1,1; -0,5)	<0,0001
			PL+BSC	278	-0,1 (0,1)	nd	nd
Procentowa zmiana liczby dni z migreną po 12 tygodniach	FOCUS	12 tyg.	FRE Q+BSC	276	Średnia (SD) -34,9% (31,7%)	-26,4 (-31,6; -21,2)*	<0,001*
			FRE M+BSC	283	Średnia (SD) -36,8% (32,1%)	-28,3 (-33,5; 23,1)*	<0,001*
			PL+BSC	279	Średnia (SD) -8,5% (31,3%)	nd	nd
Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu w trakcie 12 tygodni	FOCUS	12 tyg.	FRE Q+BSC	276	-3,9 (0,3)	-3,2 (-3,9; -2,5)	<0,0001
			FRE M+BSC	283	-4,2 (0,3)	-3,6 (-4,3; -2,9)	<0,0001
			PL+BSC	278	-0,6 (0,3)	nd	nd
Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu w trakcie 4 tygodni	FOCUS	4 tyg.	FRE Q+BSC	276	-4,2 (0,4)	-3,7 (-4,4; -3,0)	<0,0001
			FRE M+BSC	283	-4,5 (0,3)	-3,9 (-4,6; -3,2)	<0,0001
			PL+BSC	278	-0,5 (0,3)	nd	nd
Zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnie leków na ból głowy w miesiącu (MAHMD)	FOCUS	12 tyg.	FRE Q+BSC	276	-3,7 (0,3)	-3,1 (-3,8; -2,4)	<0,0001
			FRE M+BSC	283	-3,9 (0,3)	-3,4 (-4,0; -2,7)	<0,0001
			PL+BSC	278	-0,6 (0,3)	nd	nd
Zmiana średniej liczby godzin z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu	FOCUS	12 tyg.	FRE Q+BSC	276	-17,2 (3,1)	-14,4 (-20,9; -7,9)	<0,0001
			FRE M+BSC	283	-19,4 (3,1)	-16,6 (-23,1; -10,1)	<0,0001
			PL+BSC	278	-2,8 (3,1)	nd	nd

Dni z nudnościami i wymiotami w miesiącu	FOCUS	12 tyg.	FRE Q+BSC	276	-2,5 (0,3)	-1,9 (-2,5; -1,4)	<0,0001
			FRE M+BSC	283	-2,6 (0,3)	-2,1 (-2,6; -1,5)	<0,0001
			PL+BSC	278	-0,5 (0,3)	nd	nd
Dni z fotofobią i fonofobią w miesiącu	FOCUS	12 tyg.	FRE Q+BSC	276	-2,6 (0,3)	-2,2 (-2,9; -1,6)	<0,0001
			FRE M+BSC	283	-3,1 (0,3)	-2,8 (-3,4; -2,1)	<0,0001
			PL+BSC	278	-0,4 (0,3)	nd	nd
Dni podczas których użyto doraźnych leków przeciwko bólowi głowy w miesiącu	FOCUS	12 tyg.	FRE Q+BSC	276	-3,0 (0,3)	-2,8 (-3,4; -2,2)	<0,0001
			FRE M+BSC	283	-3,4 (0,3)	-3,1 (-3,7; -2,6)	<0,0001
			PL+BSC	278	-0,2 (0,3)	nd	nd

Punkt końcowy/populacja	Badanie	Okres obserw.	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), FRE+BSC vs PL+BSC	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p	
Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o $\geq 50\%$ (50% wskaźnik odpowiedzi)	Ogółem	12 tyg.	FRE Q+BSC	276	95 (34)	5,8 (3,6; 9,6)	4 (4; 6)	<0,0001	
			FRE M+BSC	283	97 (34)	5,8 (3,6; 9,5)	4 (4; 6)	<0,0001	
			PL+BSC	278	24 (9)	nd	nd	nd	
		4 tyg.	FRE Q+BSC	276	105 (38)	5,8 (3,6; 9,3)	4 (3; 5)	<0,0001	
			FRE M+BSC	283	101 (36)	5,3 (3,3; 8,4)	4 (4; 6)	<0,0001	
			PL+BSC	278	28 (10)	nd	nd	nd	
		Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie kwasem walproinowym + 2-3 lekami z innej klasy	12 tyg.	FRE Q+BSC	50	15 (30)	14,1 (2,9; 68,1)	4 (3; 8)	0,0010
				FRE M+BSC	60	17 (28)	13,3 (2,8; 62,9)	5 (3; 9)	0,0012
				PL+BSC	54	2 (4)	nd	nd	nd
	FOCUS	12 tyg.							





INAR

A CERTARA COMPANY

Punkt końcowy		Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana, LSM (SE)	MD (95% CI) lub (SE), FRE+BSC vs PL+BSC	Wartość p					
≥75% wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. Obserwacji		FOCUS	12 tyg.	FRE Q+BSC	276	8 (3)	4,21 (0,9; 20,1)	nd	0,0711				
				FRE M+BSC	283	16 (6)	8,60 (2,0; 37,9)	21 (13; 48)	0,0045				
				PL+BSC	278	2 (<1)	nd	nd	nd				
Stopień niepełnosprawności spowodowanej bólem głowy/migreną (patient-reported disability)	HIT-6	FOCUS	4 tyg. po podaniu III dawki leku	FRE Q+BSC	276		-5,2 (0,6)	-3,0 (-4,1; -1,8)	<0,0001				
				FRE M+BSC	283		-6,1 (0,5)	-3,8 (-5,0; -2,7)	<0,0001				
				PL+BSC	278		-2,2 (0,5)	nd	nd				
	MIDAS			FRE Q+BSC	276		-19,7 (3,3)	-12,7 (-19,5; -6,0)	0,0002				
				FRE M+BSC	283		-24,7 (3,2)	-17,7 (-24,5; -11,0)	<0,0001				
				PL+BSC	278		-7,0 (3,2)	nd	nd				
	Jakość życia (quality-of-life)			MSQOL	FOCUS	4 tyg. po podaniu III dawki leku	Role Function-Restrictive (domena RR)	FRE Q+BSC	276		15,7 (1,5)	8,8 (5,7; 11,9)	<0,0001
							FRE M+BSC	283		17,5 (1,5)	10,6 (7,5; 13,7)	<0,0001	
							PL+BSC	278		6,9 (1,5)	nd	nd	
Role Function-Preventive (domena RP)		FRE Q+BSC	276				11,9 (1,39)	5,7 (1,46)	<0,0001				
		FRE M+BSC	283				14,4 (1,37)	8,2 (1,45)	<0,0001				
		PL+BSC	278				6,2 (1,37)	nd	nd				
Emotional Function (domena EF)		FRE Q+BSC	276				13,4 (1,72)	9,0 (1,81)	<0,0001				
		FRE M+BSC	283				15,6 (1,70)	11,2 (1,80)	<0,0001				
		PL+BSC	278				4,4 (1,70)	nd	nd				
Ogólny stan zdrowia (health status)	EQ-5D-5L	FOCUS	4 tyg. po podaniu III dawki leku	FRE Q+BSC	276		4,7 (1,4)	3,0 (0,1; 5,9)	0,0426				
				FRE M+BSC	283		7,2 (1,4)	5,6 (2,7; 8,5)	0,0002				
				PL+BSC	278		1,6 (1,4)	nd	nd				



Ocena stanu zdrowia z naciskiem na stany depresyjne (depression status)	PHQ-9	FRE Q+BSC	276	-1,3 (0,4)	-0,6 (-1,3; 0,1)	0,0823			
		FRE M+BSC	283	-1,8 (0,3)	-1,1 (-1,8; -0,3)	0,0037			
		PL+BSC	278	-0,7 (0,3)	nd	nd			
Oceny wydajności pracy i upośledzenia aktywności (work productivity and activity impairment)	% utraconego czasu pracy z powodu stanu zdrowia	FRE Q+BSC	276	-4,7 (2,2)	-4,3 (-8,7; 0,2)	0,0584			
		FRE M+BSC	283	-5,3 (2,1)	-4,9 (-9,3; -0,5)	0,0302			
		PL+BSC	278	-0,5 (2,2)	nd	nd			
	% upośledzenia aktywności podczas pracy z powodu stanu zdrowia	FRE Q+BSC	276	-13,9 (2,32)	-6,9 (2,43)	0,0046			
		FRE M+BSC	283	-15,2 (2,27)	-8,3 (2,43)	0,0007			
		PL+BSC	278	-7,0 (2,35)	nd	nd			
	% upośledzenia pracy ogółem z powodu stanu zdrowia	FRE Q+BSC	276	-14,3 (2,62)	-7,9 (2,74)	0,0040			
		FRE M+BSC	283	-16,2 (2,55)	-9,8 (2,74)	0,0004			
		PL+BSC	278	-6,4 (2,65)	nd	nd			
	% upośledzenia aktywności ogółem z powodu stanu zdrowia	FRE Q+BSC	276	-13,7 (1,92)	-8,6 (2,02)	<0,0001			
		FRE M+BSC	283	-16,0 (0,19)	-10,9 (2,01)	<0,0001			
		PL+BSC	278	-5,1 (1,90)	nd	nd			
Punkt końcowy/populacja		Badanie	Okres obserw.	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), FRE+BSC vs PL+BSC	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p
Ocena ogólnego odczucia zmiany stanu zdrowia wg kwestionariusza PGIC (patient satisfaction)	7 pkt = znacząca poprawa	FOCUS	4 tyg. po podaniu III dawki leku	FRE Q+BSC	276	56 (20)	3,28 (1,91; 5,64)	8 (6; 14)	<0,001
				FRE M+BSC	283	64 (23)	3,77 (2,21; 6,43)	7 (5; 11)	<0,001
	PL+BSC			278	20 (7)	nd	nd	nd	
	FRE Q+BSC			276	63 (23)	2,36 (1,48; 3,76)	9 (6; 19)	<0,001	
	FRE M+BSC			283	86 (30)	3,48 (2,22; 5,46)	6 (4; 8)	<0,001	
6 pkt = poprawa									

INAR

A CERTARA COMPANY

5 pkt = umiarkowana poprawa	PL+BSC	278	31 (11)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	41 (15)	1,44 (0,87; 2,39)	nd	0,15
	FRE M+BSC	283	32 (11)	1,05 (0,62; 1,79)	nd	0,85
6 pkt = jakakolwiek poprawa	PL+BSC	278	30 (11)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	18 (7)	1,42 (0,68; 2,96)	nd	0,35
	FRE M+BSC	283	12 (4)	0,90 (0,40; 2,01)	nd	0,80
5 pkt = niewielka poprawa	PL+BSC	278	13 (5)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	24 (9)	1,23 (0,66; 2,28)	nd	0,51
	FRE M+BSC	283	26 (9)	1,31 (0,71; 2,40)	nd	0,39
4 pkt = prawie bez zmian	PL+BSC	278	20 (7)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	30 (11)	0,49 (0,31; 0,80)	12 (7; 34)	0,004
	FRE M+BSC	283	26 (9)	0,41 (0,25; 0,68)	10 (7; 21)	<0,001
3 pkt = brak zmian	PL+BSC	278	55 (20)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	39 (14)	0,32 (0,21; 0,49)	6 (4; 8)	<0,001
	FRE M+BSC	283	25 (9)	0,19 (0,12; 0,31)	5 (4; 6)	<0,001
5-7 pkt	PL+BSC	278	94 (34)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	160 (58)	3,36 (2,36; 4,77)	4 (3; 5)	<0,001
	FRE M+BSC	283	182 (64)	4,38 (3,07; 6,25)	3 (3; 4)	<0,001
	PL+BSC	278	81 (29)	nd	nd	nd

\*oszacowano na podstawie dostępnych danych;





- e) Dni podczas których użyto doraźnych leków przeciwko bólowi głowy w miesiącu – 12 tyg. (-3,0 dni vs -0,2 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; -3,4 dni vs -0,2 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
- f) Zmiana średniej liczby godzin z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu – 12 tyg. (-17,2 dni vs -2,8 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; -19,4 dni vs -2,8 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
- g) Dni z nudnościami i wymiotami w miesiącu – 12 tyg. (-2,5 dni vs -0,5 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; -2,6 dni vs -0,5 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
- h) Dni z fotofobią i fonofobią w miesiącu – 12 tyg. (-2,6 dni vs -0,4 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; -3,1 dni vs -0,4 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
- i) Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 50\%$  (50% wskaźnik odpowiedzi):
- w populacji ogółem – 4 tyg. (38% vs 10% dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; 36% vs 10% dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ), 12 tyg. (34% vs 9% zarówno dla FRE Q+BSC vs PL+BSC jak i FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
- [REDACTED]
- pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie kwasem walproinowym + 2-3 lekami z innej klasy – 12 tyg. (30% vs 4% dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p=0,001$ ; 28% vs 4% dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p=0,0012$ );
- j) Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 75\%$  (75% wskaźnik odpowiedzi) – 12 tyg. (8% vs 2% dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p=0,0021$ ; 12% vs 2% dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
- k) 100% wskaźnik odpowiedzi przez  $\geq 1$  miesiąc w trakcie 12 tygodni (10% vs 3% dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p=0,0012$ ; 8% vs 3% dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p=0,0076$ );
- l)  $\geq 50\%$  wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. obserwacji (20% vs 3% dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; 19% vs 3% dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
- m)  $\geq 75\%$  wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. obserwacji (6% vs  $<1\%$  dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p=0,0045$ );
- n) *Patient-reported outcomes* (4 tyg. po podaniu trzeciej dawki leku):
- Stopień niepełnosprawności spowodowanej bólem głowy i migreną oceniany wg kwestionariuszy HIT-6 i MIDAS (niższy stopień niepełnosprawności notowano wśród pacjentów otrzymujących fremanezumab;  $p<0,0001$  dla dawkowania 1 raz na kwartał oraz co miesiąc w przypadku HIT-6 oraz  $p=0,0002$  i  $<0,0001$  dla MIDAS);
  - Jakość życia wg kwestionariusza MSQOL (wyższe wartości punktowe wskazujące na lepszą jakość życia chorych leczonych FRE Q+BSC lub FRE M+BSC ( $p<0,0001$  w obu przypadkach));
  - Ogólny stan zdrowia wg EQ-5D (większa poprawa ogólnego stanu zdrowia u pacjentów stosujących FRE w obu formach dawkowania ( $p=0,04$  dla FRE Q+BSC vs PL+BSC i  $p=0,0002$  dla FRE M+BSC));
  - Ocena stanu zdrowia z naciskiem na stany depresyjne wg PHQ-9 (niższe wartości punktowe dla FRE M+BSC vs PL+BSC oznaczały lepszy stan zdrowia z mniejszą ilością stanów depresyjnych;  $p=0,0037$ );
  - Oceny wydajności pracy i upośledzenia aktywności wg kwestionariusza WPAI (wyższą wydajność pracy i mniejsze upośledzenie pozostałych aktywności raportowano w grupie FRE M+BSC w porównaniu z PL+BSC;  $p=0,03$ );



- Ocena ogólnego odczucia zmiany stanu zdrowia wg kwestionariusza PGIC (pacjenci przyjmujący fremanezumab znacząco częściej wybierali odpowiedzi wskazujące na poprawę w zakresie odczuwanych objawów niż pogorszenie ( $p=0,0043$  i  $<0,0001$  odpowiednio dla porównań FRE Q+BSC vs PL+BSC oraz FRE M+BSC vs PL+BSC)).

Wąskie przedziały ufności parametru NNT świadczą o klinicznej istotności uzyskanych wyników.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami wykazano w przypadku następujących punktów końcowych: 1) 100% wskaźnik odpowiedzi – 12 tyg., 2)  $\geq 75\%$  wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. obserwacji (FRE Q+BSC vs PL+BSC), 3) Ocena stanu zdrowia z naciskiem na stany depresyjne wg PHQ-9 – 4 tyg. po podaniu trzeciej dawki leku (FRE Q+BSC vs PL+BSC), 4) Oceny wydajności pracy i upośledzenia aktywności wg kwestionariusza WPAl – 4 tyg. po podaniu trzeciej dawki leku (FRE Q+BSC vs PL+BSC).

#### 4.4. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*);
- AEs związane z leczeniem;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- Przerwanie udziału w badaniu;
- Zgony;
- Parametry laboratoryjne;
- Parametry życiowe (ang. *vital signs*);
- Badania fizykalne.

Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa stosowania fremanezumabu w postaci podskórnych iniekcji w populacji osób z migreną [REDACTED] w oparciu o jedną randomizowaną próbę kliniczną *FOCUS*, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Bezpieczeństwo dla porównania FRE Q+BSC vs. PL+BSC i FRE M+BSC vs PL+BSC (*FOCUS*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)** FRE+BSC vs PL+BSC	NNT/NNH (95% CI)**	Wartość p**
Zdarzenia niepożądane ogółem	<i>FOCUS</i>	12 tygodni	FRE Q+BSC	276	151 (55)	1,29 (0,92; 1,80)	nd	0,136
			FRE M+BSC	285	129 (45)	0,88 (0,63; 1,23)	nd	0,460
			PL+BSC	277	134 (48)	nd	nd	nd
FRE Q+BSC			276	2 (<1)	0,50 (0,09; 2,74)	nd	0,423	
FRE M+BSC			285	4 (1)	0,97 (0,24; 3,92)	nd	0,97	
PL+BSC			277	4 (1)	nd	nd	nd	
Ciężkie zdarzenia niepożądane								



INAR

A CERTARA COMPANY

AEs związane z leczeniem	FRE Q+BSC	276	57 (21)	1,05 (0,69; 1,59)	nd	0,816
	FRE M+BSC	285	55 (19)	0,97 (0,64; 1,46)	nd	0,868
	PL+BSC	277	55 (20)	nd	nd	nd
AEs prowadzące do przerwania leczenia	FRE Q+BSC	276	1 (<1)	0,33 (0,03; 3,21)	nd	0,341
	FRE M+BSC	285	4 (1)	1,30 (0,29; 5,86)	nd	0,733
	PL+BSC	277	3 (1)	nd	nd	nd
Rumień w miejscu iniekcji	FRE Q+BSC	276	19 (7)	1,29 (0,64; 2,60)	nd	0,473
	FRE M+BSC	285	16 (6)	1,04 (0,50; 2,14)	nd	0,918
	PL+BSC	277	15 (5)	nd	nd	nd
Stwardnienie w miejscu iniekcji	FRE Q+BSC	276	12 (4)	1,004 (0,44; 2,28)	nd	0,993
	FRE M+BSC	285	13 (5)	1,06 (0,47; 2,36)	nd	0,895
	PL+BSC	277	12 (4)	nd	nd	nd
Ból w miejscu iniekcji	FRE Q+BSC	276	11 (4)	1,40 (0,55; 3,53)	nd	0,481
	FRE M+BSC	285	9 (3)	1,10 (0,42; 2,88)	nd	0,852
	PL+BSC	277	8 (3)	nd	nd	nd
Zapalenie nosogardzieli	FRE Q+BSC	276	13 (5)	1,20 (0,53; 2,72)	nd	0,670
	FRE M+BSC	285	7 (2)	0,61 (0,23; 1,59)	nd	0,312
	PL+BSC	277	11 (4)	nd	nd	nd
Zmęczenie	FRE Q+BSC	276	9 (3)	3,08 (0,82; 11,50)	nd	0,094
	FRE M+BSC	285	9 (3)	2,98 (0,80; 11,12)	nd	0,104
	PL+BSC	277	3 (1)	nd	nd	nd
Bezsenność	FRE Q+BSC	276	6 (2)	3,06 (0,61; 15,27)	nd	0,174

INAR

A CERTARA COMPANY

	FRE M+BSC	285	7 (2)	3,46 (0,71; 16,81)	nd	0,123
	PL+BSC	277	2 (<1)	nd	nd	nd
Infekcja górnych dróg oddechowych	FRE Q+BSC	276	4 (1)	1,34 (0,30; 6,06)	nd	0,701
	FRE M+BSC	285	9 (3)	2,98 (0,80; 11,12)	nd	0,104
	PL+BSC	277	3 (1)	nd	nd	nd
Biegunka	FRE Q+BSC	276	7 (3)	2,38 (0,61; 9,29)	nd	0,213
	FRE M+BSC	285	2 (<1)	0,65 (0,11; 3,89)	nd	0,633
	PL+BSC	277	3 (1)	nd	nd	nd
Zawroty głowy	FRE Q+BSC	276	5 (2)	1,69 (0,40; 7,12)	nd	0,478
	FRE M+BSC	285	4 (1)	1,30 (0,29; 5,86)	nd	0,733
	PL+BSC	277	3 (1)	nd	nd	nd
Zaparcie	FRE Q+BSC	276	7 (3)	3,58 (0,74; 17,38)	nd	0,114
	FRE M+BSC	285	1 (<1)	0,48 (0,04; 5,37)	nd	0,555
	PL+BSC	277	2 (<1)	nd	nd	nd
Grypa	FRE Q+BSC	276	2 (<1)	1,004 (0,14; 7,18)	nd	0,997
	FRE M+BSC	285	6 (2)	2,96 (0,59; 14,78)	nd	0,187
	PL+BSC	277	2 (<1)	nd	nd	nd
Świąd w miejscu iniekcji	FRE Q+BSC	276	3 (1)	1,004 (0,20; 5,02)	nd	0,996
	FRE M+BSC	285	5 (2)	1,63 (0,39; 6,89)	nd	0,506
	PL+BSC	277	3 (1)	nd	nd	nd
Ból pleców	FRE Q+BSC	276	5 (2)	1,004 (0,29; 3,51)	nd	0,995
	FRE M+BSC	285	2 (<1)	0,38 (0,07; 2,00)	nd	0,256



INAR

A CERTARA COMPANY

	PL+BSC	277	5 (<2)	nd	nd	nd
Siniak w miejscu iniekcji	FRE Q+BSC	276	2 (<1)	1,004 (0,14; 7,18)	nd	0,997
	FRE M+BSC	285	5 (2)	2,46 (0,47; 12,76)	nd	0,285
	PL+BSC	277	2 (<1)	nd	nd	nd
Parestezja w miejscu iniekcji	FRE Q+BSC	276	4 (1)	1,34 (0,30; 6,06)	nd	0,701
	FRE M+BSC	285	3 (1)	0,97 (0,19; 4,86)	nd	0,972
	PL+BSC	277	3 (1)	nd	nd	nd
Przyrost masy ciała	FRE Q+BSC	276	4 (1)	4,06 (0,45; 36,55)	nd	0,212
	FRE M+BSC	285	3 (1)	2,94 (0,30; 28,40)	nd	0,352
	PL+BSC	277	1 (<1)	nd	nd	nd
Ból górnej części brzucha	FRE Q+BSC	276	4 (1)	9,15 (0,49; 170,31)	nd	0,138
	FRE M+BSC	285	2 (<1)	Peto 7,21 (0,45; 115,59)	nd	0,304 Peto 0,163
	PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
Nieżyt żołądka i jelit	FRE Q+BSC	276	3 (1)	0,42 (0,11; 1,66)	nd	0,217
	FRE M+BSC	285	3 (1)	0,41 (0,111; 1,60)	nd	0,200
	PL+BSC	277	7 (3)	nd	nd	nd
Wysypka w miejscu iniekcji	FRE Q+BSC	276	3 (1)	1,51 (0,25; 9,11)	nd	0,653
	FRE M+BSC	285	3 (1)	1,46 (0,24; 8,82)	nd	0,678
	PL+BSC	277	2 (<1)	nd	nd	nd
Nudności	FRE Q+BSC	276	4 (1)	0,66 (0,19; 2,38)	nd	0,530
	FRE M+BSC	285	2 (<1)	0,32 (0,06; 1,60)	nd	0,164

INAR

A CERTARA COMPANY

	PL+BSC	277	6 (2)	nd	nd	nd
Infekcja dróg moczowych	FRE Q+BSC	276	3 (1)	0,60 (0,14; 2,53)	nd	0,48
	FRE M+BSC	285	3 (1)	0,58 (0,14; 2,45)	nd	0,457
	PL+BSC	277	5 (2)	nd	nd	nd
Niepokój	FRE Q+BSC	276	3 (1)	Peto 7,47 (0,77; 72,11)	nd	Peto 0,082
	FRE M+BSC	285	2 (<1)	Peto 7,21 (0,45; 115,59)	nd	Peto 0,163
	PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
Wzrost wystandaryzowanego międzynarodowego współczynnika czasu protrombinowego (INR, ang. <i>international normalised ratio</i> )	FRE Q+BSC	276	3 (1)	1,51 (0,25; 9,11)	nd	0,653
	FRE M+BSC	285	2 (<1)	0,97 (0,14; 6,95)	nd	0,977
	PL+BSC	277	2 (<1)	nd	nd	nd
Migrena	FRE Q+BSC	276	2 (<1)	0,22 (0,05; 1,02)	nd	0,052
	FRE M+BSC	285	3 (1)	0,32 (0,09; 1,18)	nd	0,087
	PL+BSC	277	9 (3)	nd	nd	nd
Ból szyji	FRE Q+BSC	276	2 (<1)	Peto 7,44 (0,46; 119,30)	nd	Peto 0,156
	FRE M+BSC	285	3 (1)	Peto 7,24 (0,75; 69,86)	nd	Peto 0,087
	PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
Ból kończyn	FRE Q+BSC	276	2 (<1)	0,67 (0,11; 4,02)	nd	0,66
	FRE M+BSC	285	3 (1)	0,97 (0,19; 4,86)	nd	0,972
	PL+BSC	277	3 (1)	nd	nd	nd

INAR

A CERTARA COMPANY

Łysienie	FRE Q+BSC	276	2 (<1)	1,004 (0,14; 7,18)	nd	0,997
	FRE M+BSC	285	2 (<1)	0,97 (0,14; 6,95)	nd	0,977
	PL+BSC	277	2 (<1)	nd	nd	nd
Ból stawów	FRE Q+BSC	276	2 (<1)	0,67 (0,11; 4,02)	nd	0,658
	FRE M+BSC	285	2 (<1)	0,65 (0,11; 3,89)	nd	0,633
	PL+BSC	277	3 (1)	nd	nd	nd
Astenia	FRE Q+BSC	276	1 (<1)	0,33 (0,03; 3,21)	nd	0,341
	FRE M+BSC	285	3 (1)	0,97 (0,19; 4,86)	nd	0,972
	PL+BSC	277	3 (1)	nd	nd	nd
Nadciśnienie tętnicze	FRE Q+BSC	276	3 (1)	1,51 (0,25; 9,11)	nd	0,653
	FRE M+BSC	285	1 (<1)	0,48 (0,04; 5,37)	nd	0,555
	PL+BSC	277	2 (<1)	nd	nd	nd
Uczucie ciepła w miejscu iniekcji	FRE Q+BSC	276	1 (<1)	Peto 7,42 (0,15; 373,77)	nd	Peto 0,316
	FRE M+BSC	285	3 (1)	Peto 7,24 (0,75; 69,86)	nd	Peto 0,087
	PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
Wysypka	FRE Q+BSC	276	1 (<1)	0,50 (0,05; 5,55)	nd	0,572
	FRE M+BSC	285	3 (1)	1,46 (0,24; 8,82)	nd	0,678
	PL+BSC	277	2 (<1)	nd	nd	nd
Zgony	FRE Q+BSC	276	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE Q+BSC i PL+BSC – brak zdarzeń w obu grupach		
	FRE M+BSC	285	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE Q+BSC i PL+BSC – brak zdarzeń w obu grupach		



INAR

A CERTARA COMPANY

Zdarzenia niepożądane sercowo- naczyniowe	Kołatanie serca	PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
		FRE Q+BSC	276	1 (<1)	0,50 (0,05; 5,55)	nd	0,572
		FRE M+BSC	285	2 (<1)	0,97 (0,14; 6,95)	nd	0,977
	Migotanie przedsionków	PL+BSC	277	2 (<1)	nd	nd	nd
		FRE Q+BSC	276	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE Q+BSC i PL+BSC – brak zdarzeń w obu grupach		
		FRE M+BSC	285	1 (<1)	Peto 7,19 (0,14; 362,25)	nd	Peto 0,324
	Tachykardia nadkomorowa	PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
		FRE Q+BSC	276	1 (<1)	Peto 7,42 (0,15; 373,77)	nd	Peto 0,316
		FRE M+BSC	285	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE M+BSC i PL+BSC – brak zdarzeń w obu grupach		
	Częstoskurcz	PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
		FRE Q+BSC	276	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE Q+BSC i PL+BSC – brak zdarzeń w obu grupach		
		FRE M+BSC	285	1 (<1)	Peto 7,19 (0,14; 362,25)	nd	Peto 0,324
	Bradykardia	PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
		FRE Q+BSC	276	0 (0)	Peto 0,14 (0,003; 6,85)	nd	Peto 0,318
		FRE M+BSC	285	0 (0)	Peto 0,13 (0,003; 6,63)	nd	Peto 0,310
	Nadciśnienie tętnicze	PL+BSC	277	1 (<1)	nd	nd	nd
		FRE Q+BSC	276	3 (1)	1,51 (0,25; 9,11)	nd	0,653
			FRE M+BSC	285	1 (<1)	0,48 (0,04; 5,37)	

Krwiak	PL+BSC	277	2 (<1)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	2 (<1)	Peto 7,44 (0,46; 119,30)	nd	Peto 0,156
	FRE M+BSC	285	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE M+BSC i BSC – brak zdarzeń w obu grupach		
Uderzenie gorąca	PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	2 (<1)	2,02 (0,18; 22,35)	nd	0,568
	FRE M+BSC	285	1 (<1)	0,97 (0,06; 15,62)	nd	0,984
Choroba naczyń obwodowych	PL+BSC	277	1 (<1)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	1 (<1)	Peto 7,42 (0,15; 373,77)	nd	Peto 0,316
	FRE M+BSC	285	1 (<1)	Peto 7,19 (0,14; 362,25)	nd	Peto 0,324
Niedociśnienie tętnicze	PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	0 (0)	Peto 0,14 (0,003; 6,85)	nd	Peto 0,318
	FRE M+BSC	285	1 (<1)	0,97 (0,06; 15,62)	nd	0,984
Choroba tętnic skroniowych	PL+BSC	277	1 (<1)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE Q+BSC i PL+BSC – brak zdarzeń w obu grupach		
	FRE M+BSC	285	1 (<1)	Peto 7,19 (0,14; 362,25)	nd	Peto 0,324
	PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	0 (0)	Peto 0,14 (0,003; 6,85)	nd	Peto 0,318



Uczucie chłodu w dystalnych częściach ciała	FRE M+BSC	285	0 (0)	Peto 0,13 (0,003; 6,63)	nd	Peto 0,310
	PL+BSC	277	1 (<1)	nd	nd	nd
Zdarzenia niepożądane w obrębie wątroby i dróg żółciowych	FRE Q+BSC	276	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE Q+BSC i PL+BSC – brak zdarzeń w obu grupach		
	FRE M+BSC	285	1 (<1)	Peto 7,19 (0,14; 362,25)	nd	Peto 0,324
Utrata pacjentów z leczenia (ogółem; najczęstsze przyczyny)	PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	4 (1,4)*	0,30 (0,10; 0,94)	32 (17; 276)	0,038
	FRE M+BSC	283	11 (3,9)*	0,83 (0,36; 1,88)	nd	0,651
	PL+BSC	279	13 (4,7)*	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	1 (0,4)*	1,01 (0,06; 16,24)	nd	0,994
	FRE M+BSC	283	4 (1,4)*	3,99 (0,44; 35,89)	nd	0,218
	PL+BSC	279	1 (0,4)*	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	1 (0,4)*	0,34 (0,04; 3,24)	nd	0,344
	FRE M+BSC	283	4 (1,4)*	1,32 (0,29; 5,95)	nd	0,719
	PL+BSC	279	3 (1,1)*	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	0 (0)*	Peto 0,14 (0,003; 6,90)	nd	Peto 0,320
	FRE M+BSC	283	0 (0)*	Peto 0,13 (0,003; 6,73)	nd	Peto 0,314
	PL+BSC	279	1 (0,4)*	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	0 (0)*	0,09 (0,005; 1,64)	nd	0,104
FRE M+BSC	283	2 (0,7)*	0,39 (0,08; 2,03)	nd	0,263	
PL+BSC	279	5 (1,8)*	nd	nd	nd	
Ogółem						
z powodu wycofania zgody						
z powodu AEs						
z okresu obserwacji						
odstępstwa od protokołu						



<p>non-compliance</p> <hr/> <p>brak skuteczności leczenia</p> <hr/> <p>inne przyczyny</p>				FRE Q+BSC	276	1 (0,4)*	1,01 (0,06; 16,24)	nd	0,994
				FRE M+BSC	283	0 (0)*	Peto 0,13 (0,003; 6,73)	nd	Peto 0,314
				PL+BSC	279	1 (0,4)*	nd	nd	nd
				FRE Q+BSC	276	1 (0,4)*	1,01 (0,06; 16,24)	nd	0,994
				FRE M+BSC	283	0 (0)*	Peto 0,13 (0,003; 6,73)	nd	Peto 0,314
				PL+BSC	279	1 (0,4)*	nd	nd	nd
				FRE Q+BSC	276	0 (0)*	Peto 0,14 (0,003; 6,90)	nd	Peto 0,320
				FRE M+BSC	283	1 (0,4)*	0,99 (0,06; 15,84)	nd	0,992
				PL+BSC	279	1 (0,4)*	nd	nd	nd
<b>Potencjalnie klinicznie istotne odchylenia od normy w zakresie wyników badań laboratoryjnych</b>									
<p>Badania surowicy krwi</p> <hr/> <p>azot mocznikowy we krwi: <math>\geq 10,71</math> mmol/l</p> <hr/> <p>bilirubina: <math>\geq 34,2</math> <math>\mu</math>mol/l</p> <hr/> <p>ALT (alanine aminotransferase): <math>\geq 3</math> x ULN</p>		<p>FOCUS</p>	<p>12 tygodni</p>	FRE Q+BSC	276	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE Q+BSC i PL+BSC – brak zdarzeń w obu grupach		
				FRE M+BSC	285	1 (<1)	Peto 7,19 (0,14; 362,25)	nd	Peto 0,324
				PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
				FRE Q+BSC	276	1 (<1)	1,004 (0,06; 16,13)	nd	0,998
				FRE M+BSC	285	1 (<1)	0,97 (0,06; 15,62)	nd	0,984
				PL+BSC	277	1 (<1)	nd	nd	nd
				FRE Q+BSC	276	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE Q+BSC i PL+BSC – brak zdarzeń w obu grupach		
				FRE M+BSC	285	1 (<1)	Peto 7,19 (0,14; 362,25)	nd	Peto 0,324

<p>AST (<i>aspartate aminotransferase</i>): <math>\geq 3</math> x ULN</p> <hr/> <p>GGT (<i>gamma glutamyl transferase</i>): <math>\geq 3</math> x ULN</p> <hr/> <p>moczan: <math>\geq 506</math> <math>\mu\text{mol/l}</math> (tylko kobiety)</p> <hr/> <p>hemoglobina: <math>\leq 95</math> g/l (tylko kobiety)</p> <hr/> <p>Badania hematologiczne /krzepliwości krwi</p> <p>hematokryt: <math>\leq 0,32</math> (tylko kobiety)</p> <hr/> <p>leukocyty <math>\leq 3</math> x <math>10^9/l</math></p>	PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE Q+BSC i PL+BSC – brak zdarzeń w obu grupach		
	FRE M+BSC	285	1 (<1)	Peto 7,19 (0,14; 362,25)	nd	Peto 0,324
	PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	1 (<1)	Peto 7,42 (0,15; 373,77)	nd	Peto 0,316
	FRE M+BSC	285	2 (<1)	Peto 7,21 (0,45; 115,59)	nd	Peto 0,163
	PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	1 (<1)	Peto 7,42 (0,15; 373,77)	nd	Peto 0,316
	FRE M+BSC	285	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE M+BSC i PL+BSC – brak zdarzeń w obu grupach		
	PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	1 (<1)	Peto 7,42 (0,15; 373,77)	nd	Peto 0,316
	FRE M+BSC	285	1 (<1)	Peto 7,19 (0,14; 362,25)	nd	Peto 0,324
PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd	
FRE Q+BSC	276	2 (<1)	2,02 (0,18; 22,35)	nd	0,568	
FRE M+BSC	285	1 (<1)	0,97 (0,06; 15,62)	nd	0,984	
PL+BSC	277	1 (<1)	nd	nd	nd	
FRE Q+BSC	276	2 (<1)	0,40 (0,08; 2,06)	nd	0,272	
FRE M+BSC	285	1 (<1)	0,19 (0,02; 1,65)	nd	0,133	

INAR

A CERTARA COMPANY

	PL+BSC	277	5 (2)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	1 (<1)	Peto 7,42 (0,15; 373,77)	nd	Peto 0,316
	FRE M+BSC	285	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE M+BSC i PL+BSC – brak zdarzeń w obu grupach		
	PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	1 (<1)	0,50 (0,05; 5,55)	nd	0,572
	FRE M+BSC	285	0 (0)	0,20 (0,01; 4,04)	nd	0,291
	PL+BSC	277	2 (<1)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	7 (3)	1,78 (0,51; 6,14)	nd	0,364
	FRE M+BSC	285	1 (<1)	0,24 (0,03; 2,16)	nd	0,204
	PL+BSC	277	4 (1)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	1 (<1)	1,004 (0,06; 16,13)	nd	0,998
	FRE M+BSC	285	0 (0)	Peto 0,13 (0,003; 6,63)	nd	Peto 0,310
	PL+BSC	277	1 (<1)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	4 (1)	2,02 (0,37; 11,13)	nd	0,418
	FRE M+BSC	285	4 (1)	1,96 (0,36; 10,77)	nd	0,440
	PL+BSC	277	2 (<1)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE Q+BSC i PL+BSC – brak zdarzeń w obu grupach		
	FRE M+BSC	285	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE Q+BSC i PL+BSC – brak zdarzeń w obu grupach		
	PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	10 (4)	1,45 (0,54; 3,87)	nd	0,458



INAR

A CERTARA COMPANY

Badania fizykalne – zaburzenia	HEENT (część badania fizykalnego, która dotyczy głównie głowy, oczu, uszu, nosa i gardła: <i>head, eyes, ears, nose, throat</i> )	FRE M+BSC	285	10 (4)	1,40 (0,53; 3,74)	nd	0,499
		PL+BSC	277	7 (3)	nd	nd	nd
		FRE Q+BSC	276	4 (1)	1,34 (0,30; 6,06)	nd	0,701
		FRE M+BSC	285	4 (1)	1,30 (0,29; 5,86)	nd	0,733
	klatka piersiowa i płuca	PL+BSC	277	3 (1)	nd	nd	nd
		FRE Q+BSC	276	1 (<1)	Peto 7,42 (0,15; 373,77)	nd	Peto 0,316
		FRE M+BSC	285	2 (<1)	Peto 7,21 (0,45; 115,59)	nd	Peto 0,163
		PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
	Serce	FRE Q+BSC	276	2 (<1)	1,004 (0,14; 7,18)	nd	0,997
		FRE M+BSC	285	3 (1)	1,46 (0,24; 8,82)	nd	0,678
		PL+BSC	277	2 (<1)	nd	nd	nd
		FRE Q+BSC	276	5 (2)	1,004 (0,29; 3,51)	nd	0,995
	Brzuch	FRE M+BSC	285	4 (1)	0,77 (0,21; 2,91)	nd	0,705
		PL+BSC	277	5 (2)	nd	nd	nd
		FRE Q+BSC	276	9 (3)	0,90 (0,36; 2,25)	nd	0,822
		FRE M+BSC	285	5 (2)	0,48 (0,16; 1,41)	nd	0,182
	układ mięśniowo-szkieletowy	PL+BSC	277	10 (4)	nd	nd	nd
		FRE Q+BSC	276	26 (9)	1,05 (0,59; 1,87)	nd	0,872
		FRE M+BSC	285	24 (8)	0,93 (0,52; 1,67)	nd	0,800
		PL+BSC	277	25 (9)	nd	nd	nd
Skóra	FRE M+BSC	285	24 (8)	0,93 (0,52; 1,67)	nd	0,800	
	PL+BSC	277	25 (9)	nd	nd	nd	



	węzły chłonne	FRE Q+BSC	276	1 (<1)	Peto 7,42 (0,15; 373,77)	nd	Peto 0,316
		FRE M+BSC	285	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE M+BSC i PL+BSC – brak zdarzeń w obu grupach		
	układ nerwowy	PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
		FRE Q+BSC	276	5 (2)	1,69 (0,40; 7,12)	nd	0,478
	tętno: ≤50 i spadek; ≥15 uderzeń/ minutę	FRE M+BSC	285	3 (1)	0,97 (0,19; 4,86)	nd	0,972
		PL+BSC	277	3 (1)	nd	nd	nd
Parametry życiowe	Skurczowe ciśnienie krwi (mmHg)	FRE Q+BSC	276	0 (0)	Peto 0,14 (0,003; 6,85)	nd	Peto 0,318
		FRE M+BSC	285	0 (0)	Peto 0,13 (0,003; 6,63)	nd	Peto 0,310
		PL+BSC	277	1 (<1)	nd	nd	nd
		FRE Q+BSC	276	1 (<1)	1,004 (0,06; 16,13)	nd	0,998
	≤90 i spadek; ≥20	FRE M+BSC	285	0 (0)	Peto 0,13 (0,003; 6,63)	nd	Peto 0,310
		PL+BSC	277	1 (<1)	nd	nd	nd
		FRE Q+BSC	276	1 (<1)	0,50 (0,05; 5,55)	nd	0,572
		FRE M+BSC	285	0 (0)	Peto 0,13 (0,01; 2,10)	nd	Peto 0,151
	≤180 i wzrost; ≥20	PL+BSC	277	2 (<1)	nd	nd	nd
		FRE Q+BSC	276	0 (0)	Peto 0,14 (0,003; 6,85)	nd	Peto 0,318
		FRE M+BSC	285	1 (<1)	0,97 (0,06; 15,62)	nd	0,984
		PL+BSC	277	1 (<1)	nd	nd	nd
Rozkurczowe ciśnienie krwi (mmHg)	≤50 i spadek; ≥15	FRE Q+BSC	276	0 (0)	Peto 0,14 (0,003; 6,85)	nd	Peto 0,318
		FRE M+BSC	285	1 (<1)	0,97 (0,06; 15,62)	nd	0,984
		PL+BSC	277	1 (<1)	nd	nd	nd

≤105 i wzrost; ≥15  Współczynnik oddechowy (oddechy/min): <10	FRE Q+BSC	276	2 (<1)	1,004 (0,14; 7,18)	nd	0,997
	FRE M+BSC	285	1 (<1)	0,48 (0,04; 5,37)	nd	0,555
	PL+BSC	277	2 (<1)	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	6 (2)	2,03 (0,50; 8,20)	nd	0,320
	FRE M+BSC	285	4 (1)	1,30 (0,29; 5,86)	nd	0,733
	PL+BSC	277	3 (1)	nd	nd	nd

Wszystkie AEs uwzględnione w tabeli to zdarzenia niepożądane występujące u ≥1% chorych w którejkolwiek z grup; \*\*oszacowano na podstawie dostępnych danych;

Profil bezpieczeństwa fremanezumabu w porównaniu z PL+BSC oceniano w oparciu o wyniki badania FOCUS dla 12-tygodniowego okresu obserwacji. Analiza dostępnych danych wykazała statystycznie istotne różnice na korzyść FRE Q+BSC w zakresie punktu końcowego utrata pacjentów z leczenia ogółem (1,4% w grupie FRE Q+BSC vs 4,7 % w grupie PL). Szeroki zakres przedziału ufności parametru NNH wskazują na brak istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami (FRE Q+BSC vs PL+BSC i FRE M+BSC vs PL+BSC) raportowano w przypadku następujących punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane ogółem (55%, 45%, 48%, odpowiednio w grupach FRE Q+BSC, FRE M+BSC i PL+BSC), ciężkie zdarzenia niepożądane (<1%, 1%, 1% dla FRE Q+BSC, FRE M+BSC i PL+BSC), zgony (brak zgonów we wszystkich grupach), AEs związane z leczeniem (21%, 19%, 20%), AEs prowadzące do przerwania leczenia (<1%, 1%, 1%);
- Rumień w miejscu iniekcji, stwardnienie w miejscu iniekcji, ból w miejscu iniekcji, zapalenie nosogardzieli, zmęczenie, bezsenność, infekcja górnych dróg oddechowych, biegunka, zawroty głowy, zaparcie, grypa, świąd w miejscu iniekcji, ból pleców, siniak w miejscu iniekcji, parestezja w miejscu iniekcji, przyrost masy ciała, ból górnej części brzucha, niemyt żołądka i jelit, wysypka w miejscu iniekcji, nudności, infekcja dróg moczowych, niepokój, wzrost wystandaryzowanego międzynarodowego współczynnika czasu protrombinowego (INR), migrena, ból szyji, ból kończyn, łysienie, ból stawów, astenia, nadciśnienie tętnicze, uczucie ciepła w miejscu iniekcji, wysypka, zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe (kołatanie serca, migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa, częstoskurcz, bradykardia, nadciśnienie tętnicze, krwaki, uderzenie gorąca, choroba naczyń obwodowych, niedociśnienie tętnicze, choroba tętnic skroniowych, uczucie chłodu w dystalnych częściach ciała), zdarzenia niepożądane w obrębie wątroby i dróg żółciowych (kamica żółciowa);
- Utrata pacjentów z leczenia ogółem (3,9% w grupie FRE M+BSC vs 4,7% w grupie PL+BSC), utrata pacjentów z leczenia z powodu wycofania zgody, z powodu AEs, z okresu obserwacji, odstępstwa od protokołu, non-compliance, brak skuteczności leczenia, inne przyczyny;
- Potencjalnie klinicznie istotne odchylenia od normy w zakresie wyników badań laboratoryjnych: badania surowicy krwi (azot mocznikowy we krwi, bilirubina, ALT, AST, GGT, moczan), badania hematologiczne /krzepliwości krwi (hemoglobina, hematokryt, leukocyty, neutrofile, eozynofile/leukocyty, płytki krwi, protrombina INR), elektrokardiogram, badania fizykalne – zaburzenia (ogólny wygląd, HEENT, klatka piersiowa i płuca, serce, brzuch, układ mięśniowo-szkieletowy, skóra, węzły chłonne, układ nerwowy), parametry życiowe (tętno, skurczowe ciśnienie krwi, rozkurczowe ciśnienie krwi, współczynnik oddechowy - oddechy/min).



Najczęściej raportowanymi ( $\geq 5\%$  w jednej z grup) zdarzeniami niepożądanymi w badaniu *FOCUS* były: 1) rumień w miejscu iniekcji (7%, 6%, 5% odpowiednio w grupach FRE Q+BSC, FRE M+BSC, PL+BSC), 2) stwardnienie w miejscu iniekcji (4%, 5%, 4%), 3) zapalenie nosogardzieli (5%, 2%, 4%), nieprawidłowości w badaniach fizykalnych w obrębie skóry (9%, 8%, 9% dla FRE Q+BSC, FRE M+BSC, PL+BSC).

Bardzo zbliżony profil bezpieczeństwa fremanezumabu w porównaniu z brakiem leczenia (grupa kontrolna PL+BSC) świadczy o bardzo dobrej tolerancji i braku toksyczności produktu leczniczego AJOVY®.

## 5. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano badań oceniających efektywność praktyczną fremanezumabu w populacji dorosłych pacjentów [REDACTED]

Nie odnaleziono także doniesień z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fremanezumabu w warunkach praktycznych w szerszej populacji pacjentów z migreną [REDACTED], co wynika zapewne z faktu, iż produkt leczniczy AJOVY® został dopuszczony do obrotu niedawno, tj. we wrześniu 2018 r. w USA i w marcu 2019 r. na terenie Unii Europejskiej.

## 6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

### 6.1. Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji, jaką jest fremanezumab (produkt leczniczy AJOVY®) w leczeniu pacjentów z migreną

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa opiera się na identyfikacji działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi HTA [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu AJOVY®.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego AJOVY® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 21.11.2019 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych: *European Medicines Agency (EMA)* [42], *Food and Drug Administration (FDA)* [43] i *Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)* [44], a także *WHO Uppsala Monitoring Centre* [45].

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem fremanezumabu (produkt AJOVY®) w leczeniu wnioskowanej populacji pacjentów migreną.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w analizie bezpieczeństwa dokonuje się identyfikacji działań niepożądanych na podstawie raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) – jeśli są udostępnione, oraz wspomnianych powyżej urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: EMA [42], FDA [43] oraz URPL [44].

Mając na uwadze wytyczne HTA [1] rozszerzono kryteria włączenia o badania prospektywne bez randomizacji i badania randomizowane niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu (nieadekwatny komparator lub populacja szersza niż wnioskowana) oraz badania retrospektywne w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej.

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta. Działania niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w danych znajdujących się na stronie FDA, sprawozdaniach EPAR (EMA), a w szczególności w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [47].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest fremanezumab (produkt AJOVY®).

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane Library. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania niezawężoną na typ badań, jednostkę chorobową czy rodzaj komparatora.



## 6.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL AJOVY®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) AJOVY® [47].

W oparciu o ChPL dla preparatu AJOVY® [47] wyodrębniono działania niepożądane odnotowane w czasie trwania badań klinicznych. Zostały one pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości ich występowania (zamieszczono je w Tabeli 3). Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych potencjalnie lub prawdopodobnie związanych ze stosowaniem produktu AJOVY® w oparciu o ChPL [47]**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia	X				
	Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	X				
	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	X				
	Świąd w miejscu wstrzyknięcia		X			
	Wysypka w miejscu wstrzyknięcia			X		

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi w następstwie leczenia produktem leczniczym AJOVY® były: ból w miejscu wstrzyknięcia (24%), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (17%) oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia (16%). Świąd w miejscu wstrzyknięcia notowano u 2% pacjentów. Wszystkie miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały charakter przemijający, a ich nasilenie było przeważnie łagodne do umiarkowanego. Ból, stwardnienie i rumień zazwyczaj obserwowano bezpośrednio po wstrzyknięciu, podczas gdy świąd i wysypka pojawiały się w ciągu mediany czasu wynoszącej, odpowiednio, 24 i 48 godzin. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia ustępowały najczęściej w ciągu kilku godzin lub dni. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo nie wymagały odstawienia produktu leczniczego AJOVY®.

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

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych dotyczących interakcji produktu leczniczego AJOVY® z innymi lekami. Biorąc pod uwagę właściwości fremanezumabu nie przewiduje się interakcji farmakokinetycznych leku. Ponadto, podczas badań klinicznych jednoczesne stosowanie metod doraźnego leczenia migren (w szczególności leków przeciwbólowych, ergotaminy i tryptanów) i profilaktycznych przeciwmigrenowych produktów leczniczych nie wpływało na farmakokinetykę fremanezumabu.

### *Immunogenność*

W badaniach kontrolowanych placebo u 0,4% pacjentów (6 z 1701) leczonych fremanezumabem wykształciły się przeciwciała przeciwlekowe. Miano tych przeciwciał było niskie. U jednego z tych 6 pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. W trwającym nadal długoterminowym Badaniu 3, 12-miesięczne leczenie fremanezumabem ukończyło do tej pory 1494 pacjentów. Przeciwciała przeciwlekowe wykryto u 2% pacjentów (38 z 1888). Wykształcenie przeciwciał przeciwlekowych nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność fremanezumabu [47].

### 6.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMIpB i WHO-UMC

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* [1], *Food and Drug Administration* [43], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [44] oraz WHO-UMC [45].

Na stronie internetowej FDA odnaleziono dane na temat potencjalnych sygnałów poważnego ryzyka oraz nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane na podstawie systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS, ang. FDA Adverse Event Reporting System) w okresie styczeń - marzec 2019 r. W trakcie leczenia fremanezumabem w postaci podskórnych wstrzyknięć raportowano wystąpienie zapań. W związku z powyższym FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych [48].

Ponadto, na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego AJOVY® (fremanezumab), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [49].

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie zarządzania ryzykiem.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Ważnymi zagrożeniami związanymi z zastosowanym lekiem są ryzyka wymagające specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania ów zagrożeń, tak aby terapia cechowała się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Zidentyfikowane ryzyko stosowania omawianego produktu to obawy, dla których istnieją wystarczające dowody powiązania ich z użyciem danego leku. Potencjalne ryzyko to obawy, dla których możliwe jest powiązanie występującego zagrożenia ze stosowaniem leku na podstawie dostępnych danych, ale związek ten nie został jeszcze potwierdzony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje to dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego, których obecnie nie ma i należy je zebrać (np. dotyczące długotrwałego stosowania leku).

Tabela 6. Potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku AJOVY®

Ryzyko/brakujące informacje	Dostępne dane
Zidentyfikowane ryzyko stosowania: Brak	
Potencjalne ryzyko stosowania: Ciężkie reakcje nadwrażliwości	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Wystąpienie ciężkich reakcji nadwrażliwości jest teoretycznie możliwe na skutek wstrzyknięcia każdego typu białka do organizmu. W programie rozwoju klinicznego zaobserwowano łagodne i umiarkowane przypadki nadwrażliwości na leki. Nie można jednak wykluczyć, że w przyszłości mogą wystąpić również zdarzenia o ciężkim nasileniu.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na substancję aktywną
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.



Ryzyko/brakujące informacje	Dostępne dane
	Produkt leczniczy o ograniczonym dostępie.
<b>Potencjalne ryzyko stosowania:</b> Niekorzystne wyniki sercowo-naczyniowe u pacjentów z wcześniej odnotowanym zawałem mięśnia sercowego, udarem, przemijającym atakiem niedokrwinnym, niestabilną dławicą piersiową i nadciśnieniem tętniczym	
<b>Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem</b>	Ze względu na mechanizm działania uważa się, że inhibitory CGRP mają teoretyczny potencjał do zwiększenia ryzyka wystąpienia nadciśnienia/przełomu nadciśnieniowego, chorób sercowo-naczyniowych i naczyniowo-mózgowych, a także zaburzeń w obrębie tętnic obwodowych. Pacjenci z historią znaczących chorób sercowo-naczyniowych, mózgowo-naczyniowych oraz zdarzeń zakrzepowozatorowych zostali wykluczeni z udziału w badaniu. Ze względu na kryteria wykluczenia w rejestracyjnym badaniu klinicznym dostępne są ograniczone dane w tej grupie pacjentów. <u>W oparciu o dane dotyczące bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego w badaniach klinicznych nie ma wyraźnego trendu ani sygnału, który sugerowałby zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń serca u pacjentów leczonych fremanezumabem.</u> W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa fremanezumabu był porównywalny we wszystkich grupach wiekowych bez specyficznych sygnałów bezpieczeństwa u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.
<b>Czynniki ryzyka i grupy ryzyka</b>	Nieznane
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Produkt leczniczy o ograniczonym dostępie.
<b>Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A Long-Term Observational Study to Evaluate the Safety, Including Cardiovascular Safety, of Fremanezumab in Patients with Migraine in Routine Clinical Practice</li> </ul>
<b>Brakujące informacje:</b> Bezpieczeństwo długoterminowe	
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Produkt leczniczy o ograniczonym dostępie.
<b>Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Migraine (Study number TV48125-CNS-30051)</li> <li>A Long-Term Observational Study to Evaluate the Safety, Including Cardiovascular Safety, of Fremanezumab in Patients with Migraine in Routine Clinical Practice</li> </ul>
<b>Brakujące informacje:</b> Stosowanie w trakcie ciąży (w tym kobiety zagrożone stanem przedzucawkowym)	
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Produkt leczniczy o ograniczonym dostępie.
<b>Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii</b>	Badanie bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na ocenę wyników u pacjentek w ciąży, które objęto leczeniem fremanezumabem

Plan rozwoju po wydaniu zezwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego AJOVY®

Nie ma badań, których przeprowadzenie stanowiłoby warunek wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub szczególnego obowiązku związanego ze stosowaniem fremanezumabu.



Planowana jest natomiast ocena czynników, w postaci efektywności leczenia omawianym produktem leczniczym w ramach kilku niżej wymienionych badań klinicznych:

- 1) A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Migraine (Study number TV48125-CNS-30051) – cel badania: długookresowa ocena bezpieczeństwa i tolerancji podskórnego podania fremanezumabu w leczeniu profilaktycznym migreny;
- 2) A post authorization safety study for assessment of pregnancy outcomes in patients treated with fremanezumab – cel badania: ocena wystąpienia wad wrodzonych u dzieci, których matki stosowały fremanezumab, raportowanie stanu przedzucawkowego/rzucawki w czasie ciąży oraz porodów przedwczesnych i spontanicznych poronień;
- 3) A Long-Term Observational Study to Evaluate the Safety, Including Cardiovascular Safety, of Fremanezumab in Patients with Migraine in Routine Clinical Practice – cel badania: długoterminowa ocena profilu bezpieczeństwa (w tym ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Na stronie URPL oraz WHO-UMC nie znaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego AJOVY®.

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano natomiast na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/>, stanowiącej rekomendowaną przez WHO UMC, platformę zawierającą zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring podczas stosowania zarejestrowanych leków.

**Tabela 7. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania produktu leczniczego AJOVY®**

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba raportowanych AEs
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	442
Zaburzenia układu nerwowego	244
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	179
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	135
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	118
Zaburzenie psychiczne	72
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	62
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	47
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	42
Zaburzenia układu immunologicznego	39
Choroby oczu	35
Problemy z produktem	30
Zaburzenia w obrębie serca	28
Zakażenia i zarażenia	26

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba raportowanych AEs
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	23
Zaburzenia naczyniowe	23
Zaburzenia ucha i błędnika	20
Zaburzenia w funkcjonowaniu społecznym	16
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	12
Procedury chirurgiczne i medyczne	5
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	5
Zaburzenia endokrynologiczne	3
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	3
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2
Zaburzenie wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego AJOVY®, aktualne na dzień 21. listopada 2019 r.

#### 6.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych niespełniających kryteriów PICOS włączenia do przeglądu

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 1 długoterminowe badanie HALO (NCT02638103), w ramach którego oceniono profil bezpieczeństwa terapii z fremanezumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą i migreną epizodyczną (N=1890). Część chorych zakwalifikowanych do udziału w omawianej próbie klinicznej pochodziła z badania Silberstein 2017 (N=917, pacjenci z migreną przewlekłą) oraz z Dodick 2018 (N=661, migrena epizodyczna). Włączono również 312 nowych pacjentów, w tym 193 z migreną przewlekłą i 119 z migreną epizodyczną. W załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu zamieszczono opis metodologii omawianej próby klinicznej oraz charakterystykę populacji pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa fremanezumabu próby klinicznej HALO.

Tabela 8. Bezpieczeństwo – wyniki długoterminowe dla fremanezumabu (HALO – dane długoterminowe)

Punkt końcowy/populacja	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	
Zgony	HALO	12 m-cy	FRE M	Pts nowi + z grupy PL	418	0 (0)
				Pts z grup FRE	526	0 (0)

	Pts nowi + z grupy PL	FRE Q	419	1 (0,24)
	Pts z grup FRE		525	0 (0)
Zdarzenia niepożądane ogółem	Pts nowi + z grupy PL	FRE M	418	365 (87,3)
	Pts z grup FRE		526	456 (86,7)
	Pts nowi + z grupy PL	FRE Q	419	365 (87,1)
	Pts z grup FRE		525	426 (81,1)
Poważne AEs	Pts nowi + z grupy PL	FRE M	418	47 (11,2)
	Pts z grup FRE		526	51 (9,7)
	Pts nowi + z grupy PL	FRE Q	419	45 (10,7)
	Pts z grup FRE		525	50 (9,5)
AEs związane z leczeniem	Pts nowi + z grupy PL	FRE M	418	263 (62,9)
	Pts z grup FRE		526	288 (54,8)
	Pts nowi + z grupy PL	FRE Q	419	242 (57,8)
	Pts z grup FRE		525	270 (51,4)
Ciężkie AEs	Pts nowi + z grupy PL	FRE M	418	27 (6,5)
	Pts z grup FRE		526	29 (5,5)
	Pts nowi + z grupy PL	FRE Q	419	36 (8,6)
	Pts z grup FRE		525	23 (4,4)
AEs prowadzące do wycofania z badania	Pts nowi + z grupy PL	FRE M	418	18 (4,3)
	Pts z grup FRE		526	18 (3,4)
	Pts nowi + z grupy PL	FRE Q	419	22 (5,3)
	Pts z grup FRE		525	18 (3,4)

\*oszacowano na podstawie dostępnych danych

W długoterminowym, 12-miesięcznym badaniu HALO zanotowano 1 zgon (w grupie pacjentów otrzymujących fremanezumab comiesięcznie, a którzy wcześniej w badaniach *Silberstein 2017* lub *Dodick 2018* zakwalifikowani byli do grupy placebo lub nie brali udziału w tych badaniach – „nowi pacjenci”).

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano z częstością od ~81 w grupie FRE Q (podgrupa pacjentów otrzymujących wcześniej fremanezumab w ramach badań *Silberstein 2017* lub *Dodick 2018*) do ponad ~87%



w grupie pacjentów „nowych” lub stosujących placebo w ramach udziału w poprzednich badań (dotyczy obu schematów dawkowania w badaniu *HALO\_extension study*, tj. FRE Q i FRE M).

Częstość występowania poważnych AEs we wszystkich grupach była bardzo zbliżona i wyniosła ok. 10-11%.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem notowano w trakcie 1-rocznego badania *HALO* z częstością od ~51 w grupie FRE Q (podgrupa pacjentów otrzymujących wcześniej fremanezumab w ramach badań *Silberstein 2017* lub *Dodick 2018*) do ~63% w grupie pacjentów „nowych” lub stosujących placebo w ramach udziału w poprzednich badaniach (schemat dawkowania FRE M).

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u od około 4% do ponad 8% pacjentów stosujących fremanezumab, natomiast AEs prowadzące do wycofania z badania raportowano u 3-5% badanych.



A CERTARA COMPANY

W ramach niniejszego rozdziału uwzględniono także wyniki badań dodatkowych, niespełniających kryteriów włączenia w zakresie populacji docelowej, a poszerzających analizę o doniesienia dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: 1) populacja pacjentów z migreną przewlekłą: *Bigal 2015a* (NCT02021773), *Silberstein 2017* (NCT02621931); 2) populacja pacjentów z migreną epizodyczną: *Bigal 2015b* (NCT02025556), *Dodick 2018* (NCT02629861).

W tym celu wykorzystano dane spoolowane zaczerpnięte z czterech, wymienionych powyżej, randomizowanych prób klinicznych, które zamieszczono w publikacji *Silberstein 2019* i przedstawiono je w poniższej tabeli. W załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu zamieszczono opis metodologii omawianego opracowania i uwzględnionych w nim prób klinicznych oraz charakterystykę populacji zakwalifikowanych pacjentów.

Tabela 9. Bezpieczeństwo – spoolowane dane z badań *Bigal 2015a*, *Silberstein 2017*, *Bigal 2015b*, *Dodick 2018* (*Silberstein 2019*)

Punkt końcowy/populacja	Interwencja <sup>a</sup>	N	n (%)	OR (95% CI)* FRE vs PL	NNT (95% CI)*	Wartość p*	
Zdarzenia niepożądane	Ogółem	FRE Q 675 mg	667	458 (69)	1,55 (1,25; 1,91)	10 (7; 20)	<0,001
		FRE M 675/225 mg	467	317 (68)	1,49 (1,18; 1,89)	11 (7; 26)	<0,001
		FRE M 225 mg	386	236 (61)	1,11 (0,87; 1,42)	nd	0,408
		PL	861	505 (59)	nd	nd	nd
	Łagodne	FRE Q 675 mg	667	264 (40)	1,29 (1,05; 1,59)	17 (10; 98)	0,017
		FRE M 675/225 mg	467	175 (37)	1,18 (0,93; 1,49)	nd	0,167
		FRE M 225 mg	386	129 (33)	0,99 (0,77; 1,28)	nd	0,928
		PL	861	290 (34)	nd	nd	nd
	Umiarkowane	FRE Q 675 mg	667	164 (25)	1,22 (0,96; 1,55)	nd	0,110
		FRE M 675/225 mg	467	123 (26)	1,33 (1,03; 1,74)	20 (10; 276)	0,032
		FRE M 225 mg	386	93 (24)	1,18 (0,89; 1,58)	nd	0,245
		PL	861	182 (21)	nd	nd	nd
Poważne	FRE Q 675 mg	667	30 (4)	1,22 (0,73; 2,03)	nd	0,443	
	FRE M 675/225 mg	467	19 (4)	1,10 (0,62; 1,96)	nd	0,750	
	FRE M 225 mg	386	14 (4)	0,98 (0,51; 1,85)	nd	0,938	
	PL	861	32 (4)	nd	nd	nd	



Punkt końcowy/populacja	Interwencja <sup>a</sup>	N	n (%)	OR (95% CI)* FRE vs PL	NNT (95% CI)*	Wartość p*	
Brak danych	FRE Q 675 mg	667	0 (0)	Peto 0,17 (0,003; 8,82)	nd	Peto 0,379	
	FRE M 675/225 mg	467	0 (0)	Peto 0,21 (0,004; 12,97)	nd	Peto 0,461	
	FRE M 225 mg	386	0 (0)	Peto 0,24 (0,003; 16,30)	nd	Peto 0,503	
	PL	861	1 (<1)	nd	nd	nd	
AEs związane z leczeniem	Ogółem	FRE Q 675 mg	667	323 (48)	1,69 (1,38; 2,08)	8 (6; 13)	<0,001
		FRE M 675/225 mg	467	219 (47)	1,59 (1,27; 2,00)	9 (6; 18)	<0,001
		FRE M 225 mg	386	164 (42)	Peto 1,34 (1,04; 1,71)	15 (8; 105)	Peto 0,021
		PL	861	307 (36)	nd	nd	nd
	Łagodne	FRE Q 675 mg	667	236 (48)	1,60 (1,28; 1,99)	11 (7; 20)	<0,001
		FRE M 675/225 mg	467	154 (33)	1,43 (1,12; 1,83)	14 (8; 45)	0,004
		FRE M 225 mg	386	111 (29)	1,18 (0,90; 1,54)	nd	0,236
		PL	861	220 (26)	nd	nd	nd
	Umiarkowane	FRE Q 675 mg	667	70 (10)	1,23 (0,87; 1,73)	nd	0,239
		FRE M 675/225 mg	467	55 (12)	1,40 (0,97; 2,02)	nd	0,074
		FRE M 225 mg	386	46 (12)	1,42 (0,96; 2,09)	nd	0,078
		PL	861	75 (9)	nd	nd	nd
	Poważne	FRE Q 675 mg	667	17 (3)	1,85 (0,88; 3,90)	nd	0,106
		FRE M 675/225 mg	467	10 (2)	1,55 (0,66; 3,61)	nd	0,312
		FRE M 225 mg	386	7 (2)	1,31 (0,51; 3,35)	nd	0,577
		PL	861	12 (1)	nd	nd	nd
AEs prowadzące do wycofania z badania	FRE Q 675 mg	667	10 (1)	0,92 (0,41; 2,09)	nd	0,843	
	FRE M 675/225 mg	467	11 (2)	1,46 (0,66; 3,24)	nd	0,353	





Punkt końcowy/populacja	Interwencja <sup>^</sup>	N	n (%)	OR (95% CI)* FRE vs PL	NNT (95% CI)*	Wartość p*
	FRE M 225 mg	386	9 (2)	1,44 (0,62; 3,37)		0,394
	PL	861	14 (2)	nd	nd	nd
Ciężkie AEs	FRE Q 675 mg	667	6 (<1)	0,55 (0,21; 1,44)	nd	0,222
	FRE M 675/225 mg	467	2 (2)	0,26 (0,06; 1,15)	nd	0,076
	FRE M 225 mg	386	5 (1)	0,79 (0,28; 2,22)	nd	0,660
	PL	861	14 (2)	nd	nd	nd
Ciężkie AEs związane z leczeniem	FRE Q 675 mg	667	0 (0)	Peto 0,17 (0,01; 2,77)	nd	Peto 0,213
	FRE M 675/225 mg	467	0 (0)	Peto 0,21 (0,01; 3,90)	nd	Peto 0,297
	FRE M 225 mg	386	1 (<1)	1,12 (0,10; 12,34)	nd	0,929
	PL	861	2 (<1)	nd	nd	nd
Ból w miejscu podania	FRE Q 675 mg	667	200 (30)	1,52 (1,21; 1,92)	13 (9; 28)	<0,001
	FRE M 675/225 mg	467	105 (22)	1,03 (0,79; 1,35)	nd	0,823
	FRE M 225 mg	386	96 (25)	1,18 (0,89; 1,56)	nd	0,257
	PL	861	189 (22)	nd	nd	nd
Stwardnienie w miejscu podania	FRE Q 675 mg	667	131 (20)	1,62 (1,23; 2,13)	16 (10; 37)	<0,001
	FRE M 675/225 mg	467	90 (19)	1,58 (1,17; 2,14)	17 (10; 53)	0,003
	FRE M 225 mg	386	71 (18)	1,49 (1,08; 2,06)	19 (11; 126)	0,016
	PL	861	113 (13)	nd	nd	nd
Rumień w miejscu podania	FRE Q 675 mg	667	135 (20)	1,85 (1,40; 2,44)	13 (9; 23)	<0,001
	FRE M 675/225 mg	467	76 (16)	1,42 (1,03; 1,95)	24 (13; 496)	0,034
	FRE M 225 mg	386	55 (14)	1,21 (0,85; 1,72)	nd	0,289
	PL	861	104 (12)	nd	nd	nd



A CERTARA COMPANY

Punkt końcowy/populacja	Interwencja <sup>a</sup>	N	n (%)	OR (95% CI)* FRE vs PL	NNT (95% CI)*	Wartość p*
Infekcja górnych dróg oddechowych	FRE Q 675 mg	667	29 (4)	1,07 (0,65; 1,77)	nd	0,784
	FRE M 675/225 mg	467	17 (4)	0,89 (0,49; 1,61)	nd	0,703
	FRE M 225 mg	386	20 (5)	1,29 (0,73; 2,27)	nd	0,376
	PL	861	35 (4)	nd	nd	nd
Zapalenie nosogardzieli	FRE Q 675 mg	667	30 (4)	1,11 (0,68; 1,83)	nd	0,678
	FRE M 675/225 mg	467	16 (3)	0,84 (0,46; 1,53)	nd	0,563
	FRE M 225 mg	386	13 (3)	0,82 (0,43; 1,57)	nd	0,555
	PL	861	35 (4)	nd	nd	nd
Infekcja dróg moczowych	FRE Q 675 mg	667	14 (2)	1,21 (0,58; 2,52)	nd	0,613
	FRE M 675/225 mg	467	9 (2)	1,11 (0,48; 2,55)	nd	0,809
	FRE M 225 mg	386	7 (2)	1,04 (0,42; 2,58)	nd	0,930
	PL	861	15 (2)	nd	nd	nd
Zawroty głowy	FRE Q 675 mg	667	9 (1)	1,30 (0,51; 3,28)	nd	0,586
	FRE M 675/225 mg	467	12 (3)	2,50 (1,04; 5,97)	66 (29; 1123)	0,040
	FRE M 225 mg	386	4 (1)	0,99 (0,30; 3,24)	nd	0,988
	PL	861	9 (1)	nd	nd	nd
Świąd w miejscu podania	FRE Q 675 mg	667	10 (1)	6,54 (1,43; 29,94)	79 (45; 345)	0,016
	FRE M 675/225 mg	467	12 (3)	11,33 (2,52; 50,83)	43 (27; 116)	0,002
	FRE M 225 mg	386	4 (1)	4,50 (0,82; 24,66)	nd	0,083
	PL	861	2 (<1)	nd	nd	nd
Zapalenie zatok	FRE Q 675 mg	667	12 (2)	0,70 (0,34; 1,42)	nd	0,323
	FRE M 675/225 mg	467	8 (2)	0,67 (0,29; 1,51)	nd	0,327

Punkt końcowy/populacja	Interwencja <sup>^</sup>	N	n (%)	OR (95% CI)* FRE vs PL	NNT (95% CI)*	Wartość p*
	FRE M 225 mg	386	4 (1)	0,40 (0,14; 1,17)	nd	0,093
	PL	861	22 (3)	nd	nd	nd
Ból pleców	FRE Q 675 mg	667	11 (2)	1,19 (0,52; 2,71)	nd	0,685
	FRE M 675/225 mg	467	8 (2)	1,23 (0,50; 3,04)	nd	0,649
	FRE M 225 mg	386	4 (1)	0,74 (0,24; 2,31)	nd	0,605
	PL	861	12 (1)	nd	nd	nd
Krwawienie w miejscu podania	FRE Q 675 mg	667	16 (2)	1,30 (0,64; 2,62)	nd	0,465
	FRE M 675/225 mg	467	8 (2)	0,92 (0,39; 2,17)	nd	0,850
	FRE M 225 mg	386	4 (1)	0,55 (0,18; 1,67)	nd	0,292
	PL	861	16 (2)	nd	nd	nd
Zapalenie oskrzeli	FRE Q 675 mg	667	9 (1)	1,95 (0,69; 5,50)	nd	0,208
	FRE M 675/225 mg	467	6 (1)	1,86 (0,60; 5,78)	nd	0,287
	FRE M 225 mg	386	10 (3)	3,79 (1,37; 10,50)	53 (28; 467)	0,010
	PL	861	6 (<1)	nd	nd	nd
Zmęczenie	FRE Q 675 mg	667	9 (1)	1,16 (0,47; 2,88)	nd	0,743
	FRE M 675/225 mg	467	4 (<1)	0,74 (0,23; 2,36)	nd	0,605
	FRE M 225 mg	386	4 (1)	0,89 (0,28; 2,86)	nd	0,846
	PL	861	10 (1)	nd	nd	nd
Wzrost stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	FRE Q 675 mg	667	8 (1)	1,15 (0,44; 3,00)	nd	0,776
	FRE M 675/225 mg	467	3 (<1)	0,61 (0,17; 2,27)	nd	0,463
	FRE M 225 mg	386	5 (1)	1,24 (0,41; 3,73)	nd	0,699
	PL	861	9 (1)	nd	nd	nd



Punkt końcowy/populacja	Interwencja <sup>a</sup>	N	n (%)	OR (95% CI)* FRE vs PL	NNT (95% CI)*	Wartość p*
Ból głowy	FRE Q 675 mg	667	3 (<1)	0,97 (0,22; 4,34)	nd	0,966
	FRE M 675/225 mg	467	3 (<1)	1,39 (0,31; 6,22)	nd	0,671
	FRE M 225 mg	386	2 (<1)	1,12 (0,20; 6,12)	nd	0,899
	PL	861	4 (<1)	nd	nd	nd
Skřęcenie więzadła	FRE Q 675 mg	667	3 (<1)	0,97 (0,22; 4,34)	nd	0,966
	FRE M 675/225 mg	467	6 (1)	2,79 (0,78; 9,93)	nd	0,114
	FRE M 225 mg	386	1 (<1)	0,56 (0,06; 5,00)	nd	0,601
	PL	861	4 (<1)	nd	nd	nd
Nadciśnienie tętnicze	FRE Q 675 mg	667	6 (<1)	1,95 (0,55; 6,92)	nd	0,304
	FRE M 675/225 mg	467	2 (<1)	0,92 (0,17; 5,05)	nd	0,925
	FRE M 225 mg	386	0 (0)	0,15 (0,004; 5,58)	nd	0,301
	PL	861	4 (<1)	nd	nd	nd
Ból stawów	FRE Q 675 mg	667	2 (<1)	1,29 (0,18; 9,19)	nd	0,798
	FRE M 675/225 mg	467	2 (<1)	1,85 (0,26; 13,16)	nd	0,540
	FRE M 225 mg	386	4 (1)	4,50 (0,82; 24,66)	nd	0,083
	PL	861	2 (<1)	nd	nd	nd
Ból kończyn	FRE Q 675 mg	667	3 (<1)	1,29 (0,26; 6,42)	nd	0,754
	FRE M 675/225 mg	467	2 (<1)	1,23 (0,21; 7,39)	nd	0,821
	FRE M 225 mg	386	1 (<1)	0,74 (0,08; 7,17)	nd	0,797
	PL	861	3 (<1)	nd	nd	nd
Ból szyi	FRE Q 675 mg	667	2 (<1)	1,29 (0,18; 9,19)	nd	0,798
	FRE M 675/225 mg	467	2 (<1)	1,85 (0,26; 13,16)	nd	0,540

Punkt końcowy/populacja	Interwencja <sup>^</sup>	N	n (%)	OR (95% CI)* FRE vs PL	NNT (95% CI)*	Wartość p*
	FRE M 225 mg	386	3 (<1)	3,36 (0,56; 20,22)	nd	0,185
	PL	861	2 (<1)	nd	nd	nd
Depresja	FRE Q 675 mg	667	5 (<1)	1,62 (0,43; 6,05)	nd	0,474
	FRE M 675/225 mg	467	1 (<1)	0,460 (0,05; 4,13)	nd	0,488
	FRE M 225 mg	386	1 (<1)	0,56 (0,06; 5,00)	nd	0,601
	PL	861	4 (<1)	nd	nd	nd
Ból zęba	FRE Q 675 mg	667	3 (<1)	1,94 (0,32; 11,65)	nd	0,468
	FRE M 675/225 mg	467	2 (<1)	1,85 (0,26; 13,16)	nd	0,540
	FRE M 225 mg	386	0 (0)	Peto 0,24 (0,01; 4,71)	nd	Peto 0,343
	PL	861	2 (<1)	nd	nd	nd
Zaparcie	FRE Q 675 mg	667	2 (<1)	2,59 (0,23; 28,59)	nd	0,438
	FRE M 675/225 mg	467	0 (0)	Peto 0,21 (0,004; 12,97)	nd	Peto 0,461
	FRE M 225 mg	386	3 (<1)	Peto 7,89 (0,95; 65,90)	nd	Peto 0,056
	PL	861	1 (<1)	nd	nd	nd
Zaburzenie funkcjonowania wątroby	FRE Q 675 mg	667	0 (0)	Peto 0,17 (0,003; 8,82)	nd	Peto 0,379
	FRE M 675/225 mg	467	3 (<1)	Peto 5,76 (0,74; 44,96)	nd	Peto 0,095
	FRE M 225 mg	386	1 (<1)	2,23 (0,14; 35,81)	nd	0,570
	PL	861	1 (<1)	nd	nd	nd
Ropień zęba	FRE Q 675 mg	667	1 (<1)	0,43 (0,05; 4,14)	nd	0,465
	FRE M 675/225 mg	467	1 (<1)	0,61 (0,06; 5,92)	nd	0,673
	FRE M 225 mg	386	1 (<1)	0,74 (0,08; 7,17)	nd	0,797
	PL	861	3 (<1)	nd	nd	nd



Punkt końcowy/populacja	Interwencja <sup>^</sup>	N	n (%)	OR (95% CI)* FRE vs PL	NNT (95% CI)*	Wartość p*
Obrzęk w miejscu podania	FRE Q 675 mg	667	1 (<1)	Peto 9,88 (0,19; 514,32)	nd	Peto 0,256
	FRE M 675/225 mg	467	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE M i PL – brak zdarzeń w obu grupach		
	FRE M 225 mg	386	1 (<1)	Peto 25,29 (0,37; 1754,95)	nd	Peto 0,135
	PL	861	0 (0)	nd	nd	nd
Tachykardia	FRE Q 675 mg	667	0 (0)	0,16 (0,01; 3,66)	nd	0,249
	FRE M 675/225 mg	467	1 (<1)	0,61 (0,06; 5,92)	nd	0,673
	FRE M 225 mg	386	0 (0)	0,19 (0,005; 7,32)	nd	0,370
	PL	861	3 (<1)	nd	nd	nd
Drżenie	FRE Q 675 mg	667	0 (0)	Peto 0,17 (0,01; 2,77)	nd	Peto 0,213
	FRE M 675/225 mg	467	1 (<1)	0,92 (0,08; 10,19)	nd	0,947
	FRE M 225 mg	386	0 (0)	Peto 0,24 (0,01; 4,71)	nd	Peto 0,343
	PL	861	2 (<1)	nd	nd	nd
Krwiak w miejscu podania	FRE Q 675 mg	667	0 (0)	Peto 0,17 (0,003; 8,82)	nd	Peto 0,379
	FRE M 675/225 mg	467	1 (<1)	1,85 (0,12; 29,57)	nd	0,665
	FRE M 225 mg	386	0 (0)	Peto 0,24 (0,003; 16,30)	nd	Peto 0,503
	PL	861	1 (<1)	nd	nd	nd
Reakcja w miejscu podania	FRE Q 675 mg	667	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE M i PL – brak zdarzeń w obu grupach		
	FRE M 675/225 mg	467	1 (<1)	Peto 17,18 (0,28; 1041,59)	nd	Peto 0,175
	FRE M 225 mg	386	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE M i PL – brak zdarzeń w obu grupach		
	PL	861	0 (0)	nd	nd	nd

\*oszacowano na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup> W trakcie badania dozwolone było doraźne leczenie w trakcie ostrych napadów bólów migrenowych.





Dane spoolowane w ramach opracowania *Silberstein 2019* wskazują na brak statystycznie istotnych różnic na korzyść ocenianej interwencji w porównaniu z PL w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa (w obu grupach w trakcie badania dozwolone było doraźne leczenie w trakcie ostrych napadów bólów migrenowych, BSC).

Statystycznie istotne różnice na korzyść grupy kontrolnej odnotowano natomiast w ramach następujących punktów końcowych: 1) zdarzenia niepożądane ogółem (69% w grupie FRE Q 675 mg vs 59% w PL, 68% w grupie FRE M 675/225 mg vs PL), 2) zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu (40% w FRE Q 675 mg vs 34% w PL), 3) zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu (26% w FRE M 675/225 mg vs 21% PL), 4) AEs związane z leczeniem ogółem (48%, 47%, 42% i 36% odpowiednio w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg, FRE M 225 mg i PL), 5) AEs związane z leczeniem o łagodnym nasileniu (48% w FRE Q 675 mg vs 26% w PL, 33% w FRE M 675/225 mg vs PL), 6) ból w miejscu podania (FRE Q 675 mg vs PL), 7) stwardnienie w miejscu podania, 8) rumień w miejscu podania (FRE Q 675 mg vs PL, FRE M 675/225 mg vs PL), 9) zawroty głowy (FRE M 675/225 mg vs PL), 10) świąd w miejscu podania (FRE Q 675 mg vs PL, FRE M 675/225 mg vs PL), 11) zapalenie oskrzeli (FRE M 225 mg vs PL). Do tak uzyskanych wyników należy podchodzić z ostrożnością, mając na uwadze zarówno różnice pomiędzy populacjami pacjentów włączonych do badań pierwotnych, o które oparto powyższą analizę oraz fakt iż kryteria włączenia/wykluczenia z ów prób klinicznych nie spełniały predefiniowanych kryteriów PICOS do niniejszego przeglądu

Ponadto w przypadku znacznej części parametrów przedział ufności dla NNH jest szeroki co wskazuje na brak istotności klinicznej tak uzyskanych wyników.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy FRE a placebo (co stanowi niewątpliwą zaletę ocenianej interwencji) stwierdzono w przypadku następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem (61% w grupie FRE M 225 mg vs 59% w PL), zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu (37% w FRE M 675/225 mg vs 34% w PL, 33% w FRE M 225 mg vs PL), zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu (25% w FRE Q 675 mg vs 21% PL, 24% w FRE M 225 mg vs PL), zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu (po 4% w każdej z grup), AEs związane z leczeniem o łagodnym nasileniu (29% w FRE M 225 mg vs 26% w PL), AEs związane z leczeniem o umiarkowanym nasileniu (10%, 12%, 12% i 9% odpowiednio w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg, FRE M 225 mg i PL), AEs związane z leczeniem o poważnym nasileniu (3%, 3%, 2%, 1% odpowiednio w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg, FRE M 225 mg i PL), AEs prowadzące do wycofania z badania (po 2% w grupach FRE M 675/225 mg, FRE M 225 mg i PL oraz 1% w grupie FRE Q 675 mg), ciężkie AEs (<1%, 2%, 2% i 1% odpowiednio w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg, FRE M 225 mg i PL), ciężkie AEs związane z leczeniem (brak zdarzeń w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg oraz <1% w FRE M 225 mg i PL);
- ból w miejscu podania (FRE M 675/225 mg vs PL, FRE M 225 mg vs PL), rumień w miejscu podania (FRE M 225 mg vs PL), infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, infekcja dróg moczowych, zawroty głowy (FRE Q 675 mg vs BSC, FRE M 225 mg vs PL), świąd w miejscu podania (FRE M 225 mg vs PL), zapalenie zatok, ból pleców, krwawienie w miejscu podania, zapalenie oskrzeli (FRE Q 675 mg vs BSC, FRE M 675/225 mg vs PL), zmęczenie, wzrost stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi, ból głowy, skręcenie więzadła, nadciśnienie tętnicze, ból stawów, ból szyi, depresja, ból zęba, ropień zęba, zaparcie, zaburzenie funkcjonowania wątroby, obrzęk w miejscu podania, tachykardia, drżenie, krwawk w miejscu podania, reakcja w miejscu podania.

Najczęściej (≥5% w jednej z grup) raportowanymi w badaniach *Bigal 2015a*, *Silberstein 2017*, *Bigal 2015b* oraz *Dodick 2018*, zdarzeniami niepożądanymi, jak wskazują spoolowane dane zamieszczone w publikacji *Silberstein 2019*, były: ból w miejscu podania (30% w grupie FRE Q 675 mg, 22% w ramieniu FRE M 675/225 mg, 25% w grupie FRE M 225 mg i 22% w ramieniu PL), stwardnienie w miejscu podania (20%, 19%, 18%, 13% odpowiednio w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg, FRE M 225 mg, PL), rumień w miejscu podania (20%, 16%, 14% i 12% odpowiednio w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg, FRE M 225 mg, PL), infekcja górnych dróg oddechowych (5% w ramieniu FRE M 225 mg oraz po 4% w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg i PL).

## 7. WNIOSKI

### 7.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej fremanezumabu podawanego w postaci iniekcji podskórnej (produkt leczniczy AJOVY®) w leczeniu profilaktycznym

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego AJOVY®, fremanezumab w postaci roztworu do wstrzykiwań jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu.

Populację docelową stanowią dorośli

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, spełniających predefiniowane kryteria włączenia PICOS.

W ramach systematycznego wyszukiwania odnaleziono natomiast 1 badanie randomizowane, w ramach którego oceniano efektywność fremanezumabu *sc* w profilaktyce migreny

– FOCUS (Ferrari 2019 – NCT03308969).

Dodatkowo zidentyfikowano próby kliniczne z randomizacją, których celem była ocena wnioskowanej interwencji stosowanej w populacji pacjentów z migreną przewlekłą: *Bigal 2015a* (NCT02021773) i *Silberstein 2017* (NCT02621931) i migreną epizodyczną: *Bigal 2015b* (NCT02025556) i *Dodick 2018* (NCT02629861). W związku z tym, iż badania te nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do przeglądu, ich wyniki uwzględniono w Dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa (rozdział 6) – wykorzystano dane spoolowane z 4 ww. randomizowanych prób klinicznych przedstawione w publikacji *Silberstein 2019*.

Odnaleziono również 2 badania długoterminowe (52-tygodniowe), tj. *HALO\_extension study* i *Singh 2019\_abstrakt*, których wyniki uwzględniono w ramach Dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (rozdział 6) i Dodatkowej oceny skuteczności (rozdział 9.5). Doniesienie konferencyjne *Singh 2019* to badanie randomizowane, do którego włączono pacjentów, u których doszło do przejścia z postaci CM do EM. Porównywano dwa sposoby dawkowania fremanezumabu: 1 raz na kwartał vs co miesiąc. Badanie *HALO* (NCT02638103, z wynikami dostępnymi na [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) to próba, w ramach której oceniono profil



bezpieczeństwa i skuteczność terapii z fremanezumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą i migreną epizodyczną. Część chorych zakwalifikowanych do udziału w omawianej próbie klinicznej pochodziła z zakończonych badań *Silberstein 2017* oraz *Dodick 2018*. Włączono również nowych pacjentów z migreną przewlekłą (N=193) i z migreną epizodyczną (N=119).

Analiza wyników uzyskanych w badaniu *FOCUS (Ferrari 2019)* w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. **zmiany średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) w 12-tygodniowym okresie obserwacji w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z użyciem 2-4 klas leków stosowanych w profilaktyce migreny**, wykazała statystycznie istotne różnice na korzyść fremanezumabu (oba sposoby dawkowania: 1 raz na kwartał, 1 raz na miesiąc) względem PL+BSC (brak profilaktyki – leczenie doraźne): -3,7 dni vs -0,6 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC ( $p<0,0001$ ) oraz -4,1 dni vs -0,6 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC ( $p<0,0001$ ).

Statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano również w przypadku następujących efektów zdrowotnych:

1) **Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD):**

- pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z użyciem 2-4 klas leków stosowanych w profilaktyce migreny (4 tyg.) (-1,0 dni vs -0,1 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; -0,9 dni vs -0,1 dnia dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
- [REDACTED] (12 tyg.) (-3,9 dni vs -0,7 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; -4,5 dni vs -0,7 dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
- [REDACTED] (12 tyg.) (-3,7 dni vs -0,7 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; -3,8 dni vs -0,7 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );

[REDACTED]

- pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie topiramatem (12 tyg.) (-3,8 dni vs -1,0 dni zarówno dla FRE Q+BSC jak i FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
- pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie toksyną botulinową typu A (12 tyg.) (-2,7 dni vs -0,2 dni vs FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p=0,0086$ ; -3,2 dni vs -0,2 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p=0,0005$ );
- pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie kwasem walproinowym (12 tyg.) (-3,2 dni vs -0,4 dni vs FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; -4,0 dni vs -0,4 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
- pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie kwasem walproinowym + 2-3 lekami z innej klasy (12 tyg.) (-3,6 dni vs -0,2 dni vs FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; -4,6 dni vs -0,2 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );

2) Procentowa zmiana liczby dni z migreną po 12 tygodniach (-34,9% vs -8,5% dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,001$ ; -36,8% vs -8,5% dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,001$ );

3) Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu:



- w trakcie 12 tygodni (-3,9 dni vs -0,6 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; -4,2 dni vs -0,6 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
  - w trakcie 4 tygodni (-4,2 dni vs -0,5 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; -4,5 dni vs -0,5 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
- 4) Zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnie leków na ból głowy w miesiącu (MAHMD) – 12 tyg. (-3,7 dni vs -0,6 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; -3,9 dni vs -0,6 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
  - 5) Dni podczas których użyto doraźnych leków przeciwko bólowi głowy w miesiącu – 12 tyg. (-3,0 dni vs -0,2 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; -3,4 dni vs -0,2 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
  - 6) Zmiana średniej liczby godzin z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu – 12 tyg. (-17,2 dni vs -2,8 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; -19,4 dni vs -2,8 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
  - 7) Dni z nudnościami i wymiotami w miesiącu – 12 tyg. (-2,5 dni vs -0,5 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; -2,6 dni vs -0,5 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
  - 8) Dni z fotofobią i fonofobią w miesiącu – 12 tyg. (-2,6 dni vs -0,4 dni dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; -3,1 dni vs -0,4 dni dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
  - 9) **Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 50\%$  (50% wskaźnik odpowiedzi):**
    - w populacji ogółem – 4 tyg. (38% vs 10% dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; 36% vs 10% dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ), 12 tyg. (34% vs 9% zarówno dla FRE Q+BSC vs PL+BSC jak i FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
- [REDACTED]
- pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie kwasem walproinowym + 2-3 lekami z innej klasy – 12 tyg. (30% vs 4% dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p=0,001$ ; 28% vs 4% dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p=0,0012$ );
- 10) Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 75\%$  (75% wskaźnik odpowiedzi) – 12 tyg. (8% vs 2% dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p=0,0021$ ; 12% vs 2% dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
  - 11) 100% wskaźnik odpowiedzi przez  $\geq 1$  miesiąc w trakcie 12 tygodni (10% vs 3% dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p=0,0012$ ; 8% vs 3% dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p=0,0076$ );
  - 12)  $\geq 50\%$  wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. obserwacji (20% vs 3% dla FRE Q+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ ; 19% vs 3% dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p<0,0001$ );
  - 13)  $\geq 75\%$  wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. obserwacji (6% vs  $<1\%$  dla FRE M+BSC vs PL+BSC  $p=0,0045$ ).

Przewagę fremanezumabu nad komparatorem wykazano również w obrębie punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*) w 4 tygodniu po podaniu trzeciej dawki leku:

- Stopień niepełnosprawności spowodowanej bólem głowy i migreną oceniany wg kwestionariuszy HIT-6 i MIDAS (niższy stopień niepełnosprawności notowano wśród pacjentów otrzymujących fremanezumab;  $p<0,0001$  dla dawkowania 1 raz na kwartał oraz co miesiąc w przypadku HIT-6 oraz  $p=0,0002$  i  $<0,0001$  dla MIDAS);
- Jakość życia wg kwestionariusza MSQOL (wyższe wartości punktowe wskazujące na lepszą jakość życia chorych leczonych FRE Q+BSC vs PL+BSC lub FRE M+BSC vs PL+BSC ( $p<0,0001$  w obu przypadkach));
- Ogólny stan zdrowia wg EQ-5D (większa poprawa ogólnego stanu zdrowia u pacjentów stosujących FRE w obu formach dawkowania ( $p=0,04$  dla FRE Q+BSC vs PL+BSC i  $p=0,0002$  dla FRE M+BSC vs PL+BSC));



- Ocena stanu zdrowia z naciskiem na stany depresyjne wg PHQ-9 (niższe wartości punktowe dla FRE M+BSC vs PL+BSC oznaczały lepszy stan zdrowia z mniejszą ilością stanów depresyjnych;  $p=0,0037$ );
- Oceny wydajności pracy i upośledzenia aktywności wg kwestionariusza WPAI (wyższą wydajność pracy i mniejsze upośledzenie pozostałych aktywności raportowano w grupie FRE M+BSC w porównaniu z PL+BSC;  $p=0,03$ );
- Ocena ogólnego odczucia zmiany stanu zdrowia wg kwestionariusza PGIC (pacjenci przyjmujący fremanezumab znacząco częściej wybierali odpowiedzi wskazujące na poprawę w zakresie odczuwanych objawów niż pogorszenie ( $p=0,0043$  i  $<0,0001$  odpowiednio dla porównań FRE Q+BSC vs PL+BSC oraz FRE M+BSC vs PL+BSC)).

W przypadku skal specyficznych dla migren/bólu głowy, tj. MIDAS, HIT-6, MSQOL oraz kwestionariusza dotyczącego ogólnego stanu zdrowia EQ-5D, zmiany na skutek profilaktycznego leczenia fremanezumabem wykazywały również istotność kliniczną.

Wąskie przedziały ufności parametru NNT dla wszystkich dychotomicznych punktów końcowych, w przypadku których raportowano wystąpienie znamienności statystycznej, świadczą o klinicznej istotności uzyskanych wyników.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami wykazano w przypadku następujących punktów końcowych: 1) 100% wskaźnik odpowiedzi – 12 tyg. po 0% w grupach FRE Q+BSC i PL+BSC oraz 1% w grupie FRE M+BSC, 2)  $\geq 75\%$  wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. obserwacji (FRE Q+BSC vs PL+BSC), 3) Ocena stanu zdrowia z naciskiem na stany depresyjne wg PHQ-9 – 4 tyg. po podaniu trzeciej dawki leku (FRE Q+BSC vs PL+BSC), 4) Oceny wydajności pracy i upośledzenia aktywności wg kwestionariusza WPAI – 4 tyg. po podaniu trzeciej dawki leku (FRE Q+BSC vs PL+BSC).

Analiza dostępnych wyników z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa profilaktycznego leczenia fremanezumabem w populacji pacjentów z migreną

które zaczerpnięto z randomizowanej próby klinicznej FOCUS, wykazała w 12 tygodniowym okresie obserwacji **statystycznie istotną różnicę na korzyść FRE Q+BSC w zakresie punktu końcowego utrata pacjentów z leczenia ogółem** (1,4% w grupie FRE Q+BSC vs 4,7% w grupie PL+BSC,  $p=0,038$ ).

Statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami (FRE Q+BSC vs PL+BSC i FRE M+BSC vs PL+BSC) nie odnotowano natomiast w przypadku pozostałych punktów końcowych ocenianych w ramach analizy profilu bezpieczeństwa:

- Zdarzenia niepożądane ogółem (55%, 45%, 48%, odpowiednio w grupach FRE Q+BSC, FRE M+BSC i PL+BSC), ciężkie zdarzenia niepożądane ( $<1\%$ , 1%, 1% dla FRE Q+BSC, FRE M+BSC i PL+BSC), zgony (brak zgonów we wszystkich grupach), AEs związane z leczeniem (21%, 19%, 20%), AEs prowadzące do przerwania leczenia ( $<1\%$ , 1%, 1%);
- Utrata pacjentów z leczenia ogółem (3,9% w grupie FRE M+BSC vs 4,7% w grupie PL+BSC), utrata pacjentów z leczenia z powodu wycofania zgody, z powodu AEs, z okresu obserwacji, odstępstwa od protokołu, *non-compliance*, brak skuteczności leczenia, inne przyczyny;
- Rumień w miejscu iniekcji, stwardnienie w miejscu iniekcji, ból w miejscu iniekcji, zapalenie nosogardzieli, zmęczenie, bezsenność, infekcja górnych dróg oddechowych, biegunka, zawroty głowy, zaparcie, grypa, świąd w miejscu iniekcji, ból pleców, siniak w miejscu iniekcji, parestezja w miejscu iniekcji, przyrost masy ciała, ból górnej części brzucha, nieżyt żołądka i jelit, wysypka w miejscu iniekcji, nudności, infekcja dróg moczowych, niepokój, wzrost wystandaryzowanego międzynarodowego współczynnika czasu protrombinowego (INR), migrena, ból szyi, ból kończyn, łysienie, ból stawów, astenia, nadciśnienie tętnicze, uczucie ciepła w miejscu iniekcji, wysypka, zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe (kołatanie serca, migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa, częstoskurcz, bradykardia, nadciśnienie tętnicze, krwawk, uderzenie gorąca, choroba naczyń



- obwodowych, niedociśnienie tętnicze, choroba tętnic skroniowych, uczucie chłodu w dystalnych częściach ciała), zdarzenia niepożądane w obrębie wątroby i dróg żółciowych (kamica żółciowa);
- Potencjalnie klinicznie istotne odchylenia od normy w zakresie wyników badań laboratoryjnych: badania surowicy krwi (azot mocznikowy we krwi, bilirubina, ALT, AST, GGT, moczan), badania hematologiczne /krzepliwości krwi (hemoglobina, hematokryt, leukocyty, neutrofile, eozynofile/leukocyty, płytki krwi, protrombina INR), elektrokardiogram, badania fizykalne – zaburzenia (ogólny wygląd, HEENT, klatka piersiowa i płuca, serce, brzuch, układ mięśniowo-szkieletowy, skóra, węzły chłonne, układ nerwowy), parametry życiowe (tętno, skurczowe ciśnienie krwi, rozkurczowe ciśnienie krwi, współczynnik oddechowy - oddechy/min).

Najczęściej raportowanymi ( $\geq 5\%$  w jednej z grup) zdarzeniami niepożądanymi w badaniu *FOCUS* były: 1) rumień w miejscu iniekcji (7%, 6%, 5% odpowiednio w grupach FRE Q+BSC, FRE M+BSC, PL+BSC), 2) stwardnienie w miejscu iniekcji (4%, 5%, 4%), 3) zapalenie nosogardzieli (5%, 2%, 4%), 4) nieprawidłowości w badaniach fizykalnych w obrębie skóry (9%, 8%, 9% dla FRE Q+BSC, FRE M+BSC, PL+BSC).

Podsumowując, na podstawie wyników randomizowanego badania wysokiej wiarygodności *FOCUS*, stwierdzić należy, iż **fremanezumab podawany w formie podskórnych wstrzyknięć** w obu sposobach dawkowania (1 raz na 3 miesiące oraz comiesięcznie) **charakteryzuje się lepszą efektywnością kliniczną niż komparator** (brak profilaktyki – leczenie doraźne). **Wykazano statystycznie oraz klinicznie istotną przewagę ocenianej interwencji we wszystkich kluczowych punktach końcowych**, takich jak: zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD), zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu, zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnie leków na ból głowy w miesiącu (MAHMD), zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 50\%$  (50% wskaźnik odpowiedzi) i zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 75\%$  (75% wskaźnik odpowiedzi).

**Stosowanie fremanezumabu prowadzi również do znaczącej poprawy w zakresie jakości życia** (wg kwestionariusza MSQOL) oraz innych parametrów oceniających: stopień niepełnosprawności spowodowanej bólem głowy/migreną (HIT-6, MIDAS), wydajność pracy i upośledzenie aktywności (WPAI), ogólne odczucie zmiany stanu zdrowia (PGIC, EQ-5D) czy nasilenie stanów depresyjnych (PHQ-9).

**Bardzo zbliżony profil bezpieczeństwa fremanezumabu w porównaniu z brakiem leczenia (grupa kontrolna PL+BSC) świadczy natomiast o bardzo dobrej tolerancji i braku toksyczności produktu leczniczego AJOVY®.**

Zasadne jest zatem przyjęcie założenia, iż pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego AJOVY® przyczyni się do poprawy efektywności profilaktycznego leczenia pacjentów z analizowanej populacji. Stanowić to będzie odpowiedź na niezaspokojone potrzeby dorosłych pacjentów dotkniętych

Terapia fremanezumabem przyniesie zatem znaczne dodatkowe korzyści zdrowotne, w postaci nie tylko zmniejszenia liczby dni z bólem głowy czy zmniejszenia liczby dni podczas których stosowano doraźnie leki na ból głowy, ale także zmniejszenia liczby dni z nudnościami i wymiotami, fono- i fotofobią, zmniejszenia stopnia niepełnosprawności oraz poprawy jakości życia, ogólnego stanu zdrowia oraz wydajności pracy i pozostałych aktywności, poprzez umożliwienie dostępu do nowoczesnego leczenia w postaci przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP we wnioskowanej populacji pacjentów.

## 7.2. Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie profilaktyczne migreny jest bezpieczne i bardzo dobrze tolerowane.



Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego AJOVY® najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi w trakcie leczenia fremanezumabem były: ból w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia notowane bardzo często ( $\geq 1/10$ ). Wszystkie miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały charakter przemijający, a ich nasilenie było przeważnie łagodne do umiarkowanego i zasadniczo nie wymagały odstawienia omawianego produktu leczniczego.

Na stronie internetowej FDA odnaleziono dane na temat potencjalnych sygnałów ryzyka oraz nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane na podstawie systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS, ang. FDA Adverse Event Reporting System) w pierwszym kwartale 2019 r. W trakcie leczenia fremanezumabem raportowano wystąpienie zapań (nie podano czy miały one związek z podanym lekiem). Należy podkreślić, iż w badaniach klinicznych (FOCUS, HALO) odsetek pacjentów, u których notowano zaparcia jest bardzo niski ( $\leq 3\%$ ) i jest bardzo zbliżony do wartości uzyskanych w grupie komparatora ( $\sim 1\%$ ). Natomiast na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego AJOVY®, w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, a podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ujęte w ramach tego planu.

Na stronie URPL oraz WHO-UMC nie znaleziono żadnych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa terapii fremanezumabem, natomiast na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/>, prowadzonej przez WHO-UMC, zestawiono zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania produktu AJOVY®.

W trakcie długoterminowego badania HALO zdarzenia niepożądane ogółem raportowano z częstością od  $\sim 81$  w grupie FRE Q (podgrupa pacjentów otrzymujących uprzednio fremanezumab w ramach badań *Silberstein 2017* lub *Dodick 2018*) do ponad  $\sim 87\%$  w grupie pacjentów „nowych” lub stosujących placebo w ramach udziału w poprzednich badaniach (dotyczy obu schematów dawkowania w badaniu HALO *extension study*, tj. FRE Q oraz FRE M) – należy podkreślić, iż powyższe odsetki dotyczą zdarzeń niepożądanych ogółem, a więc takich, których wystąpienie podczas długiego okresu obserwacji nie wiązało się z podanym leczeniem. W głównym badaniu klinicznym FOCUS, AEs ogółem notowano u około 50% w każdej z grup, również komparatora (o czym szerzej pisano w rozdziale 4.4), natomiast spoolowane dane z badań *Bigal 2015a*, *Silberstein 2017*, *Bigal 2015b*, *Dodick 2018* wskazują na odsetki na poziomie  $\sim 60\%$ .

Częstość występowania poważnych AEs we wszystkich grupach była bardzo zbliżona i wyniosła ok. 10-11%. Zannotowano 1 zgon.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem notowano podczas 1-rocznego badania HALO z częstością od  $\sim 51$  w grupie FRE Q (podgrupa pacjentów otrzymujących wcześniej fremanezumab w ramach badań *Silberstein 2017* lub *Dodick 2018*) do  $\sim 63\%$  w grupie pacjentów „nowych” lub stosujących placebo w ramach udziału w poprzednich próbach klinicznych (schemat dawkowania FRE M) (w badaniu FOCUS:  $\sim 20\%$  w każdej z grup, także w PL+BSC; dane spoolowane z badań *Bigal 2015a*, *Silberstein 2017*, *Bigal 2015b*, *Dodick 2018*: od  $\sim 2-3$  w przypadku AEs o poważnym nasileniu, przez  $\sim 9-12\%$  o umiarkowanym nasileniu do 26-29% AEs o łagodnym nasileniu – dotyczy grup FRE i interwencji alterantycznej).

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u od około 4% do ponad 8% pacjentów stosujących fremanezumab (w badaniu FOCUS:  $\leq 1\%$  w każdej z grup w tym w PL+BSC; dane spoolowane z badań *Bigal 2015a*, *Silberstein 2017*, *Bigal 2015b*, *Dodick 2018*: 1-2% dla grup z FRE i komparatora), natomiast AEs prowadzące do wycofania z badania raportowano u 3-5% chorych.

Dane spoolowane w ramach opracowania *Silberstein 2019* (zaczerpnięte z badań *Bigal 2015a*, *Silberstein 2017*, *Bigal 2015b*, *Dodick 2018*) wskazują, iż najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: 1) ból w miejscu podania (30% w grupie FRE Q 675 mg, 22% w ramieniu FRE M 675/225 mg, 25% w grupie FRE M 225 mg i 22% w ramieniu PL), 2) stwardnienie w miejscu podania (20%, 19%, 18%, 13% odpowiednio w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg, FRE M 225 mg, PL), 3) rumień w miejscu podania (20%, 16%, 14% i 12%



odpowiednio w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg, FRE M 225 mg, PL), 4) infekcja górnych dróg oddechowych (5% w ramieniu FRE M 225 mg oraz po 4% w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg i PL).

W przypadku wielu parametrów oceny bezpieczeństwa nie odnotowano różnic pomiędzy FRE a grupą kontrolną, co stanowi niewątpliwą zaletę ocenianej interwencji: 1) zdarzenia niepożądane ogółem (61% w grupie FRE M 225 mg vs 59% w PL), 2) zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu (37% w FRE M 675/225 mg vs 34% w PL, 33% w FRE M 225 mg vs PL), 3) zdarzenia niepożądane o umiarkowanym nasileniu (25% w FRE Q 675 mg vs 21% PL, 24% w FRE M 225 mg vs PL), 4) zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu (po 4% w każdej z grup), 5) AEs związane z leczeniem o łagodnym nasileniu (29% w FRE M 225 mg vs 26% w PL), 6) AEs związane z leczeniem o umiarkowanym nasileniu (10%, 12%, 12% i 9% odpowiednio w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg, FRE M 225 mg i PL), 7) AEs związane z leczeniem o poważnym nasileniu (3%, 3%, 2%, 1% odpowiednio w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg, FRE M 225 mg i PL), 8) AEs prowadzące do wycofania z badania (po 2% w grupach FRE M 675/225 mg, FRE M 225 mg i PL oraz 1% w grupie FRE Q 675 mg), 9) ciężkie AEs (<1%, 2%, 2% i 1% odpowiednio w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg, FRE M 225 mg i PL), 10) ciężkie AEs związane z leczeniem (brak zdarzeń w grupach FRE Q 675 mg, FRE M 675/225 mg oraz <1% w FRE M 225 mg i PL).

W części przypadków (m.in. zdarzenia niepożądane w miejscu podania leku, AEs ogółem, zdarzenia niepożądane o łagodnym bądź umiarkowanym nasileniu) odnotowano wyższe odsetki zdarzeń niepożądanych w grupach objętych terapią fremanezumabem w porównaniu do komparatora. Do tak uzyskanych wyników należy podchodzić z ostrożnością, mając na uwadze zarówno różnice pomiędzy populacjami pacjentów włączonych do badań pierwotnych, o które oparto powyższą analizę oraz fakt iż kryteria włączenia/wykluczenia z ów prób klinicznych nie spełniały predefiniowanych kryteriów PICOS do niniejszego przeglądu (pacjenci wcześniej leczeni byli wykluczani z badań *Bigal 2015a*, *Silberstein 2017*, *Bigal 2015b* oraz *Dodick 2018*).

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie profilaktyczne migreny z udziałem przeciwciała monoklonalnego anty-CGRP w postaci fremanezumabu jest bardzo dobrze tolerowane, a **profil bezpieczeństwa**, uwzględniający m.in. AEs ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane czy AEs prowadzące do przerwania leczenia, **uznany jest jako bardzo dobry i podobny w porównaniu z placebo** (brakiem profilaktyki - leczenie doraźne).

## 8. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [1].

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Autorzy analizy klinicznej podjęli decyzję o niewłączeniu do analizy głównej publikacji dostępnych jedynie w formie doniesień konferencyjnych (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych;
- Do analizy włączono 1 randomizowane badanie (*FOCUS*) spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Należy mieć jednak na uwadze, iż ilość opublikowanych opracowań z zakresu oceny efektywności nowych opcji terapeutycznych stosowanych w migrenie [REDACTED], jest bardzo ograniczona. Może to wynikać z faktu, iż przeciwciała monoklonalne anty-CGRP (w tym oceniany fremanezumab), które stanowią ostatnią możliwą opcję skutecznego leczenia we wnioskowanej populacji pacjentów, znane są od niedawna a badanie ich przydatności w terapii przeciwmigrenowej ma zaledwie kilkuletnią historię;
- W rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny skuteczności uwzględniono badania długoterminowe *HALO-extension study* oraz *Singh 2019*. Pełne wyniki próby *HALO* zaczerpnięto z rejestru clinicaltrials.gov, natomiast publikacja *Singh 2019* miała postać abstraktu konferencyjnego. Natomiast w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa zamieszczono wyniki z ww. badania *HALO* oraz spoolowanych danych zaczerpniętych z czterech badań z randomizacją, niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej (*Bigal 2015a, Silberstein 2017* – populacja pacjentów z migreną przewlekłą; *Bigal 2015b, Dodick 2018* – populacja pacjentów z migreną epizodyczną), a opracowanych w publikacji *Silberstein 2019*. Na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano opracowanie wtórne *Silberstein 2019* zawierające dane zbiorcze z ww. badań, mając na uwadze ograniczenia takiego podejścia polegającego zarówno na agregacji danych z badań cechujących się heterogenicznością kliniczną (różnice w kryteriach kwalifikacji i charakterystyk populacji włączonych pacjentów) jak i wnioskowaniu opartego o tak oszacowane wyniki. Do wnioskowania takiego należy podchodzić z ostrożnością, dotyczy ono bowiem populacji odmiennej niż analizowana;
- Brak porównawczych i nieporównawczych badań z zakresu efektywności praktycznej (*real-world data*) we wnioskowanej populacji pacjentów. Nie odnaleziono również doniesień z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fremanezumabu w warunkach rzeczywistej praktyki, w szerszej populacji pacjentów z migreną [REDACTED], co wynika zapewne z faktu, iż produkt leczniczy AJOVY® został zarejestrowany niedawno, tj. we wrześniu 2018 r. w USA i w marcu 2019 r. w krajach Unii Europejskiej;



- Większość dostępnych wyników z zakresu analizy skuteczności i wszystkie dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ujęto łącznie,
- Ok. 50% pacjentów włączonych do badania *FOCUS* przebyło 2 wcześniejsze leczenia profilaktyczne lekami z różnych klas a większość wyników z zakresu skuteczności oraz wszystkie w obrębie analizy bezpieczeństwa dotyczą populacji ogółem tj. po niepowodzeniu terapii 2-4 lekami;
  - Nie przeprowadzono oceny wiarygodności badań długoterminowych (*HALO\_extension study, Singh 2019*) ze względu na sposób ich prezentacji w domenie publicznej: charakterystyka i wyniki próby *HALO* zaczerpnięto z rejestru [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), natomiast *Singh 2019* ma postać abstraktu konferencyjnego. Analiza takich doniesień przy użyciu dostępnych narzędzi oceny wiarygodności jest obciążona ryzykiem błędnego wnioskowania;
  - Część danych uwzględnionych w niniejszej analizie wymagała przeprowadzenia własnych kalkulacji, a w przypadku kilku punktów końcowych, ze względu na sposób ich przedstawienia w materiałach źródłowych nie istniała możliwość przeprowadzenia obliczeń statystycznych.

## 9. Dyskusja

### 9.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji, w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń czy zawężeń dotyczących populacji, rodzaju punktów końcowych, czy rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz potencjalnych badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, przeglądnięto również piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono sześć przeglądów systematycznych: *Han 2018*, *Hong 2017*, *Hou 2017*, *Khan 2019*, *Xu 2019*, *Zhu 2018*.

W żadnym z badań włączonych do zidentyfikowanych przeglądów nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa profilaktycznego stosowania fremanezumabu w populacji pacjentów z migreną [REDACTED]

[REDACTED] W ramach ww. przeglądów systematycznych analizowano efektywność terapii z udziałem przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP w: migrenie przewlekłej (*Han 2018*), epizodycznej (*Hong 2017*, *Xu 2019*, *Zhu 2018*), migrenie ogółem (*Hou 2017*) oraz migrenie i klasterowym bólu głowy (*Khan 2017*). Do przeglądów włączono także badania dla fremanezumabu, tj. *Bigal 2015a*, *Silberstein 2017* – migrena przewlekła oraz *Bigal 2015b*, *Dodick 2018* – migrena epizodyczna.

W związku z faktem, iż w analizowanych badaniach (zaczepniętych z ww. opracowań wtórnych) populacja pacjentów była nieadekwatna względem kryteriów włączenia do analizy głównej niniejszej ekspertyzy, [REDACTED]

[REDACTED] nie byli kwalifikowani do udziału w omawianych próbach klinicznych, odnalezione przeglądy wykluczono z niniejszej analizy.

Nie zidentyfikowano zatem przeglądów systematycznych, spełniających predefiniowane kryteria włączenia PICOS.

Efektym systematycznego wyszukiwania było natomiast odnalezienie randomizowanego badania *FOCUS* (*Ferrari 2019*), w którym oceniano efektywność fremanezumabu w profilaktycznym leczeniu migreny [REDACTED]

Dodatkowo zidentyfikowano ww. próby kliniczne z randomizacją, których celem była ocena wnioskowanej interwencji stosowanej w populacji pacjentów z migreną [REDACTED], które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy w zakresie populacji wnioskowanej: *Bigal 2015a* i *Silberstein 2017* (CM) oraz *Bigal*



2015b i Dodick 2018 (EM). Wyniki uzyskane w ramach tych prób uwzględnione zostały w Dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa, posiłkując się opracowaniem Silberstein 2019 zawierającym dane spoolowane z 4 ww. randomizowanych prób klinicznych.

Odnalezionymi badaniami były również 2 długoterminowe próby kliniczne: HALO (ocena skuteczności i bezpieczeństwa fremanezumabu w populacji pacjentów z migreną przewlekłą i migreną epizodyczną – część chorych pochodziła z zakończonych badań Silberstein 2017 oraz Dodick 2018, pozostali to „nowi pacjenci”) i Singh 2019\_abstrakt (porównanie FRE Q vs FRE M u pacjentów, u których doszło do przejścia z postaci CM do EM), których wyniki ujęto w ramach Dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa i Dodatkowej oceny skuteczności.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, oprócz ww. badań ujęto także zidentyfikowane możliwe działania/zdarzenia niepożądane na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), a następnie na przeszukaniu źródeł z tego zakresu, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

## 9.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy rozpatrzyć potencjalne interwencje opcjonalne, zwłaszcza te finansowane ze środków publicznych w Polsce. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

W oparciu o dane przytoczone w analizie problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego AJOVY® uwzględniające aktualną praktykę kliniczną [REDACTED] która podlega dynamicznym zmianom, stan refundacji technologii zarejestrowanych w Polsce, wytyczne postępowania klinicznego, a także zindywidualizowany charakter terapii, odpowiednim komparatorem dla fremanezumabu podawanego w postaci iniekcji podskórnej w leczeniu profilaktycznym migreny [REDACTED] [REDACTED] jest brak leczenia profilaktycznego (placebo + leczenie doraźne ostrych napadów migreny, rozumiane jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*)).

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie PL+BSC jako komparatora, znajdują się w APD [3].

## 9.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.





migreny wynosił średnio ~24 lata. Chorzy z migreną przewlekłą stanowili 61% pacjentów w grupach objętych terapią fremanezumabem i 60% w ramieniu komparatora. U pozostałych pacjentów występowała migrena epizodyczna. Najczęściej stosowanymi lekami w profilaktyce migreny, których terapia zakończyła się niepowodzeniem były: leki przeciwdrgawkowe (77% i 76% w ramionach FRE Q+BSC i FRE M+BSC oraz 67% w grupie PL+BSC),  $\beta$ -blokery (53-58%), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (45-49%), poza tym pacjentom zakwalifikowanym do próby *FOCUS* podawano wcześniej: kwas walproinowy (30-33%), toksynę botulinową typu A (25-27%) oraz flunaryzynę i kandesartan. U około 50% pacjentów wcześniejsza terapia 3-4 lekami z różnych klas stosowanymi w profilaktycznym leczeniu migreny zakończyła się niepowodzeniem. Pozostali pacjenci stosowali wcześniej 2 leki. Liczba dni z migreną w miesiącu wynosiła średnio ~14 dni,

Liczebność próby w badaniu *FOCUS* była duża i wynosiła 838 pacjentów, w tym 276 chorych zakwalifikowano do grupy objętej profilaktycznym leczeniem opartym o fremanezumab podawany cokwartalnie, 283 pacjentów do FRE M+BSC oraz 279 do ramienia PL+BSC.

Zdecydowanie stwierdzić należy, że wyniki badania klinicznego włączonego do analizy głównej można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Zatem populacja z badania *FOCUS* ma duże odniesienie do populacji generalnej.

Analizowane badanie randomizowane charakteryzuje się dość długim okresem obserwacji (12 tygodni), który uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji. Dodatkowo posiłkowano się również wynikami badań długoterminowych (*HALO\_extension study* oraz *Singh 2019*), w których okres obserwacji wynosił 12 miesięcy, co niewątpliwie podnosi wartość niniejszej analizy.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne i rekomendacje oraz dostępne próby kliniczne,

W niniejszej analizie oceniano, zatem następujące punkty końcowe:

1) W ramach analizy skuteczności klinicznej:

- Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) w porównaniu z punktem początkowym;
- Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 50\%$  (50% wskaźnik odpowiedzi) w porównaniu z punktem początkowym;
- Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 75\%$  (75% wskaźnik odpowiedzi) w porównaniu z punktem początkowym;
- Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu w porównaniu z punktem początkowym;
- Zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnych produktów leczniczych na ból głowy na miesiąc (MAHMD,) w porównaniu z punktem początkowym;
- Średnia zmiana punktacji w skali mierzącej stopień niepełnosprawności spowodowanej migrenowym bólem głowy (MIDAS) zgłaszanej przez pacjenta w porównaniu z punktem początkowym;
- Zmiana punktacji w skali oceniającej wpływ bólu głowy na życie chorego (HIT-6) w porównaniu z punktem początkowym;
- Inne efekty zdrowotne określane jako *patient-reported outcomes* w postaci liczby punktów uzyskanych wg skal/kwestionariuszy: *Migraine- Specific Quality of Life (MSQOL)*, *EurQol-5*



*Dimension (EQ-5D) health status, 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9), Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) questionnaire, Patient Global Impression of Change (PGIC);*

➤ przeżycie;

2) W analizie profilu bezpieczeństwa:

- zdarzenia/działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- utrata pacjentów z badania/leczenia;
- zgony.

Analizowane w niniejszym opracowaniu punkty końcowe, mimo iż są surogatowymi punktami końcowymi, mają udowodnioną wartość kliniczną, popartą rekomendacjami *International Headache Society (IHS)* [13], *European Medicines Agency (EMA)* [14] oraz *Food and Drug Administration (FDA)* [15].

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, w tym oceniane istotne punkty końcowe, długość okresów leczenia/obserwacji oraz liczebność i charakterystykę badanej populacji można uznać, iż wyniki uzyskane na podstawie badania RCT *FOCUS* włączonego do analizy głównej mają duże odniesienie do populacji generalnej, co świadczy o jej wysokiej wiarygodności zewnętrznej.

#### 9.4. Wiarygodność wewnętrzna

Wieloośrodkowe prospektywne badanie *FOCUS* włączone do analizy głównej jest randomizowaną próbą kliniczną fazy IIIb, które przeprowadzono w schemacie *double-blind*, w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo. Omawiane badanie stanowiło zatem poprawnie zaprojektowaną kontrolowaną próbę kliniczną z randomizacją (podtyp IIA wg. klasyfikacji AOTMiT).

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do niniejszego przeglądu była oceniana w oparciu o narzędzie *Cochrane Collaboration* [2]. **Badanie *FOCUS* oceniono jako: eksperyment wysokiej wiarygodności (niskie ryzyko błędu systematycznego).** Pacjentów randomizowano w stosunku 1: 1: 1 do 3 grup: fremanezumabu podawanego 1 raz na kwartał, fremanezumabu podawanego 1 raz na miesiąc lub PL+BSC. W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych użyto technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, ang. *interactive response technology*) drogą elektroniczną. Randomizację stratyfikowano względem klasyfikacji migreny (migrena przewlekła lub epizodyczna), płci, kraju oraz niepowodzenia terapii z udziałem 2 lub 3 klas leków stosowanych w profilaktyce migreny + kwasu walproinowego lub walproinianu (dodatkowy czynnik, który uwzględniono w celu zapewnienia równomiernego rozmieszczenia w grupach również pacjentów najtrudniejszych do leczenia – w niektórych krajach, np. Niemcy, kwas walproinowy lub walproinian uważane są bowiem za ostatnią linię leczenia).

Sponsor, badacze, personel badawczy i uczestnicy zostali zamaskowani w celu przydzielenia leczenia w schemacie podwójnie ślepej próby. Zarówno fremanezumab jak i placebo zostały zapakowane w identyczne ampułko-strzykawki.

Nie stwierdzono wystąpienia błędu związanego z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (polega on na braku raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach), a ryzyko błędu wynikającego z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nieuwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole



punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nieplanowanych wcześniej) oceniano jako niskie.

Analizę przeprowadzono dla 12-tygodniowego okresu obserwacji. Nie zdefiniowano hipotezy badawczej, niemniej jednak celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa comiesięcznego i cokwartalnego podawania fremanezumabu w porównaniu z PL+BSC u pacjentów z trudną do leczenia

Mając na uwadze bardzo dobre wyniki podczas terapii fremanezumabem, uzyskane w populacji pacjentów z migreną

w postaci znaczącej poprawy w zakresie liczby punktów wg kwestionariusza MSQOL oraz innych parametrów oceniających: stopień niepełnosprawności spowodowanej bólem głowy i migreną (HIT-6, MIDAS), wydajność pracy i upośledzenie aktywności (WPAI), ogólne odczucie zmiany stanu zdrowia (PGIC, EQ-5D) czy nasilenie stanów depresyjnych (PHQ-9), należy stwierdzić, iż stosowanie FRE Q+BSC lub FRE M+BSC jest skuteczne i wpływa pozytywnie na szeroko pojętą jakość życia pacjentów.

Na uwagę zasługuje fakt, iż posiłkując się dostępnymi wynikami badania *FOCUS* (populację w ~50% stanowili pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z użyciem 3-4 klas leków stosowanych w profilaktyce migreny) profil bezpieczeństwa fremanezumabu we wnioskowanej grupie chorych należy uznać za bardzo dobry a ocenianą interwencją za bardzo dobrze tolerowaną, na co wskazuje brak różnic pomiędzy FRE a komparatorem w zakresie wszystkich kluczowych parametrów bezpieczeństwa, co więcej w przypadku punktu końcowego utrata pacjentów z leczenia ogółem odnotowano statystycznie istotną różnicę na korzyść FRE Q+BSC względem PL+BSC.

## 9.5. Dodatkowa ocena skuteczności

Mając na uwadze ograniczony zakres dostępnych dowodów naukowych dla wnioskowanej populacji oraz brak wyników długoterminowych dla fremanezumabu w analizowanej grupie chorych, zdecydowano również o ujęciu w ramach niniejszej analizy dodatkowych wyników dla głównych punktów końcowych z badań o 52 tygodniowym okresie obserwacji, tj. *HALO\_extension study* i *Singh 2019*, które przedstawiono w tabeli poniżej. Pełne charakterystyki badań dodatkowych przedstawiono w rozdziale w załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

Tabela 10. Skuteczność kliniczna – wyniki długoterminowe (*HALO – extension study, Singh 2019*)

Punkt końcowy/populacja		Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	
Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) po 12 miesiącach	Pts nowi + z grupy PL	HALO	12 m-cy	FRE M	192	-7,8 (6,98)	
	Pts z grup FRE				233	-8,2 (6,14)	
	Pts nowi + z grupy PL			FRE Q	194	-7,6 (6,87)	
	Pts z grup FRE				230	-7,0 (6,54)	
	Pts nowi + z grupy PL			EM	FRE M	124	-4,5 (4,20)
	Pts z grup FRE					173	-5,5 (4,01)
	Pts nowi + z grupy PL					FRE Q	138
	Pts z grup FRE						

	Pts z grup FRE				173	-5,0 (3,78)							
Zmiana średniej liczby dni w miesiącu z bólem głowy o jakimkolwiek nasileniu w trakcie 12 m-cy	CM	Pts nowi + z grupy PL		FRE M	192	-7,7 (6,79)							
		Pts z grup FRE			233	-7,9 (6,01)							
	CM	Pts nowi + z grupy PL		FRE Q	194	-7,2 (6,48)							
		Pts z grup FRE	HALO	12 m-cy		230	-7,1 (6,88)						
	EM	Pts nowi + z grupy PL		FRE M	124	-4,4 (4,25)							
		Pts z grup FRE			173	-5,0 (3,90)							
	EM	Pts nowi + z grupy PL		FRE Q	138	-5,0 (3,63)							
		Pts z grup FRE			173	-4,8 (3,74)							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy/populacja</th> <th>Badanie</th> <th>Okres obserwacji</th> <th>Interwencja</th> <th>N</th> <th>n* (%)</th> </tr> </thead> </table>							Punkt końcowy/populacja	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n* (%)
	Punkt końcowy/populacja	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n* (%)							
Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o ≥50% (50% wskaźnik odpowiedzi)	CM	Pts nowi + z grupy PL		FRE M	195	105 (54)							
		Pts z grup FRE			240	142 (59)							
	CM	Pts nowi + z grupy PL		FRE Q	197	102 (52)							
		Pts z grup FRE	HALO	12 m-cy		237	128 (54)						
	EM	Pts nowi + z grupy PL		FRE M	125	73 (58)							
		Pts z grup FRE			174	131 (75)							
	EM	Pts nowi + z grupy PL		FRE Q	139	95 (68)							
		Pts z grup FRE			175	112 (64)							
	Zmniejszenie liczby dni w miesiącu z migreną o co najmniej umiarkowanym nasileniu o ≥50%	CM	Pts nowi + z grupy PL		FRE M	193	108 (56)						
			Pts z grup FRE			240	149 (62)						
CM		Pts nowi + z grupy PL		FRE Q	197	106 (54)							
		Pts z grup FRE	HALO	12 m-cy		237	128 (54)						
EM		Pts nowi + z grupy PL		FRE M	124	72 (58)							
		Pts z grup FRE			174	125 (72)							
EM		Pts nowi + z grupy PL		FRE Q	138	92 (67)							
		Pts z grup FRE			174	118 (68)							



Zmniejszenie liczby dni z migreną o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu o $\geq 50\%$	6 m-cy	FRE Q	548	66,9%	
		FRE M		72,8%	
		12 m-cy	FRE Q	548	75,7%
			FRE M		77,7%
Zmniejszenie liczby dni w miesiącu z migreną o co najmniej umiarkowanym nasileniu o $\geq 75\%$	6 m-cy	FRE Q	548	38,4%	
		FRE M		42,0%	
	12 m-cy	FRE Q	548	45,6%	
		FRE M		49,5%	
Zmniejszenie liczby dni w miesiącu z migreną o co najmniej umiarkowanym nasileniu o 100%	6 m-cy	FRE Q	548	14,4%	
		FRE M		15,5%	
	12 m-cy	FRE Q	548	21,7%	
		FRE M		18,0%	

\*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Wyniki długoterminowego badania HALO wskazują, iż stosowanie fremanezumabu (w obu schematach dawkowania: kwartalny, miesięczny), prowadzi do obniżenia średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) po 12 miesiącach terapii, na poziomie ~7-8 dni w migrenie przewlekłej oraz 4,5-5,5 dni w migrenie epizodycznej. Średnia liczba dni w miesiącu z bólem głowy o jakimkolwiek nasileniu w trakcie 12 m-cy, również zmniejszyła się o wartości podobne do powyższych, tj. ~7-8 w przypadku pacjentów z CM oraz 4,5-5 wśród chorych z EM.

50% wskaźnik odpowiedzi (zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 50\%$ ) raportowano u 52-59% pacjentów z migreną przewlekłą oraz u 58-75% w grupie osób z migreną epizodyczną (wyższe odsetki notowano w większości przypadków w populacji pacjentów, którzy kontynuowali wcześniejsze profilaktyczne leczenie z udziałem fremanezumabu).

Zmniejszenie liczby dni w miesiącu z migreną o co najmniej umiarkowanym nasileniu o  $\geq 50\%$  odnotowano u 56-62% chorych z CM oraz u 58-72% pacjentów z epizodyczną postacią migreny.

W badaniu Singh 2019, do którego kwalifikowano pacjentów, u których doszło do przejścia z postaci przewlekłej na epizodyczną migreny, zmniejszenie liczby dni w miesiącu z migreną o co najmniej umiarkowanym nasileniu o  $\geq 50\%$ , raportowano z jeszcze wyższą częstością, a mianowicie u ~67-73% w 6 miesięcznym okresie obserwacji oraz u około 76-78% pacjentów po 12-miesięczech profilaktyki fremanezumabem. Zmniejszenie liczby dni w miesiącu z migreną o co najmniej umiarkowanym nasileniu o  $\geq 75\%$  w omawianym badaniu notowano natomiast u ~38,5-42% oraz u ~45,5-49,5% pacjentów, odpowiednio w trakcie 6- i 12-miesięcznego okresu leczenia i obserwacji, a zmniejszenie liczby dni w miesiącu z migreną o co najmniej umiarkowanym nasileniu o 100%, wystąpiło u ~14,5-15,5% chorych po pół roku stosowania FRE oraz u ~18-22% pacjentów objętych terapią omawianą interwencją.

Powyższe dane jednoznacznie wskazują na długotrwałą skuteczność fremanezumabu w populacji pacjentów z migreną przewlekłą i migreną epizodyczną w zakresie analizowanych głównych klinicznie istotnych punktów końcowych.



### 9.5.1. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia PICOS. Informacje na temat odnalezionych opracowań wtórnych, niekwalifikujących się do niniejszej analizy zamieszczono w rozdziale 2.

## 10. ZAŁĄCZNIKI

### 10.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"fremanezumab" [Supplementary Concept]	34
2.	AJOVY	116
3.	fremanezumab	80
4.	"fremanezumab-vfrm" OR "fremanezumab vfrm"	3
5.	"Immunoglobulin G2, anti-(human alpha-calcitonin gene-related peptide/beta-calcitonin gene-related peptide) (human-mus musculus monoclonal TEV-48125 heavy chain), disulfide with human-mus musculus monoclonal TEV-48125 light chain, dimer"	1
6.	LBR-101 OR "LBR 101" OR LBR101	8
7.	PF-04472429 OR PF04472429 OR PF-4427429 OR "PF 4472429"	0
8.	RN307 OR "RN 307" OR RN-307 OR RI-307	2
9.	TEV-48125 OR "TEV 48125" OR TEV48125	84
10.	UNII-PF8K38CG54	1
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	163

Data ostatniego wyszukiwania: 15.11.2019 r.

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	fremanezumab	177
2.	AJOVY	0
3.	"fremanezumab-vfrm" OR "fremanezumab vfrm"	0
4.	"Immunoglobulin G2, anti-(human alpha-calcitonin gene-related peptide/beta-calcitonin gene-related peptide) (human-mus musculus monoclonal TEV-48125 heavy chain), disulfide with human-mus musculus monoclonal TEV-48125 light chain, dimer"	0
5.	LBR-101 OR "LBR 101" OR LBR101	9
6.	PF-04472429 OR PF04472429 OR PF-4427429 OR "PF 4472429"	1
7.	RN307 OR "RN 307" OR RN-307 OR RI-307	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
8.	TEV-48125 OR "TEV 48125" OR TEV48125	44
9.	UNII-PF8K38CG54	0
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	202

Data ostatniego wyszukiwania: 15.11.2019 r.

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'fremanezumab'/exp	385
2.	AJOVY	12
3.	fremanezumab	396
4.	'fremanezumab-vfrm' OR 'fremanezumab vfrm'	7
5.	'immunoglobulin g2, anti-(human alpha-calcitonin gene-related peptide/beta-calcitonin gene-related peptide) (human-mus musculus monoclonal tev-48125 heavy chain), disulfide with human-mus musculus monoclonal tev-48125 light chain, dimer'	0
6.	'LBR-101' OR 'LBR 101' OR LBR101	43
7.	'PF-04472429' OR PF04472429 OR 'PF-4427429' OR 'PF 4472429'	0
8.	RN307 OR 'RN 307' OR 'RN-307' OR 'RI-307'	10
9.	'TEV-48125' OR 'TEV 48125' OR TEV48125	96
10.	'UNII-PF8K38CG54'	0
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	421
12.	#11 AND [embase]/lim	415

Data ostatniego wyszukiwania: 15.11.2019 r.

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – AJOVY®**

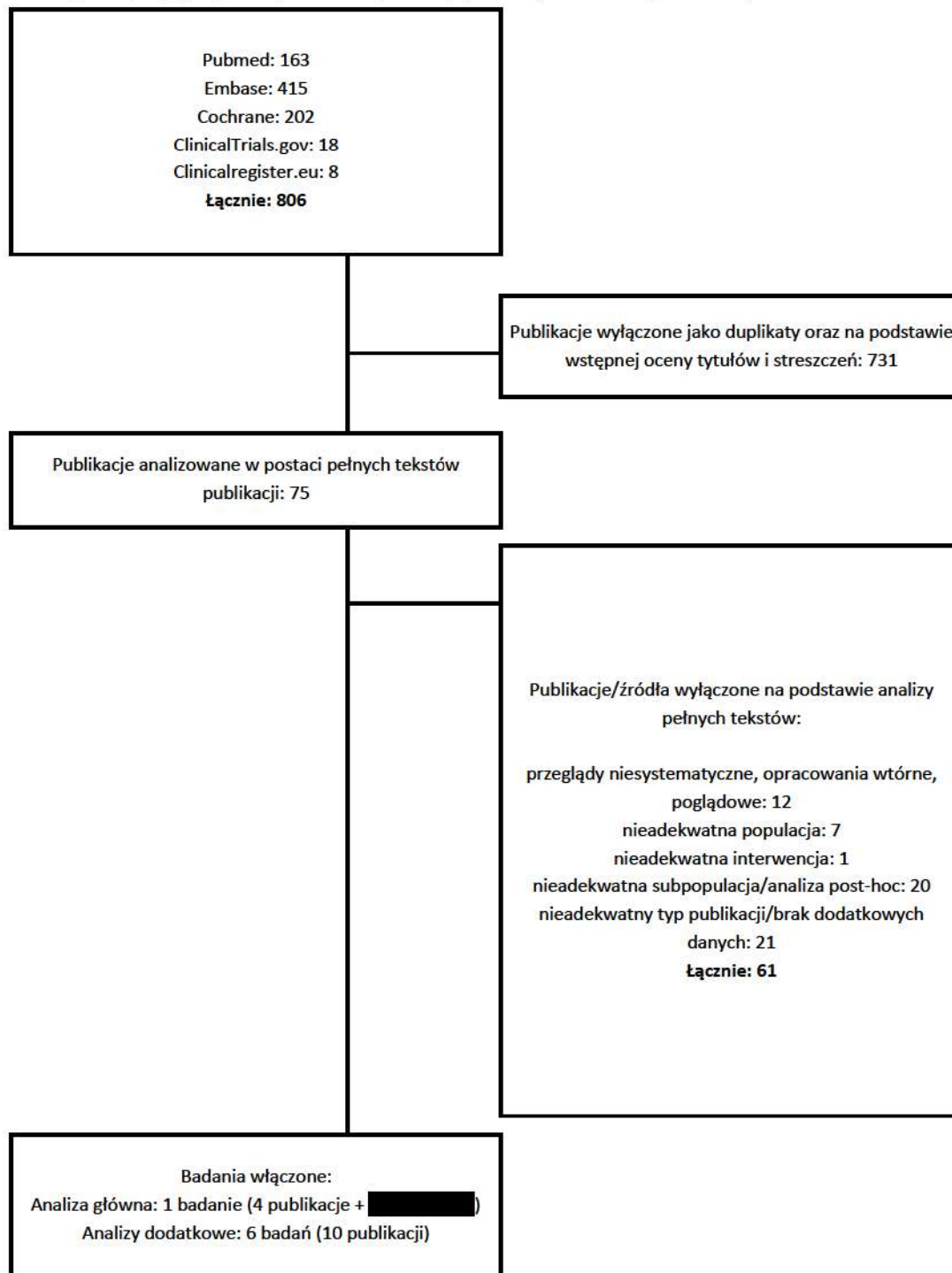
Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	fremanezumab OR AJOVY OR TEV-48125 OR LBR-101	18
2.	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	fremanezumab OR AJOVY OR TEV-48125 OR LBR-101	8

Data ostatniego wyszukiwania: 18.11.2019 r.



## 10.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji



### 10.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

#### Badanie główne

Tabela 15. Charakterystyka badania FOCUS (Ferrari 2019)

Badanie	FOCUS
Ocena wg skali Cochrane	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 104 ośrodki w 21 krajach (Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Polska, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)
Metodyka	<b>Typ badania</b> Badanie fazy IIIb, randomizowane, w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> )
	<b>Opis randomizacji</b> Pacjentów randomizowano w stosunku 1: 1: 1 do 3 grup: fremanezumabu podawanego 1 raz na kwartał, fremanezumabu podawanego 1 raz na miesiąc lub placebo. W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych użyto technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, ang. <i>interactive response technology</i> ) drogą elektroniczną. Randomizację stratyfikowano względem klasyfikacji migreny (migrena przewlekła lub epizodyczna), płci, kraju oraz niepowodzenia terapii z udziałem 2 lub 3 klas leków stosowanych w profilaktyce migreny + kwasu walproinowego lub walproinianu (dodatkowy czynnik uwzględniono w celu zapewnienia równomiernego rozmieszczenia w grupach również pacjentów najtrudniejszych do leczenia – w niektórych krajach, np. Niemcy, kwas walproinowy lub walproinian rekomendowane są jako ostatnia linia leczenia).
	<b>Zaślepienie</b> Sponsor, badacze, personel badawczy i uczestnicy zostali zamaskowani w celu przydzielenia leczenia w schemacie podwójnie ślepej próby ( <i>double-blind</i> ). Zarówno fremanezumab jak i placebo zostały zapakowane w identyczne ampułko-strzykawkki.
	<b>Hipoteza badawcza</b> Niezdefiniowana. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa comiesięcznego i ckwartalnego podawania fremanezumabu w porównaniu z placebo u pacjentów z trudną do leczenia epizodyczną lub przewlekłą migreną, u których udokumentowano niepowodzenie terapii z użyciem 2-4 klas farmakologicznych leków w leczeniu profilaktycznym w migrenie.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<b>Skuteczność:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) po 12 tygodniach;</li> <li>• Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) po 4 tygodniach;</li> <li>• Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o <math>\geq 50\%</math> (50% wskaźnik odpowiedzi);</li> <li>• Zmiana średniej liczby dni z migreną (MHD) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu;</li> <li>• Zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnie leków na ból głowy w miesiącu (MAHMD);</li> <li>• Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o <math>\geq 75\%</math> (75% wskaźnik odpowiedzi);</li> <li>• 100% wskaźnik odpowiedzi;</li> <li>• 100% wskaźnik odpowiedzi przez <math>\geq 1</math> miesiąc w trakcie 12 tygodni;</li> <li>• 50% lub 75% wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. obserwacji;</li> <li>• Zmiana średniej liczby godzin z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu;</li> <li>• Dni z nudnościami i wymiotami w miesiącu;</li> <li>• Dni z fotofobią i fonofobią w miesiącu;</li> <li>• Dni podczas których użyto doraźnych leków przeciwko bólowi głowy w miesiącu;</li> <li>• Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu po 12 tyg. obserwacji w subpopulacji pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie topiramatem, toksyną botulinową typu A, kwasem walproinowym, kwasem walproinowym + 2-3 lekami z innej klasy;</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> wskaźnik odpowiedzi w populacji pacjentów, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na leczenie kwasem walproinowym + 2-3 lekami innej klasy;</li> <li>• Zmiana punktacji w skali mierzącej stopień niepełnosprawności spowodowanej migrenowym bólem głowy (MIDAS);</li> <li>• Zmiana punktacji w skali oceniającej wpływ bólu głowy na życie chorego (HIT-6);</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana liczby punktów wg kwestionariuszy MSQOL, EQ-5D, PHQ-9, WPAI, PGIC;</li> <li>• Parametry laboratoryjne;</li> <li>• Parametry życiowe (ang. <i>vital signs</i>);</li> <li>• Badania fizykalne;</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane ogółem (AE) oraz poszczególne AEs;</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. <i>serious adverse event</i>);</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>• przerwanie udziału w badaniu;</li> <li>• zgony.</li> </ul>
<b>Analiza ITT</b>	Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej, niezachowana w analizie bezpieczeństwa w przypadku ramion FRE M+BSC (fremanezumab podawany co miesiąc) oraz PL+BSC. Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa w grupie FRE Q+BSC (fremanezumab podawany co kwartał).
<b>Utrata pacjentów z badania*</b>	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania: 11 osób (3,9%) w grupie FRE M+BSC, 4 (1,4%) w ramieniu FRE Q+BSC oraz 13 pacjentów (4,7%) przydzielonych do grupy placebo. Przyczyny utraty pacjentów z badania: <u>w grupie FRE M+BSC</u> : 4 pacjentów (1,4%) → zdarzenia niepożądane; 4 (1,4%) → wycofanie zgody przez pacjenta; 2 (0,7%) → nieprzestrzeganie zapisów protokołu; 1 (0,4%) → inne <u>w grupie FRE Q+BSC</u> : 1 pacjent (0,4%) → wycofanie zgody przez pacjenta; 1 (0,4%) → zdarzenia niepożądane; 1 (0,4%) → non-compliance; 1(0,4%) → brak skuteczności leczenia <u>w grupie PL</u> : 5 osób (1,8%) → nieprzestrzeganie zapisów protokołu; 3 (1,1%) → zdarzenia niepożądane; 1 (0,4%) → wycofanie zgody przez pacjenta; 1 (0,4%) → utrata z okresu follow-up; 1 (0,4%) → non-compliance; 1 (0,4%) → brak skuteczności leczenia; 1 (0,4%) → inne
<b>Źródła finansowania</b>	Teva Pharmaceuticals
<b>Publikacje do badania/inne źródła</b>	Ferrari 2019 [36], Mechtler 2019_abstrakt EPO3105 [37], Lipton 2019_abstrakt EPO3099 [38], Ferrari 2019_abstrakt P105 [39] [REDACTED]
<b>Identyfikatory badania</b>	NCT03308968
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek 18-70 lat;</li> <li>• Migrena zdiagnozowana u pacjentów wieku ≤ 50 r.ż.;</li> <li>• Dobry ogólny stan zdrowia;</li> <li>• Występowanie migreny w trakcie 12 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> </ul> <p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Migrena epizodyczna lub przewlekła w momencie rozpoczęcia badania jak określono w protokole i na podstawie prospektywnie zebranych informacji podczas 28-dniowego okresu <i>run-in</i>;</li> <li>• W przypadku migreny epizodycznej ból głowy przez co najmniej 6 dni (ale &lt;15 dni) miesięcznie, przy czym ≥4 dni spełniały którekolwiek z następujących kryteriów: Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy w wersji 3 beta (ICHD-3 beta) dla migreny z aurą lub bez aury, prawdopodobna migrena (podtyp migreny, w której brakuje tylko jednego kryterium migreny) lub stosowanie tryptanów lub pochodnych ergotaminy w leczeniu bólu głowy;</li> <li>• W przypadku migreny przewlekłej ból głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu, przy czym ≥8 dni spełnia kryteria ICHD-3 beta dla migreny z aurą lub bez aury, prawdopodobnej migreny lub stosowania tryptanów lub pochodnych ergotaminy w celu leczenia bólu głowy;</li> <li>• Uwzględniono zarówno pacjentów nadużywających leków na ostry ból głowy, jak i chorych, których takich leków nienadużywali;</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci kontynuujący stosowanie profilaktyczne leków przeciw migrenie;</li> <li>• Stosowanie toksyny botulinowej typu A w leczeniu migreny lub z jakichkolwiek innych powodów medycznych lub kosmetycznych wymagających podania zastrzyków w głowę, twarz lub szyję w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> </ul>	



- Leczenie zawierające opioidy lub zawierające barbituran przez ponad 4 dni w okresie *run-in*;
- Inne interwencje lub urządzenia stosowane przeciw migrenie w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- Podawanie tryptanów lub ergotaminy jako leczenie profilaktyczne migreny;
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne jako leczenie profilaktyczne migreny lub prawie codziennie w przypadku innych wskazań, z wyjątkiem aspiryny w małych dawkach (zapobiegawczo przed chorobami sercowo-naczyniowym);
- Wcześniejsza ekspozycja na przeciwciało monoklonalne ant-CGRP;
- Klinicznie istotna choroba lub problemy psychiatryczne, które mogą, zdaniem badacza, zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub zdolności do udziału w badaniu;
- Historia klinicznie istotnej choroby sercowo-naczyniowej lub niedokrwienia naczyń lub zdarzeń zakrzepowozatorowych (np. udar, zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna).

Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Cecha populacji/parametr		FRE-Q	FRE-M	PL
Liczebność populacji, N		276	283	279
Płeć, n (%)	Kobiety	229 (83)	238 (84)	233 (84)
	Mężczyźni	47 (17)	45 (16)	46 (16)
Wiek (lata)	ogółem	45,8 (11,0)	45,9 (11,1)	46,8 (11,1)
	Średnia (SD)			
	18-45, n (%)	121 (43)	128 (45)	121 (43)
	46-65, n (%)	149 (53)	149 (53)	149 (53)
	>65, n (%)	9 (3)	6 (2)	9 (3)
Rasa, n (%)	Biała	262 (95)	262 (93)	262 (94)
	Czarna lub Afroamerykanie	2 (<1)	4 (1)	2 (<1)
	Azjatycka	0 (0)	3 (1)	1 (<1)
	Indianie lub z rdzenni mieszkańcy Alaski	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	Inna	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
	Nie raportowano	10 (4)	12 (4)	13 (5)
Masa ciała, kg, średnia (SD)		70,7 (13,4)	71,0 (13,7)	71,4 (13,7)
Wysokość ciała, cm, średnia (SD)		167,7 (8,1)	167,3 (7,7)	167,7 (9,0)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)		25,1 (4,1)	25,3 (4,3)	25,3 (4,1)
Czas od pierwszej diagnozy migreny lata, średnia (SD)		24,3 (12,8)	24,0 (13,7)	24,3 (13,6)
Typ migreny, n (%)	Epizodyczna	107 (39)	110 (39)	112 (40)
	Przewlekła	169 (61)	173 (61)	167 (60)
Leki stosowane w profilaktyce migreny, którymi	β-blokery	146 (53)	165 (58)	160 (57)
	Przeciwdrgawkowe	213 (77)	216 (76)	186 (67)
	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	124 (45)	127 (45)	137 (49)

terapia w ciągu ubiegłych 10 lat zakończyła się niepowodzeniem, n (%)	Flunaryzyna	41 (15)	45 (16)	59 (21)
	Kandesartan	53 (19)	46 (16)	51 (18)
	Toksyna botulinowa typu A	75 (27)	71 (25)	76 (27)
	Kwas walproinowy	86 (31)	92 (33)	83 (30)
Liczba klas leków, którymi terapia zakończyła się niepowodzeniem, n (%)	2	140 (51)	133 (47)	142 (51)
	3	85 (31)	98 (35)	54 (29)
	4	49 (18)	50 (18)	54 (19)
Liczba dni z migreną w miesiącu – wartość wyjściowa, n (%)	Populacja ogółem	14,1 (5,6)	14,1 (5,6)	14,3 (6,1)
Liczba dni z bólem głowy w nasileniu co najmniej umiarkowanym – wartość wyjściowa, n (%)		12,4 (5,8)	12,7 (5,8)	12,8 (5,9)
Liczba dni w miesiącu, w których zastosowano jakiegokolwiek leki w ostrym bólu głowy – wartość wyjściowa, n (%)		12,8 (6,2)	12,2 (6,0)	12,3 (6,3)

#### Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	faza <i>double-blind</i>	<p>225 mg fremanezumabu + dwa wstrzyknięcia placebo jako pierwsza dawka, a w kolejnych 2 miesiącach tylko 225 mg fremanezumabu w przypadku migreny epizodycznej oraz</p> <p>675 mg fremanezumabu podawanego pierwszego miesiąca w postaci trzech wstrzyknięć w różne miejsca, 1 raz na kwartał, w kolejnych 2 miesiącach podawano placebo</p> <p>Wstrzyknięcia placebo 1 raz w miesiącu</p>
	faza <i>open-label</i>	225 mg fremanezumabu 1 raz na miesiąc
Sposób podawania leku	Iniekcja podskórna	



Okres leczenia	12 tygodni w fazie <i>double-blind</i> i 12 tygodni w fazie <i>open-label</i> (przed rozpoczęciem leczenia pacjentów obowiązywał 28-dniowy okres <i>run-in</i> )	
Okres obserwacji	12 tygodni dla fazy <i>double-blind</i> , 12 tygodni dla fazy <i>open-label</i> + 6 miesięcy po ostatniej dawce fremanezumabu	
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b>		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) po 12 tyg.	Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD, ang. <i>monthly migraine days</i> ) <u>w 12 tygodniu</u> po pierwszej dawce leku. Dzień z migreną definowano jako wystąpienie napadu migreny trwającego co najmniej 4 godziny z lub bez aury wg kryteriów diagnostycznych ICHD-3 (niespełnienie nie więcej niż 1 kryterium) lub bóle głowy przez cały czas, leczone ostrymi lekami specyficznymi dla migreny (tryptany lub pochodne ergotaminy).	LSM (SE)
Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) po 4 tyg.	Drugorzędowym punktem końcowym była zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD, ang. <i>monthly migraine days</i> ) <u>w 4 tygodniu</u> po pierwszej dawce względem wartości początkowej.	LSM (SE)
Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o $\geq 50\%$ (50% wskaźnik odpowiedzi)	Odsetek pacjentów z 50% lub wyższym wskaźnikiem odpowiedzi (np. pacjenci, u których osiągnięto $\geq 50\%$ redukcję średniej liczby dni z migreną w miesiącu podczas 4- i 12-tygodniowego okresu obserwacji).	n (%)
Procentowa zmiana liczby dni z migreną po 12 tyg.	Procentowa zmiana liczby dni z migreną w trakcie 12 –tygodniowego okresu obserwacji	średnia (SD)
Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu	Zmiana względem wartości baseline, liczby dni z bólem głowy (MHD, ang. <i>monthly headache days</i> ) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w czasie 4- i 12-tygodniowego czasu obserwacji liczonego od momentu przyjęcia pierwszej dawki leku.	średnia
Zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnie leków na ból głowy w miesiącu (MAHMD)	Zmiana względem wartości baseline, liczby dni podczas których pacjenci stosowali doraźnie leki na ostry ból głowy (MAHMD, ang. <i>monthly acute headache medication days</i> ) podczas 12-tygodniowego okresu obserwacji, liczonego od przyjęcia pierwszej dawki fremanezumabu.	średnia
Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o $\geq 75\%$ (75% wskaźnik odpowiedzi)	Odsetek pacjentów z 75% lub wyższym wskaźnikiem odpowiedzi (np. pacjenci, u których osiągnięto $\geq 75\%$ redukcję średniej liczby dni z migreną w miesiącu podczas 12-tygodniowego okresu obserwacji).	n (%)
100% wskaźnik odpowiedzi	Odsetek pacjentów ze 100% wskaźnikiem odpowiedzi – brak dni z migreną podczas 12-tygodniowego okresu obserwacji.	n (%)
100% wskaźnik odpowiedzi przez $\geq 1$ miesiąc w trakcie 12 tyg.	Odsetek pacjentów ze 100% wskaźnikiem odpowiedzi (brak dni z migreną) w trakcie co najmniej 1 miesiąca podczas 12-tygodni obserwacji.	n (%)
50% lub 75% wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ lub 75% wskaźnik odpowiedzi podczas pierwszych 4 tygodni i utrzymali taką odpowiedź przez 12 tygodni obserwacji.	n (%)
Zmiana średniej liczby godzin z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu	Zmiana względem wartości baseline średniej liczby godzin z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu w trakcie 12 tygodniowego okresu obserwacji.	LSM (SE)



Dni z nudnościami i wymiotami w miesiącu	Średnia liczba dni, w trakcie których raportowano wystąpienie nudności i wymiotów podczas 12 tygodni.	LSM (SE)
Dni z fotofobią i fonofobią w miesiącu	Średnia liczba dni, w trakcie których raportowano wystąpienie fotofobii i fonofobii podczas 12 tygodni.	LSM (SE)
Dni podczas których użyto doraźnych leków przeciwko bólowi głowy w miesiącu	Średnia liczba dni, podczas których pacjenci stosowali doraźnie leki na ostry ból głowy (tryptany i pochodne ergotaminy).	LSM (SE)
Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu po „12 tyg. obserwacji w subpopulacji pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie topiramatem, toksyną botulinową typu A, kwasem walproinowym, kwasem walproinowym + 2-3 lekami z innej klasy	Zmiana względem wartości baseline średniej liczby dni z migreną podczas 12-tygodniowego okresu obserwacji w subpopulacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie topiramatem, toksyną botulinową typu A, kwasem walproinowym, kwasem walproinowym + 2-3 lekami z innej klasy stosowanymi w profilaktyce migreny.	LSM (SE)
≥50% wskaźnik odpowiedzi w populacji pacjentów, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na leczenie kwasem walproinowym + 2-3 lekami innej klasy	Odsetek pacjentów, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na leczenie kwasem walproinowym + 2-3 lekami innej klasy, z 50% lub wyższym wskaźnikiem odpowiedzi w czasie 12-tygodniowego okresu obserwacji.	n (%)
Zmiana punktacji w skali mierzącej stopień niepełnosprawności spowodowanej migrenowym bólem głowy (MIDAS)	Średnia zmiana punktacji w skali mierzącej stopień niepełnosprawności spowodowanej migrenowym bólem głowy (MIDAS ang. <i>Migraine Disability Assessment Scale</i> ) zgłaszanej przez pacjenta po 4 tygodniach od trzeciej dawki leku w porównaniu z punktem początkowym. Kwestionariusz MIDAS składa się z 5 pytań służących do badania wpływu migrenowego bólu głowy na 3 obszary aktywności: pyt. 1. i 2. dotyczą pracy zawodowej i pozwalają ocenić liczbę absencji w pracy z powodu migreny oraz liczbę dni, w których wydajność w pracy była zmniejszona o połowę lub i więcej; pyt. 3. i 4. odnoszą się do zajęć domowych; pyt. 5. dotyczy dni, w których pacjent zrezygnował z aktywności rozrywkowej, towarzyskiej lub rodzinnej. Całkowity wynik w skali MIDAS uzyskuje się, dodając wyniki (liczba dni) uzyskane dla poszczególnych pytań [18]. Punktacja: 0-5 dni: stopień 1 → małe lub brak niepełnosprawności 6-10 dni: stopień 2 → łagodna niepełnosprawność 11-20 dni: stopień 3 → umiarkowana niepełnosprawność ≥21 dni: stopień 4 → poważna niepełnosprawność Zatem wyższa punktacja oznacza większą niepełnosprawność. Ten specyficzny dla omawianego problemu zdrowotnego instrument jest uważany za niezawodny i zwalidowany. Jest skorelowany z oceną kliniczną dotyczącą potrzeby opieki medycznej [19]. Chociaż nie ustalono minimalnej zmiany liczby punktów wg MIDAS, którą należy uznawać za klinicznie istotną, wstępne analizy wskazują, że wzrost lub spadek liczby dni z niepełnosprawnością związaną z migreną o 3,7 w ciągu 3 miesięcy stanowi znaczącą zmianę dla pacjenta [20].	LSM (SE)
Zmiana punktacji w skali oceniającej wpływ bólu głowy na życie chorego (HIT-6)	Średnia zmiana punktacji w skali oceniającej wpływ bólu głowy na życie chorego (HIT-6, ang. <i>headache impact test</i> ) zgłaszanej przez pacjenta po 4 tygodniach od trzeciej dawki leku w porównaniu z punktem początkowym. Kwestionariusz HIT-6 składa się z 6 pytań, punktowanych od 6 do 13 punktów każde. Całkowity wynik testu otrzymuje się poprzez zsumowanie punktów uzyskanych w odpowiedzi na poszczególne pytania. Sumaryczny wynik mieści się w zakresie 36-78 punktów, gdzie wartości wyższe oznaczają wyższy wpływ bólów głowy na życie pacjenta. Wartości	LSM (SE)

	<p>≥ 60 pkt wskazują iż ból głowy ma zasadniczy wpływ na życie badanego, uniemożliwiając normalne funkcjonowanie. Wyniki 56-59 pkt dotyczą znacznego wpływu bólu głowy na życie chorego, poprzez np. zwiększenie liczby nieobecności w pracy lub szkole, mogą również wykluczyć pacjenta z życia rodzinnego i towarzyskiego. 50-55 punktów sugeruje, iż bóle głowy mają wpływ na życie chorego, jednakże dolegliwości nie powinny stanowić przyczyny nieobecności w pracy czy szkole oraz wykluczenia pacjenta z życia rodzinnego i towarzyskiego. Wynik ≤ 49 punktów oznacza brak zauważalnego wpływu bólów głowy na życie chorego. Wyniki analiz potwierdzają, że HIT-6 jest niezawodnym i dobrze zwalidowanym narzędziem do oceny wpływu bólu głowy na życie chorego z migreną przewlekłą lub epizodyczną [21]. Minimalna klinicznie istotna zmiana to spadek liczby punktów wg HIT-6 o 2,5 [22].</p>	
<p>Zmiana liczby punktów wg kwestionariusza MSQOL</p>	<p>Średnia zmiana punktacji uzyskanej wg kwestionariusza oceniającego jakość życia, specyficznego dla migreny: <i>Migraine-Specific Quality of Life</i> (MSQOL) po 4 tygodniach od trzeciej dawki leku w porównaniu z punktem początkowym. Kwestionariusz ten składa się z 14 pozycji, pozwalających zmierzyć wpływ migreny na jakość życia związaną ze zdrowiem w 3 domenach: RR (ang. <i>Role Function-Restrictive</i>; 7 pozycji oceniających wpływ migreny na ograniczenie codziennej aktywności społecznej i zawodowej), RP (ang. <i>Role Function-Preventive</i>; 4 pozycje oceniające wpływ migreny na niemożność pełnienia ról społecznych i EF (ang. <i>Emotional Function</i>; 3 pozycje oceniające emocje wynikające z wpływu migreny na codzienne funkcjonowanie). Każda z pozycji oceniana jest w 6-punktowej skali: wcale, rzadko, czasem, często, przez większość czasu, przez cały czas, a wynikiem przypisywane są punkty (1-6). Wyniki są sumowane oraz skalowane do zakresu 0-100 → wyższa liczba punktów oznacza lepszą HRQoL. MSQOL jest dobrze zwalidowanym kwestionariuszem pod względem treści i odpowiednim do włączenia do przyszłych badań zaprojektowanych w celu zmierzenia funkcjonalnego wpływu migreny epizodycznej lub migreny przewlekłej na wykonywanie codziennych czynności [23]. Przyjmuje się, iż minimalna istotna klinicznie różnica pomiędzy grupami wynosi 3,2 dla domeny RR, 4,6 dla RP oraz 7,5 dla domeny EF, natomiast minimalna istotna różnica w obrębie grupy wynosi 10,9 punktów dla domeny RR, 8,3 dla domeny RP i 12,2 dla EF [24, 25].</p>	<p>LSM (SE)</p>
<p>Zmiana liczby punktów wg kwestionariusza EQ-5D-5L</p>	<p>Średnia zmiana punktacji uzyskanej wg kwestionariusza oceniającego ogólny stan zdrowia: <i>EurQol-5 Dimension</i> (EQ-5D) <i>health status</i> po 4 tygodniach od trzeciej dawki leku w porównaniu z punktem początkowym. W pierwszej części kwestionariusza pacjenci oceniają swój stan zdrowia w 5 domenach: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból / dyskomfort i nastrój, w skali od 1 do 5, w której 1 = brak problemów, 2 = niewielkie problemy, 3 = problemy umiarkowane, 4 = poważne problemy, a 5 = ekstremalne problemy. W drugiej części pacjenci oceniają stan zdrowia w oparciu o wizualną skalę analogową, która mieści się w zakresie 0-100 punktów, gdzie 0 oznacza najgorszy wyobrażalny stan zdrowia a 100 najlepszy wyobrażalny stan zdrowia. Walidację oraz ocenę przydatności EQ-5D przeprowadzono oraz pozytywnie oceniono także dla populacji pacjentów z migreną [26, 27]. Za klinicznie istotną zmianę (dotyczy pierwszej części EQ-5D) uznaje się spadek lub wzrost liczby punktów o 0,18 (zakres 0,05-0,52) (wartość uśredniona dla wielu źródeł, analizujących różne problemy zdrowotne) [28, 29].</p>	<p>LSM (SE)</p>
<p>Zmiana liczby punktów wg kwestionariusza PHQ-9</p>	<p>Średnia zmiana punktacji uzyskanej wg kwestionariusza oceniającego stan zdrowia z naciskiem na stany depresyjne: <i>9-item Patient Health Questionnaire</i> (PHQ-9) po 4 tygodniach od trzeciej dawki leku w porównaniu z punktem początkowym.</p>	<p>LSM (SE)</p>



	<p>Całkowita liczba punktów uzyskanych wg PHQ-9 mieści się w zakresie 0-27 punktów, gdzie 0 oznacza brak depresji a 27 bardzo nasiloną depresję.</p> <p>Kwestionariusz PHQ-9 jest wiarygodnym i dobrze zwalidowanym narzędziem do badań przesiewowych w kierunku poważnych zaburzeń depresyjnych u pacjentów z migreną [30].</p> <p>Klinicznie istotną zmianę wg kwestionariusza PHQ-9 określa się jako spadek lub wzrost liczby punktów o <math>\geq 5</math> [31].</p>	
Zmiana liczby punktów wg kwestionariusza WPAI	<p>Średnia zmiana punktacji uzyskanej wg kwestionariusza oceniającego wydajność pracy i upośledzenia aktywności: <i>Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) questionnaire</i> po 4 tygodniach od trzeciej dawki leku w porównaniu z punktem początkowym.</p> <p>Format odpowiedzi w ramach każdej z domen kwestionariusza WPAI (domeny: % utraconego czasu pracy z powodu stanu zdrowia, % upośledzenia aktywności podczas pracy z powodu stanu zdrowia, % upośledzenia pracy ogółem z powodu stanu zdrowia, % upośledzenia aktywności ogółem z powodu stanu zdrowia) zawiera 11-punktową skalę od 0 oznaczającego brak negatywnego wpływu na aktywność i wydajność pracy, do 11 punktów – całkowite upośledzenie w tym zakresie.</p> <p>Walidacja WPAI przeprowadzono w ramach opracowania Reilly 1993 [32].</p> <p>20% zmiana punktacji wg kwestionariusza WPAI oznacza klinicznie istotną poprawę/lub pogorszenie w zakresie wydajności pracy i upośledzenia aktywności – dane ekstrapolowane z opracowania dotyczącego łuszczycy [33].</p>	LSM (SE)
Ocena ogólnego odczucia zmiany stanu zdrowia wg kwestionariusza PGIC (patient satisfaction)	<p>Liczba i odsetek pacjentów, uzyskujących poszczególne liczby punktów wg kwestionariusza oceniającego ogólne odczucie zmiany stanu zdrowia: <i>Patient Global Impression of Change (PGIC)</i> po 4 tygodniach od trzeciej dawki leku w porównaniu z punktem początkowym.</p> <p>Kwestionariusz PGIC składa się z 7-punktowej skali, w której 3 – brak zmian, 4 – prawie bez zmian, 5 – niewielka poprawa bądź umiarkowana poprawa, 6 - jakakolwiek poprawa, 7 - znacząca poprawa.</p> <p>Klinicznie istotna zmiana wg kwestionariusza PGIC to spadek lub wzrost o 1 punkt [34].</p>	n (%)
Bezpieczeństwo	<p>W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególne AEs, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. <i>serious adverse event</i>), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, przerwanie udziału w badaniu oraz zgony.</p> <p>Wszystkie zdarzenia niepożądane określano wg klasyfikacji <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)</i> w wersji 18.1.</p>	n (%)
Potencjalnie klinicznie istotne odchylenia od normy w zakresie wyników badań laboratoryjnych	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których zanotowano odchylenie od normy w zakresie wyników badań laboratoryjnych (badania surowicy krwi, badania hematologiczne /krzepliwości krwi, elektrokardiogram) i fizykalnych oraz parametrów życiowych.</p>	n (%)

LSM - least square mean



**Badania dodatkowe** (dodatkowa ocena bezpieczeństwa, dodatkowa ocena skuteczności, dane długoterminowe)

Tabela 16. Charakterystyka badania *Bigal 2015a (+ publikacja Bigal 2016)*

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Wieloośrodkowe (62 ośrodki), randomizowane, badanie fazy IIb, typu <i>double-blind</i>, z grupami równoległymi; hipoteza - <i>superiority</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Teva Pharmaceuticals</p>	Pacjenci z migreną przewlekłą	<ul style="list-style-type: none"> <li>18-65 lat;</li> <li>Zdiagnozowana migrena przewlekła (wg kryteriów diagnostycznych ICHD-III);</li> <li>Profilaktyka migreny z zastosowaniem stałych dawek leków max. z 2 różnych klas, była dozwolona przed włączeniem do badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie toksyny botulinowej typu A w ciągu 6 miesięcy przed badaniem;</li> <li>Stosowanie opioidów lub barbituranów przez &gt;4 dni w trakcie fazy wstępnej badania;</li> <li>Brak skuteczności <math>\geq 3</math> leków stosowanych w profilaktyce migreny</li> </ul>
Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji	Ocena wg skali Cochrane
<p>Fremanezumab podawany podskórnie w dawkach: 1) FRE 675/225 mg – dawka początkowa 675 mg, a następnie 225 mg w 4 i 8 tyg., 2) FRE 900 mg (nie uwzględniono w niniejszej analizie ze względu na brak zgodności z ChPL)</p> <p>Placebo</p> <p>W trakcie badania dozwolone było doraźne leczenie w trakcie ostrych napadów bólów migrenowych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy w miesiącu raportowana w trakcie 3 m-ca w porównaniu z wynikami z fazy wstępnej;</li> <li>Średnia zmiana liczby dni z bólem głowy w miesiącu o co najmniej umiarkowanym nasileniu oraz niezależnie od stopnia nasilenia raportowana w trakcie 3 m-ca w porównaniu do wyników z fazy wstępnej;</li> <li>Średnia zmiana liczby dni z migreną w miesiącu raportowana w trakcie 3-miesiący względem wyników fazy wstępnej;</li> <li>Średnia liczba dni z użyciem leków stosowanych w ostrych napadach bólu migrenowego w miesiącu względem wyników z fazy wstępnej</li> <li>Ocena profilu bezpieczeństwa</li> </ul>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 28—dniowa faza wstępna, 12-tyg właściwa faza badania (okres poddany zaślepieniu)</p> <p>Do badania włączono 264 pacjentów (w tym 88 w grupie FRE 675/225 mg, 87 w grupie FRE 900 mg, 89 w grupie PL).</p>	<p>Niskie ryzyko błędu systematycznego (badanie wysokiej wiarygodności)</p>
Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu			
Parametr	FRE 675 mg/225 mg	PL	
Liczba pacjentów, N	88	89	
Wiek, lata, średnia (SD)	40,0 (11,6)	40,7 (11,5)	
Wysokość ciała, cm , średnia (SD)	165,4 (8,3)	166,4 (8,1)	
BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	27,0 (5,2)	25,7 (4,5)	

Płeć, n (%)	męska	12 (14)	13 (15)
	żeńska	76 (86)	76 (85)
Pochodzenie etniczne - rasa, n (%)	Biała	70 (80)	76 (85)
	Czarna lub Afro-Amerykanie	12 (14)	9 (10)
	Azjaci	0 (0)	1 (1)
	Inna	6 (7)	3 (3)
Liczba godzin z bólem głowy o dowolnym nasileniu w miesiącu, średnia (SD)		159,1 (90,73)	169,1 (113,11)
Liczba godzin z bólem głowy o przynajmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu, średnia (SD)		90,7 (59,71)	91,90 (74,68)
Liczba dni z bólem głowy o przynajmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu, średnia (SD)		13,8 (6,3)	13,9 (5,6)
Liczba dni z bólem głowy o dowolnym nasileniu w miesiącu, średnia (SD)		16,5 (6,7)	16,5 (6,3)
Liczba dni migrenowych/miesiąc, średnia, (SD)		17,2 (5,4)	16,8 (5,0)
Liczba dni z koniecznością doraźnego stosowania leków w ostrych napadach bólu w miesiącu, średnia (SD)		15,1 (7,0)	15,7 (6,2)
Liczba dni podczas których użyto tryptany w miesiącu, średnia (SD)		9,2 (5,6)	10,0 (5,3)
Liczba lat ze zdiagnowaną migreną, średnia (SD)		15,8 (11,2)	20,4 (13,1)
Profilaktyczne stosowanie leków, n (%)	Tak	35 (40)	38 (43)
	Nie	53 (60)	51 (57)

Tabela 17. Charakterystyka badania Silberstein 2017 (+publikacje: Silberstein 2018, Winner 2019)

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Wieloośrodkowe (132 ośrodki), międzynarodowe, randomizowane, badanie fazy III, typu <i>double-blind</i>, z grupą kontrolną placebo; hipoteza - <i>superiority</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Teva Pharmaceuticals</p>	Pacjenci z migreną przewlekłą	<ul style="list-style-type: none"> <li>18-70 lat;</li> <li>Migrena zdiagnozowana od co najmniej 12 m-cy (zgodnie z kryteriami diagnostycznymi wg ICHD-III beta);</li> <li>Pacjenci, u których obserwowano ból głowy występujący <math>\geq 15</math> dni w m-cu (niezależnie od czasu trwania i nasilenia) a ból głowy spełniał kryteria bólu migrenowego wg ICHD-III beta przez <math>\geq 8</math> dni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie toksyny botulinowej typu A w ciągu 4 m-cy przed badaniem;</li> <li>Zastosowanie innych metod leczenia, np. blokada nerwu lub przezczaszkowa stymulacja magnetyczna głowy w trakcie 2 m-cy przed badaniem;</li> <li>Stosowanie opioidów lub barbituranów przez <math>&gt;4</math> dni w czasie fazy wstępnej badania;</li> <li>Niepowodzenie profilaktyki obejmującej zastosowanie 2-4 klas leków wykorzystywanych w profilaktyce migreny</li> </ul>

Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji	Ocena wg skali Cochrane
<p>Fremanezumab podawany podskórnie w dawkach: 1) FRE M 675/225 mg – dawka początkowa 675 mg, a następnie 225 mg w 4 i 8 tyg., 2) FRE Q 675 mg Placebo</p> <p>W trakcie badania dozwolone było doraźne leczenie w trakcie ostrych napadów bólów migrenowych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia zmiana liczby dni z bólem głowy w miesiącu w czasie 12-tyg. okresu leczenia;</li> <li>Średnia zmiana liczby dni z migreną w miesiącu względem wartości wyjściowej;</li> <li>% pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 50\%</math> redukcję liczby dni z migreną w miesiącu względem wartości początkowej;</li> <li>Średnia zmiana liczby dni z użyciem leków stosowanych doraźnie w ostrych napadach bólu migrenowego w miesiącu względem wartości wyjściowych;</li> <li>Ocena profilu bezpieczeństwa;</li> </ul>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 28—dniowa faza wstępna, 12-tyg właściwa faza badania (okres poddanych zaślepieniu)</p> <p>Do badania włączono 1130 pacjentów (w tym 376 w grupie FRE Q 675 mg, 379 w grupie FRE M 675/225 mg, 375 w grupie PL).</p>	<p>Niskie ryzyko błędu systematycznego (badanie wysokiej wiarygodności)</p>

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu			
Parametr	FRE Q	FRE M	PL
Liczba pacjentów, N	376	379	375
Wiek, lata, średnia (SD)	42,0 (12,4)	40,6 (12,0)	41,4 (12,0)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	26,6 (5,4)	26,5 (5,1)	26,5 (5,0)



	<b>Płeć żeńska, n (%)</b>	331 (88)	330 (87)	330 (88)
<b>Historia choroby</b>	<b>Czas od momentu diagnozy migreny, lata, średnia (SD)</b>	19,7 (12,8)	20,1 (12,0)	19,9 (12,9)
	<b>Aktualne stosowanie leków profilaktycznych, n (%)</b>	77 (20)	85 (22)	77 (21)
	<b>Aktualne stosowanie leków o działaniu doraźnym w ostrych napadach bólu, n (%)</b>	359 (95)	360 (95)	358 (95)
	<b>Wcześniejsze stosowanie topiramatu, n (%)</b>	106 (28)	117 (31)	117 (31)
	<b>Wcześniejsze stosowanie toksyny botulinowej typu A, n (%)</b>	66 (18)	50 (13)	49 (13)
	<b>Charakterystyka choroby w czasie 28-dniowej fazy wstępnej, średniej (SD)</b>	<b>Liczba dni z bólem głowy</b>	13,2 (5,5)	12,8 (5,8)
<b>Liczba dni z bólem głowy o jakimkolwiek nasileniu</b>		20,4 (3,9)	20,3 (4,3)	20,3 (4,2)
<b>Liczba dni z migreną</b>		16,2 (4,9)	16,0 (5,2)	16,4 (5,2)
<b>Liczba dni, podczas których użyto leków działających doraźnie w ostrych napadach bólu</b>		13,1 (6,8)	13,1 (7,2)	13,0 (6,9)
<b>Liczba dni, podczas których użyto leki o specyficznym działaniu przeciwmigrenowym w ostrych napadach bólu</b>		11,3 (6,2)	11,1 (6,0)	10,7 (6,3)
	<b>Liczba punktów HIT-6, średnia (SD)</b>	64,3 (4,7)	64,6 (4,4)	64,1 (4,8)

Tabela 18. Charakterystyka badania *Bigal 2015b*

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Wieloośrodkowe (62 ośrodki), randomizowane, badanie fazy IIb, typu <i>double-blind</i>, z grupą kontrolną placebo; hipoteza - <i>superiority</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Teva Pharmaceuticals</p>	<p>Pacjenci z migreną epizodyczną z częstymi napadami bólu migrenowego</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18-65 lat;</li> <li>• Migrena zdiagnozowana od co najmniej 12 m-cy (zgodnie z kryteriami diagnostycznymi wg ICHD-III beta);</li> <li>• Pacjenci z migreną epizodyczną, tj. ból głowy obserwowano w trakcie 8-14 dni w miesiącu, z których co najmniej 8 spełniało kryteria migreny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie toksyny botulinowej typu A w ciągu 6 m-cy przed badaniem;</li> <li>• Migrena przewlekła;</li> <li>• Stosowanie opioidów lub barbituranów przez &gt;4 dni w czasie fazy wstępnej badania;</li> <li>• Brak skuteczności ≥3 leków wykorzystywanych w profilaktyce migreny</li> </ul>

Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji	Ocena wg skali Cochrane
<p>Fremanezumab podawany podskórnie w dawkach: 1) FRE M 225 mg – 225 mg w 1, 4 i 8 tyg., 2) FRE Q 675 mg co trzy miesiące</p> <p>Placebo</p> <p>W trakcie badania dozwolone było doraźne leczenie z zastosowaniem dawek maksymalnie 1 leku, jeżeli dawkowanie było stabilne przez okres co najmniej 2 miesiące przed rozpoczęciem udziału w badaniu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia zmiana liczby dni z migreną w miesiącu raportowana w trakcie 3-miesięcy względem wyników fazy wstępnej;</li> <li>Średnia zmiana liczby dni z bólem głowy w miesiącu niezależnie od stopnia nasilenia raportowana w trakcie 3 m-cy względem wartości wyjściowych;</li> <li>Średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy w miesiącu raportowana w trakcie 3 m-ca w porównaniu z wynikami z fazy wstępnej;</li> <li>Średnia zmiana liczby dni z użyciem leków stosowanych doraźnie w ostrych napadach bólu migrenowego w miesiącu względem wartości wyjściowych;</li> <li>Średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy (niezależnie od natężenia) w miesiącu względem wartości wyjściowych;</li> <li>Ocena profilu bezpieczeństwa;</li> </ul>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 28—dniowa faza wstępna, 12-tyg właściwa faza badania (okres poddanych zaślepieniu)</p> <p>Do badania włączono 297 pacjentów (w tym 97 w grupie FRE Q 675 mg, 96 w grupie FRE M 225 mg, 104 w grupie PL).</p>	<p>Niskie ryzyko błędu systematycznego (badanie wysokiej wiarygodności)</p>

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu				
Parametr		FRE Q	FRE M	PL
Liczba pacjentów, N		97	96	104
Wiek, lata, średnia (SD)		40,7 (12,6)	40,8 (12,4)	42,0 (11,6)
Wysokość ciała, cm, średnia (SD)		166,2 (8,9)	165,1 (6,3)	165,3 (9,2)
Masa ciała, kg, średnia (SD)		75,7 (15,3)	73,2 (14,5)	74,3 (15,9)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)		27,4 (5,1)	26,9 (5,2)	27,2 (5,2)
Płeć, n (%)	Męska	15 (15)	9 (9)	12 (12)
	Żeńska	82 (85)	87 (91)	92 (88)
Pochodzenie etniczne - rasa, n (%)	Biała	74 (76)	74 (77)	85 (82)
	Czarna lub Afro-Amerykanie	18 (19)	19 (20)	13 (13)
	Azjaci	1 (1)	1 (1)	2 (2)
Liczba lat od momentu diagnozy migreny, średnia (SD)		16,9 (12,3)	18,9 (12,9)	21,1 (14,1)
Leki stosowane profilaktycznie, n (%)	Tak	26 (27)	32 (34)	28 (27)
	Nie	71 (73)	64 (66)	76 (73)

Pacjenci, u których zaprzestano wcześniejszego zażywania leków o działaniu profilaktycznym ze względu na brak skuteczności, n (%)	28 (29)	32 (33)	28 (27)
Pacjenci stosujący tryptany $\geq 11$ dni w miesiącu, n (%)	7 (7)	11 (12)	13 (13)
Liczba dni z migreną w miesiącu, średnia (SD)	11,3 (2,2)	11,5 (1,9)	11,5 (2,24)
Liczba dni z bólem głowy w miesiącu, średnia (SD)	12,5 (2,65)	12,6 (3,1)	12,4 (2,3)
Liczba dni w miesiącu, podczas których użyto leków działających doraźnie w ostrych napadach bólu, średnia (SD)	9,8 (4,0)	10,4 (3,6)	10,4 (3,6)
Liczba dni w miesiącu, podczas których użyto tryptanów, średnia (SD)	6,9 (3,5)	8,2 (4,0)	8,5 (3,4)
Liczba dni w miesiącu z bólem głowy o nasileniu umiarkowanym do poważnego, średnia (SD)	9,6 (2,9)	10,0 (3,1)	9,8 (2,7)
Liczba godzin w miesiącu z bólem głowy o nasileniu umiarkowanym do poważnego, średnia (SD)	48,4 (27,9)	45,9 (27,2)	53,7 (45,7)
Liczba godzin w miesiąc z bólem głowy, średnia (SD)	80,4 (36,6)	76,1 (36,7)	82,1 (49,3)
Liczba dni z nudnościami lub wymiotami w miesiącu, średnia (SD)	5,9 (4,0)	6,2 (4,1)	5,8 (4,3)
Liczba dni z fotofobią i fonofobią w miesiącu, średnia (SD)	7,6 (4,2)	7,8 (4,3)	7,6 (4,7)
Liczba punktów wg MIDAS ( <i>Migraine Disability Assessment</i> ), średnia (SD)	48,4 (46,1)	45,7 (42,6)	48,4 (47,5)



Tabela 19. Charakterystyka badania Dodick 2018

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Wieloośrodkowe (123 ośrodki), międzynarodowe, randomizowane, badanie fazy IIb, typu <i>double-blind</i>, z grupą kontrolną, prowadzone w schemacie grup równoległych; hipoteza - <i>superiority</i> <u>Źródło finansowania:</u> Teva Pharmaceuticals</p>	<p>Pacjenci z migreną epizodyczną.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18-70 lat;</li> <li>• Migrena zdiagnozowana od co najmniej 12 m-cy (zgodnie z kryteriami diagnostycznymi wg ICHD-III beta);</li> <li>• Pacjenci z migreną epizodyczną, tj. ból głowy obserwowano w trakcie 6-14 dni w miesiącu, z których co najmniej 4 spełniały którekolwiek z kryteriów: migrena bez aury lub z aurą wg ICHD-III beta, migrena prawdopodobna lub użycie doraźnych leków przeciwbólowych (tryptanów albo ergotaminy);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie toksyny botulinowej typu A w ciągu 4 m-cy przed badaniem;</li> <li>• Zastosowanie innych metod leczenia, np. blokada nerwu lub przezczaszkowa stymulacja magnetyczna głowy w trakcie 2 m-cy przez badaniem;</li> <li>• Stosowanie opioidów lub barbituranów przez &gt;4 dni w czasie fazy wstępnej badania;</li> <li>• Brak skuteczności ≥2 leków wykorzystywanych w profilaktyce migreny</li> </ul>
Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji	Ocena wg skali Cochrane
<p>Fremanezumab podawany podskórnie w dawkach: 1) FRE M 225 mg – 225 mg w 1, 4 i 8 tyg., 2) FRE Q 675 mg co trzy miesiące Placebo W trakcie badania dozwolone było doraźne leczenie bólu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia zmiana liczby dni z migreną w miesiącu raportowana w trakcie 12-tyg. względem wartości wyjściowych;</li> <li>• % pacjentów, którzy uzyskali ≥50% redukcję liczby dni z migreną w miesiącu względem wartości początkowej;</li> <li>• Średnia zmiana liczby dni z użyciem leków stosowanych doraźnie w ostrych napadach bólu migrenowego w miesiącu względem wartości wyjściowych;</li> <li>• Średnia zmiana liczby dni z migreną w miesiącu w trakcie 4 tyg. względem wartości wyjściowych;</li> <li>• Średnia zmiana liczby dni z migreną w miesiącu u pacjentów nie stosujących równocześnie innego leczenia profilaktycznego, oceniana po</li> </ul>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 28—dniowa faza wstępna, 12-tyg właściwa faza badania (okres poddany zaślepieniu)</p> <p>Do badania włączono 875 pacjentów (w tym 291 w grupie FRE Q 675 mg, 290 w grupie FRE M 225 mg, 294 w grupie PL).</p>	<p>Niskie ryzyko błędu systematycznego (badanie wysokiej wiarygodności)</p>

12 tyg. względem wartości wyjściowych;

- Ocena profilu bezpieczeństwa;

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu				
Parametr	FRE Q	FRE M	PL	
Liczba pacjentów, N	291	290	294	
Wiek, lata, średnia (SD)	41,1 (11,4)	42,9 (12,7)	41,3 (12,0)	
BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	27,0 (5,1)	26,2 (5,2)	27,2 (4,9)	
Płeć żeńska, n (%)	251 (86,3)	244 (84,1)	247 (84,0)	
Historia choroby	Czas od momentu diagnozy migreny, lata, średnia (SD)	20,0 (12,1)	20,7 (12,9)	19,9 (11,9)
	Aktualne stosowanie leków profilaktycznych, n (%)	58 (19,9)	62 (21,4)	62 (21,1)
	Aktualne stosowanie leków o działaniu doraźnym w ostrych napadach bólu, n (%)	281 (96,6)	279 (96,2)	280 (95,2)
	Wcześniejsze stosowanie topiramatu, n (%)	51 (17,5)	64 (22,1)	53 (18,0)
Charakterystyka choroby w czasie 28-dniowej fazy wstępnej, średniej (SD)	Liczba dni z migreną	9,3 (2,7)	8,9 (2,6)	9,1 (2,7)
	Liczba dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu	7,2 (3,1)	6,8 (2,9)	6,9 (3,1)
	Liczba dni, podczas których użyto leków działających doraźnie w ostrych napadach bólu	7,8 (3,7)	7,7 (3,4)	7,7 (3,6)
	Liczba dni, podczas których użyto leki o specyficznym działaniu przeciwmigrenowym w ostrych napadach bólu	6,6 (3,1)	6,1 (3,1)	7,1 (3,0)
Liczba punktów wg MIDAS, średnia (SD)	41,7 (33,0)	38,0 (33,2)	37,3 (27,6)	

Tabela 20. Charakterystyka badania Silberstein 2019 (dane spoolowane)

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Analiza spoolowanych danych z badań klinicznych fazy IIb i III  Źródło finansowania: Teva Pharmaceuticals	Pacjenci z migreną przewlekłą lub epizodyczną	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania kliniczne w ramach których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo fremanezumabu w populacji pacjentów z migreną</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie zdefiniowano</li> </ul>
Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji	Ocena wg skali Cochrane
Dawkowanie - patrz Charakterystyki badań Bigal 2015a, Silberstein 2017, Bigal 2015b, Dodick 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>zbieżne z badaniami włączonymi do analizy - patrz Charakterystyki badań Bigal 2015a, Silberstein 2017, Bigal 2015b, Dodick 2018</li> </ul>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Patrz Charakterystyki badań Bigal 2015a, Silberstein 2017, Bigal 2015b, Dodick 2018 Do analizy włączono 2566 pacjentów (w tym 1704 w ramieniu FRE i 862 w PL.</p>	Nie dotyczy

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu				
Parametr	FRE Q 675 mg	FRE M 675/225 mg	FRE M 225 mg	PL
Liczba pacjentów, N	667	467	386	861
Wiek, lata, średnia (SD)	41,6 (12,0)	40,5 (11,9)	42,5 (12,6)	41,3 (11,9)
Płeć żeńska, n (%)	582 (87)	406 (87)	330 (85)	745 (87)
Rasa biała, n (%)	525 (79)	367 (79)	317 (82)	688 (80)
Masa ciała, kg n (%)	73,2 (15,6)	72,8 (16,5)	72,4 (15,5)	73,6 (15,6)
Liczba lat od momentu diagnozy migreny, średnia (SD)	19,8 (12,5)	19,3 (12,0)	20,4 (12,9)	20,1 (12,7)
Wcześniejsze stosowanie topiramatu w migrenie, n (%)	157 (24)	117 (25)	64 (17)	170 (20)
Wcześniejsze stosowanie toksyny botulinowej typu A w migrenie, n (%)	81 (12)	50 (11)	16 (4)	58 (7)
Stosowanie leków o działaniu profilaktycznym <i>baseline</i> , n(%)	135 (20)	120 (26)	94 (24)	205 (24)
Stosowanie tryptanów lub pochodnych ergotaminy <i>baseline</i> , n (%)	360 (54)	227 (49)	191 (49)	439 (51)
Liczba dni, podczas których stosowano tryptany i pochodne ergotaminy <i>baseline</i> , średnia (SD)	5,0 (6,2)	5,3 (6,8)	3,3 (4,1)	4,7 (5,9)
Pozytywny	3 (<1)	0 (0)	3 (<1)	0 (0)



Status przeciwciał przeciwelekowych, (ADA, antidrug antibody), n (%)	Negatywny	663 (>99)	466 (>99)	381 (99)	0 (0)
	Brak danych	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	861 (100)
Status przeciwciał neutralizujących (NAb, neutralizing antibody) wśród pacjentów z pozytywnym ADA, n (%)	Pozytywny	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
	Negatywny	3 (<1)	0 (0)	2 (<1)	0 (0)
	Brak danych	664 (<99)	467 (100)	383 (>99)	861 (100)

Tabela 21. Charakterystyka badania HALO\_extension study (NCT02638103) – dane długoterminowe

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, długoterminowe badanie kliniczne, typu <i>double-blind</i>, prowadzone w schemacie grup równoległych; hipoteza – nie zdefiniowano</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Teva Branded Pharmaceutical Products, R&amp;D Inc.</p>	Pacjenci z migreną epizodyczną lub przewlekłą	<p><u>Główne kryteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>18 – 70 lat;</li> <li>Pacjenci z migreną epizodyczną lub przewlekłą, którzy zakończyli udział w badaniach <i>Silberstein 2017</i> i <i>Dodick 2018</i> bez dużych odstępień od protokołu;</li> <li>Nowi pacjenci z migreną przewlekłą lub epizodyczną</li> </ul>	<p><u>Główne kryteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kobiety w ciąży oraz karmiące</li> <li>Zgodność z dziennym zapisem w dzienniku poniżej 75% w ostatnim miesiącu okresu objętego podwójnym zaślepieniem (dotyczy pacjentów zakwalifikowanych z badań randomizowanych)</li> </ul>
Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji	Ocena wg skali Cochrane
<p>Fremanezumab podawany podskórnie w dawkach:</p> <p><b>FRE Q</b> <u>Pacjenci z CM lub EM:</u> 675 mg 1 raz na 3 m-ce przez 12 miesięcy, tj. 3 iniekcje po 225 mg w dniach 0, 84, 168 i 252 + 1 iniekcja placebo w dniach 28, 56, 112, 140, 196, 224, 280 i 308 - w grupie pacjentów nowych lub z ramienia PL oraz pacjentów z FRE z badań <i>Silberstein 2017</i> i <i>Dodick 2018</i>: chorzy z CM lub EM</p> <p><b>FRE M</b> <u>Pacjenci z CM:</u> dawka początkowa 675 mg (3 iniekcje po 225 mg w dniu 0), następnie przez 11 miesięcy po 225 mg (1 iniekcja i 2 iniekcje placebo w dniach 84, 168, 252; 1 iniekcja FRE w dawce</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) po 12 miesiącach;</li> <li>Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy o jakimkolwiek nasileniu w miesiącu w trakcie 12 m-cy;</li> <li>Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o <math>\geq 50\%</math> (50% wskaźnik odpowiedzi);</li> <li>Zmniejszenie liczby dni z migreną o co najmniej umiarkowanym</li> </ul>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 12 miesięcy</p> <p>Do badania włączono 1890 pacjentów, w tym 917 pochodziło z badania <i>Silberstein 2017</i> (migrena przewlekła) oraz 661 pts z próby klinicznej <i>Dodick 2018</i> (migrena epizodyczna). Włączono również 312 nowych pacjentów, w tym 193 z migreną przewlekłą i 119 z migreną epizodyczną.</p>	<p>Dane przedstawione na <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> są niewystarczające aby badanie zostało ocenione w sposób wiarygodny.</p>

225 mg w dniach 28, 56, 112, 140, 196, 224, 280 i 308) nasileniu w miesiącu o  $\geq 50\%$ ;

Pacjenci z EM: 225 mg (1 iniekcja FRE i 2 iniekcje PL w dniach 0, 84, 168 i 252; 1 iniekcja FRE 225 mg w dniach 28, 56, 112, 140, 196, 224, 280, 308)

- w grupie pacjentów nowych lub z ramienia PL oraz pacjentów z FRE z badań Silberstein 2017 i Dodick 2018: chorzy z CM lub EM

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu					
Parametr	FRE Q		FRE M		
	Pts nowi + z grupy PL	Pts z grup FRE	Pts nowi + z grupy PL	Pts z grup FRE	
Liczba pacjentów, N	420	525	419	526	
Wiek, lata, średnia (SD)	44,0 (11,67)	43,2 (11,73)	44,1 (12,09)	42,9 (11,97)	
Płeć, n (%)	Żeńska	369 (87,9)	365 (87,1)	454 (86,3)	
	Męska	51 (12,1)	68 (13,0)	54 (12,9)	72 (13,7)
Pochodzenie etniczne – rassa, n (%)	Biała	343 (81,7)	412 (78,5)	351 (83,8)	424 (80,6)
	Czarna	38 (9,0)	40 (7,6)	32 (7,6)	38 (7,2)
	Azjaci	36 (8,6)	64 (12,2)	29 (6,9)	62 (11,8)
	Indianie i rdzenna ludność Alaski	0 (0)	3 (0,6)	1 (0,2)	2 (0,4)
	Rdzenna ludność Hawajów i innych wysp Pacyfiku	0 (0)	2 (0,4)	1 (0,2)	0 (0)
	Inne	3 (0,7)	4 (0,8)	5 (1,2)	0 (0)
Liczba dni z migreną w miesiącu, średnia (SD)	13,6 (5,86)	13,2 (5,26)	13,9 (5,99)	13,1 (5,49)	
Liczba dni z bólem głowy o jakiegokolwiek nasileniu w miesiącu, średnia (SD)	13,2 (6,32)	12,9 (6,02)	13,6 (6,68)	12,7 (6,20)	

Tabela 22. Charakterystyka badania Singh 2019\_abstrakt – dane długoterminowe

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie kliniczne typu <i>double-blind</i> , prowadzone w schemacie grup równoległych; hipoteza – nie zdefiniowano <u>Źródło finansowania</u> : Teva Pharmaceuticals	Pacjenci, u których doszło to przemiany z migreny przewlekłej do migreny epizodycznej	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci;</li> <li>Migrena przewlekła, która przeszła w migrenę epizodyczną – definiowano to jako: <math>\geq 15</math> dni z bólem głowy jako wartość wyjściowa oraz <math>&lt; 15</math> dni z bólem głowy w 12 miesiącu;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zdefiniowano</li> </ul>

Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji	Ocena wg skali Cochrane
Fremanezumab podawany podskórnym w dawkach: 1) FRE M 675/225 mg – dawka początkowa 675 mg, a następnie 225 mg w 4 i 8 tyg., 2) FRE Q 675 mg – 1 raz na 3 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie liczby dni z migreną o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu o <math>\geq 50\%</math>;</li> <li>Zmniejszenie liczby dni z migreną o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu o <math>\geq 75\%</math></li> <li>Zmniejszenie liczby dni z migreną o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu o 100%;</li> </ul>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u>                      52 tygodnie</p> <p>Do badania włączono 813 pacjentów z CM, 548 pacjentów doświadczyło przemiany CM w EM i wyniki tej grupy chorych analizowano.</p>	Dane w przedstawione w abstrakcie są niewystarczające aby badanie zostało ocenione w sposób wiarygodny.
<b>Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu – brak szczegółowych danych</b>			
<b>Parametr</b>	<b>FRE Q i FRE M</b>		
Liczba pacjentów, N	548		



## 10.4. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

### 10.4.1. Ocena wg Cochrane Collaboration

Tabela 23. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *FOCUS* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Badanie		<i>FOCUS</i>
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nieuwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nieplanowanych wcześniej)	Niskie
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane

Tabela 24. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań *Bigal 2015a, Silberstein 2017, Bigal 2015b, Dodick 2018* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Badania		<i>Bigal 2015a</i>	<i>Silberstein 2017</i>	<i>Bigal 2015b</i>	<i>Dodick 2018</i>
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu			
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Badania		Bigal 2015a	Silberstein 2017	Bigal 2015b	Dodick 2018
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu			
	utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)				
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Nieznane

#### 10.4.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR

Tabela 25. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR [6, 7]

Pytanie	Tak (+)	Nie (-)	Niejasne (+/-)	Nie dotyczy
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?				
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?				
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?				
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji <sup>1</sup> , dla prac które zostaną włączone do przeglądu?				
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?				
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu ( <i>critical appraisal</i> )?				
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?				
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?				
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?				
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?				
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?				
Suma				



## 11. PIŚMIENNICTWO

### 11.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), 2011.
3. [Redacted]
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
5. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
6. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007 Feb 15; 7:10.
7. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct; 62(10):1013–20.
8. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004, 23: 1351–1375
9. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med*. 17, 873–890.
10. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177–18.
11. Charakterystyka Produktu leczniczego AJOVY®.
12. [Redacted]
13. Tassorelli C, et al., Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults, *Cephalalgia*, 2018, Vol. 38(5) 815–832.
14. European Medicines Agency, Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine, Doc. Ref. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1, 2006].
15. Food and Drug Administration, Migraine: Developing Drugs for Acute Treatment Guidance for Industry, 2018.
16. HALO-extension study, Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) for the Preventive Treatment of Migraine (HALO), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02638103>
17. Singh RH, et al., Improvement in Response over Time with Fremanezumab in Patients Who Reverted from a Chronic to an Episodic Migraine Classification, 61st Annual Scientific Meeting, American Headache Society® July 11–14, 2019, abstrakt P131.
18. D'Amico D, et al., Poprawa jakości życia i aktywności chorych na migrenę po leczeniu profilaktycznym. Wieloośrodkowe, długotrwałe badanie prospektywne *Cephalalgia* 2006; 26: 691–696.
19. Speck RM, et al., Psychometric Validation of the Role Function Restrictive Domain of the Migraine Specific Quality-of-Life Questionnaire Version 2.1 Electronic Patient-Reported Outcome in Patients With Episodic and Chronic Migraine, *Headache* 2019;59:756–774.
20. Lipton RB et al., How Much Change in Headache-related Disability Is Clinically Meaningful? Estimating Minimally Important Difference (MID) or Change in MIDAS Using Data from the AMPP Study, 59th Annual Scientific Meeting American Headache Society, June 8 - 11, 2017, Boston, abstrakt PF52.
21. Yang M, et al., Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) across episodic and chronic migraine, *Cephalalgia* 31(3) 357–367.
22. Smelt AFH, et al., What is a clinically relevant change on the HIT-6 questionnaire? An estimation in a primary-care population of migraine patients, *Cephalalgia*, 2014, Vol 34(1) 29–36.
23. Speck RM et al., Content validity of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 electronic patient-reported outcome, *Journal of Patient-Reported Outcomes*, 2019, 3:39.
24. Dodick DW et al., The Impact of Topiramate on Health-Related Quality of Life Indicators in Chronic Migraine, *Headache* 2007;47:1398–1408.
25. Cole JC, et al., Minimal important differences in the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) version 2.1, *Cephalalgia*, 2009, 29, 1180–1187.



26. Xu R, et al., EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine, *Qual Life Res* (2011) 20:601–608,
27. [https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/09/EQ-5D-5L-English-User-Guide\\_version-3.0-Sept-2019-secured.pdf](https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/09/EQ-5D-5L-English-User-Guide_version-3.0-Sept-2019-secured.pdf)
28. Coretti S et al., The minimum clinically important difference for EQ-5D index: a critical review, *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 14(2), 221–233 (2014).
29. [https://www.ispor.org/docs/default-source/presentations/1066.pdf?sfvrsn=25feffd6\\_1](https://www.ispor.org/docs/default-source/presentations/1066.pdf?sfvrsn=25feffd6_1)
30. Seo JG et al., Validation of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) and PHQ-2 in patients with migraine, *The Journal of Headache and Pain* (2015) 16:65.
31. Mcmillan D et al., Defining successful treatment outcome in depression using the PHQ-9: A comparison of methods, *Journal of Affective Disorders* 127 (2010) 122–129.
32. Reilly MC, et al., The Validity and Reproducibility of a Work Productivity and Activity Impairment Instrument, *Pharmacoecon. Outcomes Res.* 4 (5): 353-365, 1993.
33. Wu JJ, et al., Minimal clinically important difference (MCID) for work productivity and activity impairment (WPAI) questionnaire in psoriasis patients, *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Feb;33(2):318-324.
34. Hui D et al., What is Clinically Meaningful? The Use of Patient's Global Impression and Personalized Symptom Goals, *Cancer.* 2016 January 1; 122(1): 159–160.
35. Lipton RB, et al., Episodic and Chronic Migraine Headache: Breaking Down Barriers to Optimal Treatment and Prevention, *Headache.* 2015 Mar;55 Suppl 2:103-22; quiz 123-6.

## 11.2. Analiza główna

36. Ferrari M et al., Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial, *Lancet.* 2019 Sep 21;394(10203):1030-1040.
37. Mechtler L, et al., Effect of fremanezumab on migraine specific HRQoL and health status in patients with documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications in the international, multicentre, randomised, placebo-controlled FOCUS study, *European Journal of Neurology*, 26 (Suppl. 1), abstrakt EPO3105.
38. Lipton RB, et al., Work productivity and activity impairment in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications in the international, multicentre, randomised, placebo-controlled FOCUS study of fremanezumab, *European Journal of Neurology*, 26 (Suppl. 1), abstrakt EPO3099.
39. Ferrari MD, et al, Efficacy and Safety of Fremanezumab in Patients with Migraine and Documented Inadequate Response to 2-4 Classes of Migraine Preventive Medications: Results of the Multicenter, Randomized, Placebo-controlled FOCUS Study, 61st Annual Scientific Meeting, American Headache Society® July 11-14, 2019, abstrakt P105.

## 11.3. Przeglądy systematyczne

Nie zidentyfikowano przeglądów spełniających kryteria włączenia do analizy.

## 11.4. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

42. EMA, European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en>.
43. Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>]
44. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>]
45. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>]
46. <http://www.vigiaccess.org/>
47. Charakterystyka Produktu Leczniczego AJOVY® (fremanezumab).
48. FDA, Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): January - March 2019, <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system-3>
49. EMA, Summary of Risk Management Plan for AJOVY (fremanezumab), 2019, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ajovy-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ajovy-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf)
50. Bigal ME, et al., Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study, *Lancet Neurol.* 2015 Nov;14(11):1091-100.



51. Bigal, M. E., Dodick, D. W., Krymchantowski, A. V., VanderPluym, J. H., Tepper, S. J., Aycardi, E., Loupe, P. S., Ma, Y. and Goadsby, P. J. TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: Efficacy at early time points. *Neurology*. 2016. 87(1):41-8.
52. Silberstein SD, et al., Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine, *N Engl J Med* 2017;377:2113-22.
53. Silberstein, S. D., Rapoport, A. M., Loupe, P. S., Aycardi, E., McDonald, M., Yang, R. and Bigal, M. E. The Effect of Beginning Treatment With Fremanezumab on Headache and Associated Symptoms in the Randomized Phase 2 Study of High Frequency Episodic Migraine: post-Hoc Analyses on the First 3 Weeks of Treatment. *Headache*. 2018.
54. Winner PK, et al., Early onset of efficacy with fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine, *Headache* 2019; Nov;59(10):1743-1752.
55. Bigal ME, et al., Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study, *Lancet Neurol* 2015; 14: 1081–90.
56. Dodick DW, et al., Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine A Randomized Clinical Trial, *JAMA*. 2018;319(19):1999-2008.
57. Silberstein SD, et al., Safety and Tolerability of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Pooled Analysis of Phases 2b and 3 Clinical Trials, *Headache*, 2019, Jun;59(6):880-890.
58. HALO-extension study, Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) for the Preventive Treatment of Migraine (HALO), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02638103>
59. Singh RH, et al., Improvement in Response over Time with Fremanezumab in Patients Who Reverted from a Chronic to an Episodic Migraine Classification, 61st Annual Scientific Meeting, American Headache Society® July 11-14, 2019, abstrakt P131.

## 11.5. Badania wyłączone z analizy

### Nieadekwatna populacja

60. Han L et al., CGRP monoclonal antibody for preventive treatment of chronic migraine: An update of meta-analysis, *Brain and Behavior*, 2018, doi: 10.1002/brb3.1215.
61. Hong P et al., Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for preventive treatment of episodic migraine: A meta analysis, *Clin Neurol Neurosurg*. 2017. 154(74-78).
62. Hou M et al., The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis, *Journal of Headache and Pain*, 2017, doi: 10.1186/s10194-017-0750-1.
63. Khan S et al., CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: Systematic review of clinical data, *Cephalalgia*. 2019. 39(3):374-389.
64. Xu D et al., Safety and tolerability of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the prevention of episodic migraine - a meta-analysis of randomized controlled trials, *Cephalalgia*, 2019, doi: 10.1177/0333102419829007.
65. Zhu Y et al., The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis, *Neurol Sci*. 2018. 39(12):2097-2106.
66. Bigal, M. E., Escandon, R., Bronson, M., Walter, S., Sudworth, M., Huggins, J. P. and Garzone, P. Safety and tolerability of LBR-101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor: Results of the Phase 1 program. *Cephalalgia*. 2014. 34(7):483-92.

### Nieadekwatne interwencja

67. Vo, P., Wen, S., Martel, M. J., Mitsikostas, D., Reuter, U. and Klatt, J. Benefit-risk assessment of erenumab and current migraine prophylactic treatments using the likelihood of being helped or harmed. *Cephalalgia*. 2019. 39(5):608-616.

### Nieadekwatny subpopulacja/analiza post-hoc

68. Ailani, J., Cohen, J. M., Yugrakh, M. S. and Ning, X. Long-term impact of fremanezumab on headache-related disability and quality of life in patients who reverted from a chronic to an episodic migraine classification. *Headache*. 2019. 59(116).
69. Blaiss, C. A., Stevanovic, D., Cohen, J. M., Yang, R., Jiang, B. and Gross, N. Quarterly administration of fremanezumab does not show “wearing off” effect during third month after injection. *Headache*. 2019. 59(120-121).
70. Ailani J, et al., Reversion from chronic to episodic migraine in patients with documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: results of the randomised, placebocontrolled focus study, *Cephalalgia*, 2019; 39 (IS); IHC-PO-151.



71. Ashina M, et al, Impact of fremanezumab on disability in migraine patients with medication overuse and documented inadequate response to 2-4 classes of preventive treatments: subgroup analysis of the randomised, double-blind focus study, *Cephalalgia*, 2019; 39 (IS); IHC-PO-148.
72. Ashina S, Clinically meaningful responses to fremanezumab in migraine patients with medication overuse and documented inadequate response to 2-4 migraine preventive medications in the randomised, placebocontrolled focus study, *International Headache Society*, 2019, IHC-PO-157.
73. Blumenfeld A, et al., Early onset of response to fremanezumab in migraine patients with moderate to severe depression and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: subgroup analysis of the randomised, placebo-controlled focus study, *Cephalalgia*, 2019; 39 (IS); IHC-PO-137.
74. Brandes JL, Very early onset of action of fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: results of the international, multicentre, randomised, placebo-controlled FOCUS study, *International Headache Society*, 2019, IHC-OR-012.
75. Brandes JL, Long-term impact of fremanezumab on response rates, acute headache medication use, and disability in patients with episodic migraine who have failed at least one prior preventive migraine medication: results of a 1-year study, *International Headache Society*, 2019, IHC-PO-166.
76. Buse DC, Functioning and work performance after longterm treatment with fremanezumab in migraine patients: a patient survey study following completion of a 1-year extension study, *Cephalalgia*, 2019; 39 (IS); IHC-PO-388
77. Buse DC, Changes in anxiety, sleep, and need for rescue medications in migraine patients on fremanezumab therapy: patient survey results following completion of a 1-year extension study, *International Headache Society*, 2019, IHC-PO-76.
78. Cowan RP., et al., Patient preference for and satisfaction with fremanezumab following completion of a 1-year extension study, *Cephalalgia*, 2019; 39 (IS); IHC-PO-404.
79. Katsarava Z, et al., Early onset of efficacy with fremanezumab in patients with medication overuse and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: subgroup analysis of the randomised, double-blind focus study, *International Headache Society*, 2019, IHC-PO-150.
80. Lipton RB, et al., Patient satisfaction with fremanezumab treatment in migraine: results from a patient survey after completion of a 1-year extension study, *International Headache Society*, 2019, IHC-PO-387.
81. Lipton RB, et al., Efficacy with fremanezumab in migraine patients with comorbid moderate to severe depression and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: subgroup analysis of the randomised, placebo-controlled focus study, *International Headache Society*, 2019, IHC-PO-138.
82. Lipton RM, Long-term impact of fremanezumab on response rate, acute headache medication use, and disability in episodic migraine patients with acute medication overuse at baseline: results of a 1-year study, *International Headache Society*, 2019, IHC-PO-185.
83. Newman, L, Impact of fremanezumab on any acute headache medication use in migraine patients with medication overuse and documented inadequate response to 2-4 migraine preventive medications in the multicentre, randomised, placebo-controlled focus study, *Cephalalgia*, 2019; 39 (IS); IHC-PO-172.
84. Silberstein S, et al., Efficacy of fremanezumab in migraine patients with medication overuse and documented inadequate response to 2-4 migraine preventive medications: subgroup analysis of the randomised, placebo-controlled focus study; *Cephalalgia*, 2019; 39 (IS); IHC-PO-156.
85. Silberstein S, et al., Long-term term efficacy of fremanezumab in chronic and episodic migraine patients with acute medication overuse at baseline: results of a 1-year study, *Cephalalgia*, 2019; 39 (IS); IHC-PO-168.
86. Silberstein S, et al., Long-term impact of fremanezumab on response rate, acute headache medication use, and disability in chronic migraine patients with acute medication overuse at baseline: results of a 1-year study, *Cephalalgia*, 2019; 39 (IS); IHC-PO-142.
87. Yeung P, et al., Long-term efficacy of fremanezumab in patients with chronic migraine with concomitant preventive medication use, *Neurology*, 2019, vol. 92,issue: 15.

**Nieadekwatny typ publikacji/brak dodatkowych danych**

88. Ashina, M., Ferrari, M. D., Ning, X., Galic, M., Cohen, J. M. and Yang, R. Improvement in headache-related disability with fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 migraine preventive medication classes in the international, multicenter, randomized focus study. *Headache*. 2019. 59(111).
89. Ashina, M., Ferrari, M. D., Ning, X., Galic, M., Cohen, J. M. and Yang, R. Impact of fremanezumab on headacherelated disability in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications in the international, multicentre, randomised, placebocontrolled FOCUS study. *European Journal of Neurology*. 2019. 26(137).
90. Ashina, M., Cohen, J. M., Gandhi, S. K. and Yang, R. Reduction in the severity of headache in patients with chronic and episodic migraine with fremanezumab treatment. *Cephalalgia*. 2018. 38(62-63).
91. Aycardi, E., Yeung, P. P., Blankenbiller, T., Grozinski-Wolff, M., Yang, R., Ma, Y., Spierings, E. L. H. and Bigal, M. E. Impact of fremanezumab on the number of days with use of acute headache medications in chronic migraine. *Neurology*. 2018.



92. Aycardi, E., Bigal, M., Yeung, P., Blankenbiller, T., Grozinski-Wolff, M., Yang, R., Ma, Y., Silberstein, S., Goadsby, P. J. and Dodick, D. Efficacy and safety of 2 dose regimens of subcutaneous administration of fremanezumab (TEV-48125) versus placebo for the preventive treatment of episodic migraine. *Journal of headache and pain*. 2017.
93. Aycardi, E., Bigal, M., Yeung, P., Blankenbiller, T., Grozinski-Wolff, M., Yang, R., Ma, M., Silberstein, S. and Dodick, D. Efficacy and safety of 2 dose regimens of subcutaneous administration of fremanezumab (TEV-48125) versus placebo for the preventive treatment of chronic migraine. *Headache*. 2017. 57(8):1311.
94. Aycardi, E., Bigal, M., McDonald, M., Noble, R. and Loupe, P. Fremanezumab (formerly TEV-48125) reduces headache pain within the first week of beginning treatment in the phase 2 episodic migraine study. *Headache. Conference: 59th annual scientific meeting of the american headache society. United states*. 2017. 57(129-130).
95. Aycardi, E., Bigal, M., McDonald, M., Noble, R. and Loupe, P. Fremanezumab (formerly TEV-48125) decreases migraine symptoms such as nausea, vomiting, photophobia and phonophobia and reduces the need for acute medications in the first week of treatment in the HFEM study. *Headache*. 2017. 57(184-185).
96. Bigal, M., Lipton, R. B., Burstein, R., Dodick, D. W., Newman, L., Ma, M., Rapoport, A. and Silberstein, S. A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel group, multi dose study comparing subcutaneous TEV-48125 to placebo for the preventive treatment of high frequency episodic migraine. *Headache*. 2015. 55(251-252).
97. Diener, H. C., Ning, X., Galic, M., Cohen, J. M. and Yang, R. Impact of fremanezumab on acute headache medication use in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications in the international, multicentre, randomised, placebo-controlled FOCUS study. *European Journal of Neurology*. 2019. 26(426-427).
98. Ferrari, M. D., Cohen, J. M., Ning, X., Galic, M. and Yang, R. Safety and tolerability of fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications in the international, multicentre, randomised, placebo-controlled FOCUS study. *European Journal of Neurology*. 2019. 26(625).
99. Ferrari, M. D., Cohen, J. M., Ning, X., Galic, M. and Yang, R. Safety and tolerability outcomes of the multicenter, randomized, placebo-controlled focus study of fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications. *Headache*. 2019. 59(116-117).
100. Karppa, M., Ning, X., Galic, M., Cohen, J. M. and Yang, R. Reduction in the number of headache hours and days with fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 migraine preventive medications in the international, multicentre, randomised, placebo-controlled FOCUS study. *European Journal of Neurology*. 2019. 26(798).
101. McAllister, P., Ning, X., Galic, M., Cohen, J. M. and Yang, R. Impact of fremanezumab on symptoms associated with migraine in patients with documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications in the international, multicentre, randomised, placebocontrolled FOCUS study. *European Journal of Neurology*. 2019. 26(803).
102. Mechtler, L., Ning, X., Galic, M., Cohen, J. M. and Yang, R. Efficacy of fremanezumab in patients with documented inadequate response to 2-4 classes of preventive medications including failure on topiramate or onabotulinumtoxinA in the international, multicentre, randomised, placebocontrolled FOCUS study. *European Journal of Neurology*. 2019. 26(804).
103. Pazdera, L., Ning, X., Galic, M., Cohen, J. M. and Yang, R. Efficacy of fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to valproic acid and 2-3 other classes of migraine preventive medications in the international, multicentre, randomised, placebocontrolled FOCUS study. *European Journal of Neurology*. 2019. 26(633).
104. Spierings, E., Ning, X., Galic, M., Cohen, J. M. and Yang, R. Clinically meaningful responses to fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications in the multicenter, randomized, placebo-controlled focus study. *Headache*. 2019. 59(23-24).
105. Spierings, E. L., Ning, X., Galic, M., Cohen, J. M. and Yang, R. Efficacy and clinically meaningful responses to fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications in the international, multicentre, randomised, placebo-controlled FOCUS study. *European Journal of Neurology*. 2019. 26(809).
106. Mechtler L, et al., Impact of fremanezumab on migraine-specific quality of life in patients with medication overuse and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: subgroup analysis of the international, multicentre, randomised, doubleblind focus study, *International Headache Society, 2019, IHC-PO-149*.
107. Mechtler L, et al., Effect of fremanezumab on quality of life and health status in migraine patients with documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications in the randomised, placebo-controlled focus study, *International Headache Society, 2019, IHC-PO-174*.
108. Spierings, E, Clinically meaningful responses to fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications in the international, multicentre, randomised, placebo-controlled focus study, *Cephalalgia, 2019:39, 1; 223-224*.

**Przegląd niesystematyczny, opracowanie wtórne, opracowanie poglądowe**

109. Bigal, M. E., Walter, S. and Rapoport, A. M. Fremanezumab as a preventive treatment for episodic and chronic migraine. *Expert Rev Neurother.* 2019. 19(8):719-728.
110. Cohen, J. M., Dodick, D. W., Yang, R., Newman, L. C., Li, T., Aycardi, E. and Bigal, M. E. Fremanezumab as Add-On Treatment for Patients Treated With Other Migraine Preventive Medicines. *Headache.* 2017. 57(9):1375-1384.
111. Dodick, D. W. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications. *Cephalalgia.* 2019. 39(3):445-458.
112. Fiedler-Kelly, J., Passarell, J., Ludwig, E. A., Yang, R., Aycardi, E., Levi, M. and Cohen-Barak, O. Relationship between fremanezumab exposure and efficacy in preventive therapy of episodic migraine in adults. *Headache.* 2018. 58(167-169).
113. Fiedler-Kelly, J., Passarell, J., Ludwig, E. A., Yang, R., Aycardi, E., Levi, M. and Cohen-Barak, O. Relationship between fremanezumab exposure and efficacy in preventive therapy of chronic migraine in adults. *Headache.* 2018. 58(166-167).
114. Halker Singh, R. B., Aycardi, E., Bigal, M. E., Loupe, P. S., McDonald, M. and Dodick, D. W. Sustained reductions in migraine days, moderate-to-severe headache days and days with acute medication use for HFEM and CM patients taking fremanezumab: Post-hoc analyses from phase 2 trials. *Cephalalgia.* 2019. 39(1):52-60.
115. VanderPluym, J., Dodick, D. W., Lipton, R. B., Ma, Y., Loupe, P. S. and Bigal, M. E. Fremanezumab for preventive treatment of migraine: Functional status on headache-free days. *Neurology.* 2018. 91(12):e1152-e1165.
116. Chan C, et al., Recent Advances in Pharmacotherapy for Episodic Migraine, *CNS Drugs.* 2019 Nov;33(11):1053-1071.
117. Parikh SK, et al., Preventive Treatment for Episodic Migraine, *Neurol Clin* 37 (2019) 753–770.
118. Robblee J, Fremanezumab in the treatment of migraines: evidence to date, *Journal of Pain Research* 2019;12 2589–2595.
119. Rujan RM, et al., Calcitonin gene-related peptide antagonists and therapeutic antibodies, *Handb Exp Pharmacol.* 2019;255:169-192.
120. Tfelt-Hansen P, et al., Problematic presentation and use of efficacy measures in current trials of CGRP monoclonal antibodies for episodic migraine prevention: A mini-review, *Cephalalgia*, 2019, Sep 23:333102419877663.



## 12. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS) .....	14
Tabela 2. Badania zidentyfikowane na stronie <i>www.clinicaltrialsregister.eu</i> spełniające kryteria włączenia do analizy – AJOVY® .....	18
Tabela 3. Badania zidentyfikowane na stronie <i>www.clinicaltrials.gov</i> spełniające kryteria włączenia do analizy – AJOVY® .....	19
Tabela 4. Skuteczność kliniczna dla porównania FRE Q vs. PL+BSC, FRE M vs PL+BSC (FOCUS) .....	32
Tabela 5. Bezpieczeństwo dla porównania FRE Q vs. PL+BSC i FRE M vs PL+BSC (FOCUS) .....	43
Tabela 6. Potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku AJOVY® .....	62
Tabela 7. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania produktu leczniczego AJOVY® .....	64
Tabela 8. Bezpieczeństwo – wyniki długoterminowe dla fremanezumabu (HALO – dane długoterminowe) .....	65
Tabela 9. Bezpieczeństwo – spoolowane dane z badań <i>Bigal 2015a, Silberstein 2017, Bigal 2015b, Dodick 2018 (Silberstein 2019)</i> .....	68
Tabela 10. Skuteczność kliniczna – wyniki długoterminowe (HALO – <i>extension study, Singh 2019</i> ) .....	91
Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> .....	95
Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> .....	95
Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> .....	96
Tabela 14. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – AJOVY® .....	96
Tabela 15. Charakterystyka badania <i>FOCUS (Ferrari 2019)</i> .....	98
Tabela 16. Charakterystyka badania <i>Bigal 2015a (+ publikacja Bigal 2016)</i> .....	106
Tabela 17. Charakterystyka badania <i>Silberstein 2017 (+publikacje: Silberstein 2018, Winner 2019)</i> .....	108
Tabela 18. Charakterystyka badania <i>Bigal 2015b</i> .....	109
Tabela 19. Charakterystyka badania <i>Dodick 2018</i> .....	112
Tabela 20. Charakterystyka badania <i>Silberstein 2019 (dane spoolowane)</i> .....	114
Tabela 21. Charakterystyka badania <i>HALO_extension study (NCT02638103) – dane długoterminowe</i> .....	115
Tabela 22. Charakterystyka badania <i>Singh 2019_abstrakt – dane długoterminowe</i> .....	116
Tabela 23. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>FOCUS</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	118
Tabela 24. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań <i>Bigal 2015a, Silberstein 2017, Bigal 2015b, Dodick 2018</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	118
Tabela 25. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR [6, 7] .....	120

## 13. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji .....	97
---	----