



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

**Emgality** (galkanezumab)  
we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.13.2020

Data ukończenia: 3 listopada 2020 r.

## Wykaz skrótów

<b>AAN</b>	American Academy of Neurology
<b>ADRR</b>	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse effects)
<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHS</b>	American Headache Society
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>CGRP</b>	Peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>EAN</b>	European Academy of Neurology
<b>EFNA</b>	European Federation of Neurological Association
<b>EFNS</b>	European Federation of Neurological Societies
<b>EHF</b>	European Headache Federation
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ERE</b>	Erenumab
<b>FAERS</b>	FDA Adverse Events Reporting System
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FREM</b>	Fremanezumab
<b>GAL</b>	Galkanezumab
<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>HIT-6</b>	Test oceniający wpływ bólu na życie pacjenta (ang. headache impact test)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>ICHD-3 beta</b>	International Classification of Headache Disorders 3-beta
<b>IQR</b>	Rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>LSM</b>	Średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (ang. least square mean)
<b>LSMD</b>	Różnica średnich oszacowanych metodą najmniejszych kwadratów (ang. least square mean difference)
<b>MHD</b>	Liczba dni z migreną (ang. migraine headache days)
<b>MIDAS</b>	Ocena niesprawności spowodowanej migreną (ang. migraine disability assessment)
<b>MMD</b>	Liczba dni w miesiącu z migreną (ang. monthly migraine days)
<b>MPI</b>	Miesięczna podaż leków przeciwbólowych (ang. monthly painkiller intake)
<b>MSQ</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny (ang. Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NMA</b>	Metaanaliza sieciowa (ang. network meta-analysis)
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>PGI-S</b>	Ciężkość choroby w ogólnej ocenie pacjenta (ang. patient global impression – severity)
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PTBG</b>	Polskie Towarzystwo Bólu Głowy

<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
<b>RPA</b>	Rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	Błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TRAEs</b>	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events)
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
<b>VAS</b>	Skala wzrokowo-analogowa (ang. visual analogue scale)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

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

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Novartis Poland sp. z o.o., Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorców Novartis Poland sp. z o.o., Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland sp. z o.o., Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

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

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

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	7
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
3.1. Liczebność populacji .....	8
<b>4. Interwencja oceniana .....</b>	<b>11</b>
4.1. Technologia oceniana .....	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	11
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>14</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>20</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>22</b>
<b>8. Alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>23</b>
<b>9. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>24</b>
9.1. Opis metodyki .....	24
9.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	24
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	29
9.2.1. Wyniki analizy skuteczności .....	29
9.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	36
9.2.3. Wyniki opracowań wtórnych .....	38
9.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa .....	43
9.4. Podsumowanie analizy klinicznej .....	46
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych .....</b>	<b>48</b>
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	48
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce .....	49
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>50</b>
<b>12. Źródła .....</b>	<b>52</b>
<b>13. Załączniki .....</b>	<b>54</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	54
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania Emgality (galkanezumab) w analizowanym wskazaniu .....	56

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)</i>	23.07.2020 r.
<i>i znak pism zlecających</i>	PLD.45340.2016.2020.KW

---

*Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):*

- Emgality (galkanezumab), ampułko-strzykawka à 120 mg we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2020 poz. 944).

---

*Typ zlecenia:* art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.).

*zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*

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

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

*zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*

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

---

*Analizowana technologia medyczna:*

- Emgality (galkanezumab), ampułko-strzykawka à 120 mg.

---

*Do finansowania we wskazaniach:*

- przewlekłe migrenowe bóle głowy
-

## **2. Przedmiot i historia zlecenia**

### **2.1. Korespondencja w sprawie**

Pismem z dnia 23.07.2020 r., znak PLD.45340.2016.2020.KD (data wpływu do AOTMiT: 23.07.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego leku Emgality (galkanezumab), ampułko-strzykawka à 120 mg, we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy.

W dn. 06.10.2020 r. otrzymano pismo MZ z dn. 06.10.2020 r. (znak: PLD.45340.2016.2020.2.KW) zawierające informacje dotyczące liczby wydanych zgód na sprowadzenie w ramach procedury importu docelowego oraz liczbie złożonych wniosków o refundację we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy produktów leczniczych w roku 2019, będące odpowiedzią na pismo AOTMiT z dn. 17.09.2020 r. (znak: OT.4311.13.2020.AZ.8).

### 3. Problem zdrowotny

#### Definicja i etiopatogeneza

Migrena (ICD-10: G43) jest chorobą przewlekłą, cechującą się napadami bólu głowy, którym mogą towarzyszyć inne objawy neurologiczne oraz zaburzenia wegetatywne, szczególnie dotyczące przewodu pokarmowego. Zgodnie z klasyfikacją International Classification of Headache Disorders 3-beta (ICHD-3 beta) migrena przewlekła to ból głowy występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu przez ponad trzy miesiące, z których co najmniej 8 to dni, w których ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny lub ustępuje pod wpływem tryptanów albo ergotaminy oraz powstał z typu bólu głowy, który uprzednio spełniał kryteria migreny epizodycznej bez aury lub z aurą. W migrenie epizodycznej ból głowy występuje mniej niż 15 dni w miesiącu.

[Źródło: AWA nr OT.4331.13.2020 Aimovig]

#### Epidemiologia

Częstość występowania migreny zależy od wieku, płci i rasy; przed okresem dojrzewania wynosi ~4%, następnie zwiększa się do 35 r.ż., szybciej u kobiet. Na migrenę choruje średnio 6% mężczyzn i 18% kobiet (w grupie wiekowej 30-35 lat nawet 30% osób). Mediana częstości występowania migreny w ciągu roku w populacji dorosłych wynosi 121/1000 osób. Migrena przewlekła jest chorobą dotyczącą 2–3% ogólnej populacji, przy czym występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn (3:1). W Polsce przeprowadzono dotąd nieliczne badania epidemiologiczne poświęcone migrenie. Wyniki ostatnich badań wskazują, że choruje na nią blisko 10% populacji, co w przeliczeniu na liczby bezwzględne odpowiada około 3,8 miliona osób. W badaniach populacyjnych przeprowadzonych w Danii roczna częstość zachorowań wyniosła 8,1/1000 osób i była sześciokrotnie większa wśród kobiet niż wśród mężczyzn.

[Źródło: AWA nr OT.4331.13.2020 Aimovig]

#### Rokowanie

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

[Źródło: AWA nr OT.4331.13.2020 Aimovig]

#### Leczenie

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

[Źródło: AWA nr OT.4331.13.2020 Aimovig]

#### 3.1. Liczebność populacji

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniem: przewlekłe migrenowe bóle głowy. Oszacowania ekspertów przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 1. Liczebność populacji z analizowanymi wskazaniami oraz liczebność populacji, w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, na podstawie opinii ekspertów**

Ekspert	dr hab. n. med. Izabela Domitrz Prezes Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy	Prof. dr hab. Wojciech Kozubski Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu	Dr n. med. Magdalena Kocot- Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu
Wskazanie	<i>Przewlekłe migrenowe bóle głowy</i>	<i>Przewlekłe migrenowe bóle głowy</i>	<i>Przewlekłe migrenowe bóle głowy</i>



Ekspert	dr hab. n. med. Izabela Domitrz Prezes Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy	Prof. dr hab. Wojciech Kozubski Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu	Dr n. med. Magdalena Kocot- Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu
	<p><i>UWAGA – to wskazanie nie jest prawidłowe – w Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (Cephalgia 2018) takie rozpoznanie nie istnieje i rozumiem, że chodzi o:</i></p> <p>1. Migrena jako choroba przewlekła w podziale na epizodyczną 1.1 – bez aury, 1.2 – z aurą i przewlekłą – 1.3</p> <p><i>lub</i></p> <p>2. Migrena przewlekła, która jest oddzielnym rozpoznaniem zakodowanym jako 1.3</p>	<p><i>powyższe wskazanie jest nierелеwantne – ani w Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (Cephalgia 2018) ani w żadnej z polskich klasyfikacji bólów głowy (...) takie rozpoznanie nie występuje; najbliższym znaczeniowo rozpoznaniem jest:</i></p> <p>1. Migrena jako choroba przewlekła w podziale na epizodyczną 1.1 – bez aury, 1.2 – z aurą i przewlekłą – 1.3 lub Migrena przewlekła – jako oddzielne rozpoznanie kodowane jako 1.3</p>	
<p><b>Obecna liczba chorych w Polsce</b></p>	<p>MIGRENA: 3 4 mln. = ok. 10% populacji ogólnej; 2017 r. – 3607911 chorych/ 31102601 mieszkańców Polski</p> <p>MIGRENA PRZEWLEKŁA: 1,5-2% jw. czyli 300-400 tys.</p>	<p>Migrena: ca 3-4 mln - tzn. ok. 10% populacji ogólnej; 2017r. – ponad 3 600 tys. na ponad 31-no milionową populację Polski</p> <p>Migrena przewlekła: ca 1,8- populacji ogólnej, tzn. 500 tys chorych</p>	<p>Przyjmując chorobowość na poziomie 1-2% = 300-600 tys.</p>
<p><b>Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce</b></p>	<p>[MIGRENA] Około 0,5-1%/rok [MIGRENA PRZEWLEKŁA] Około 1-1,5%/rok</p>	<p>Migrena: ca 0.5-1% populacji ogólnej/rok</p> <p>Migrena przewlekła: ca 1-1,5%/rok</p>	<p>Brak danych epidemiologicznych</p>
<p><b>Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją</b></p>	<p>[MIGRENA] 300-400 tys. zgodnie z Chpł spełnia kryteria leczenia, ale 10% z tego nowoczesne leczenie</p> <p>[MIGRENA PRZEWLEKŁA] 30-40 tys.</p>	<p>Migrena: ca 300-400 tys. chorych (zgodnie z ChPL) spełnia kryteria terapii; nowoczesnym modulem terapii objęte byłoby ok. ale 10%</p> <p>Migrena przewlekła: ca 30-40 tys.</p>	<p>Ok. 10%</p>
<p><b>Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi</b></p>	<p>Raport PZH – Zakład Analiz Ekonomicznych i Systemowych NIZP, 2019</p>	<p>Raport PZH – Zakład Analiz Ekonomicznych i Systemowych NIZP, 2019</p>	<p>PZH Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Społeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia. Opracowanie: Zakład Analiz Ekonomicznych i Systemowych</p>

Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w AWA nr OT.4331.13.2020 Aimovig, liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G43<sup>1</sup> migrena wyniosła od 114 468 do 125 621 w latach 2014-2018. Szczegółowe dane NFZ przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 2. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G43 w okresie 2014-2019 (I poł.)**

Liczba pacjentów		2014	2015	2016	2017	2018	2019 (I poł.)
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: G43*	ogółem	114 468	120 742	121 778	125 427	125 621	82 092
	≥ 18 r.ż.	104 359	110 072	111 762	115 595	115 931	76 634
	< 18 r.ż.	10 109	10 670	10 016	9 833	9 691	5 458

<sup>1</sup> Rozpoznanie wg ICD-10: G43 migrena wraz kodami rozszerzającymi G43.0, G43.1, G43.2, G43.3, G43.8, G43.9.

## 4. Interwencja oceniana

### 4.1. Technologia oceniana

Tabela 3. Informacje dotyczące ocenianej technologii

<b>Nazwa produktu (substancja czynna), postać i dawka</b>	Emgality (galkanezumab), ampułko-strzykawka à 120 mg
<b>Kod ATC</b>	leki przeciwbólowe, antagoniści peptydu związanego z genem kalcytoniny (ang. <i>calcitonin gene-related peptide</i> , CGRP), kod ATC: N02CD02
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt Emgality jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u dorosłych, u których migrenowe bóle głowy występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Przewlekłe migrenowe bóle głowy
<b>Droga podania</b>	Wstrzyknięcie podskórne
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka to 120 mg galkanezumabu, podawana we wstrzyknięciu podskórnym raz w miesiącu. Początkowa dawka nasycająca wynosi 240 mg.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (L-histydyna; Monochlorowodorek L-histydyny; Polisorbat 80; Sodu chlorek; Woda do wstrzykiwań).
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Galkanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do klasy IgG4, które wiąże się z peptydem związanym z genem kalcytoniny (ang. <i>calcitonin gene-related peptide</i> , CGRP), przez co uniemożliwia jego biologiczne działanie. Zwiększone stężenia CGRP we krwi kojarzone są z napadami migreny. Galkanezumab wiąże się z CGRP z wysokim powinowactwem (KD = 31 pM) i wysoką swoistością (>10 000-krotnie większą w porównaniu z podobnymi peptydami - adrenomeduliną, amyliną, kalcytoniną i intermedyną).
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holandia
<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	14.11.2018 r, EMA

Źródło: ChPL Emgality

### 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Emgality nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

W 2013 r. oceniano stosowanie leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD-10: G43)”, natomiast w 2019 r. oceniano zasadność wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ajovy (fremanezumab) we wskazaniach: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia. Produkt leczniczy Ajovy był przedmiotem oceny Agencji ponownie w 2020 r. w ramach wniosku refundacyjnego dotyczącego finansowania fremanezumabu w ramach programu lekowego „Leczenie migreny [redacted] (ICD-10 G43)”. W 2020 r. oceniano także produkt leczniczy Aimovig (erenumab), będący kolejnym przeciwciałem monoklonalnym – ocena dotyczyła stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”.

Tabela 4 Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące produktów leczniczych w zbliżonych do analizowanego wskazaniach

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 60/2020 z dnia 14 września 2020 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Ajovy (fremanezumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg, 1, amp. -strzyk. 1,5 ml, kod EAN: 05909991396497 w ramach programu lekowego: „Leczenie migreny [REDAKTOWANE] (ICD-10 G43)” na proponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. (...) Główne ograniczenia analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę stanowią wskazanie placebo jako główny komparatora oraz fakt, że odnalezione badania dotyczą szerszej populacji niż wnioskowana (ok 50% badanej populacji stosowana wcześniej 2 inne terapie). (...) Mając jednak na względzie potencjalną niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, finansowanie wnioskowanej technologii Prezes Agencji może uznać za zasadne pod warunkiem ograniczenia populacji do pacjentów z migreną [REDAKTOWANE], znaczącej redukcji ceny leku oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na finansowaniu leczenia przez wnioskodawcę dodatkowych pacjentów, w przypadku przekroczenia liczebności populacji docelowej, zakładanej w wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2020 z dnia 31 sierpnia 2020 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Ajovy (fremanezumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg, 1, amp.-strzyk. 1,5 ml, kod EAN: 05909991396497 w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej i migreny epizodycznej z częstymi napadami (ICD-10 G43)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem ograniczenia [REDAKTOWANE], znaczącej redukcji ceny leku oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na finansowaniu leczenia przez wnioskodawcę dodatkowych pacjentów, w przypadku przekroczenia liczebności populacji docelowej, zakładanej w wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.</p> <p>Proponowany program lekowy powinien być odpowiednio zmodyfikowany, zgodny z programem erenumabu.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Fremanezumab należy do nowej grupy leków, działających hamująco na CGRP, które są stosowane w leczeniu migreny. Dostępne dane kliniczne wskazują na jego efektywność, w porównaniu z placebo, przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Warto jednak zauważyć, że analiza efektywności klinicznej oparta jest na jednym badaniu wysokiej jakości, w którym nie zastosowano aktywnego komparatora.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 55/2020 z dnia 14 września 2020 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Aimovig, erenumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml, 1, wstrzykiwacz 1 ml, kod EAN: 07613421024604 w ramach programu lekowego: „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)” na proponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. (...) Główne ograniczenia analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę stanowi kwestia braku porównania z aktywnym komparatorem oraz fakt, że odnalezione badania dotyczą szerszej populacji niż wnioskowana. (...) Mając na względzie potencjalną niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, finansowanie wnioskowanej technologii można by uznać za zasadne wyłącznie pod warunkiem znaczącej redukcji kosztów leczenia oraz ustalenia instrumentu dzielenia ryzyka, w którym w przypadku przekroczenia liczebności populacji docelowej zakładanej w wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet, pełne finansowanie leczenia dodatkowych pacjentów zostanie podjęte przez wnioskodawcę.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Aimovig (erenumabum), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml, 1, wstrzykiwacz 1 ml, kod EAN: 07613421024604, w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem znaczącej redukcji ceny leku oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na finansowaniu leczenia przez wnioskodawcę dodatkowych pacjentów, w przypadku przekroczenia liczebności populacji docelowej zakładanej w wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Erenumab należy do nowej grupy leków będących inhibitorami CGRP, które są stosowane w leczeniu migreny. Dostępne dane kliniczne wskazują na jego efektywność w porównaniu z placebo przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Warto jednak zauważyć, że analiza efektywności klinicznej oparta jest na ograniczonej ilości danych. Analiza ekonomiczna wykazała efektywność kosztową terapii jednakże ka kulacja nie obejmowała aktywnych komparatorów a obliczone obciążenia budżetu płatka publicznego w związku z trudnością oszacowań populacji docelowej obarczone są niepewnością. Rekomendacje refundacyjne nie są jednomyślne a lek jest finansowany w 15 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Wobec powyższego Rada, uważa finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne pod warunkiem znaczącej redukcji kosztów leczenia oraz w przypadku przekroczenia liczebności populacji docelowej zakładanej w wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet, pełnego finansowania leczenia przez Wnioskodawcę dodatkowych pacjentów.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 98/2019 z dnia 8 listopada 2019 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Ajovy, (fremanezumab) we wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Ajovy, (...) we wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia. Niemniej jednak należy podkreślić, że zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Ajovy, lek powinien być stosowany w profilaktyce migreny u osób dorosłych, a nie w leczeniu bólu z odbicia. Terapia powinna mieć na celu zapobieganie występowaniu napadów migrenowych bólów głowy oraz ograniczenie nadużywania innych leków, które może prowadzić do powstania bólu z odbicia.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2019 z dnia 28 października 2019 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne</b> wydawanie zgód na refundację leku Ajovy (fremanezumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka, 225 mg/1,5 ml we wnioskowanym wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia. Jednocześnie Rada uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Ajovy (fremanezumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka, 225 mg/1,5 ml w profilaktyce napadów migrenowych bólów głowy.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Obecnie w Polsce brak jest leków refundowanych we wskazaniu obejmującym profilaktykę migreny. Zdaniem eksperta klinicznego, wielu chorych z przewlekłą migreną traci z powodu choroby pracę, a także uzależnia się od stosowanych doraźnie leków przeciwbólowych, co prowadzi do powstania bólów głowy z odbicia.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 41/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900kD)) proszek do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan, we wskazaniu: leczenie migreny przewlekłej u chorych nie nadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów ICD10 G43.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek ) we wskazaniu w ramach programu lekowego „leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD-10:G43)”. Istniejące dowody przemawiają za niewielką efektywnością kliniczną leku. Jego stosowanie zmniejsza czas trwania bólów głowy o 2-3 dni w miesiącu w stosunku do placebo. W dwóch punktach końcowych, tj. częstości przyjmowania leków przeciwbólowych oraz odsetku pacjentów zaprzestających terapii, nie wykazano przewagi toksyny botulinowej vs. placebo. Zaproponowane w opisie programu lekowego kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia preparatem Botox są nieprecyzyjnie zdefiniowane i nie prowadzą do ścisłego określenia docelowej populacji pacjentów, która mogłaby zostać objęta przedmiotowym leczeniem.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.</b></p>	<p>Rada uważa za <b>niezasadne</b> finansowanie leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek) we wskazaniu w ramach programu lekowego „leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10:G43)”. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> (...) Populacja jest określona mało precyzyjnie. Zaproponowane w opisie programu lekowego kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia preparatem Botox są nieprecyzyjnie zdefiniowane i nie prowadzą do ścisłego określenia docelowej populacji pacjentów, która mogłaby zostać objęta przedmiotowym leczeniem. Zaproponowane kryteria opierają się jedynie na subiektywnej ocenie chorego, co może prowadzić do braku kontroli nad liczbą pacjentów włączanych do terapii. (...)</p>

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie trzech ekspertów klinicznych.

Tabela 5. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	dr hab. n. med. Izabela Domitrz Prezes Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy	Prof. dr hab. Wojciech Kozubski Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b>	<i> kwas walproinowy i jego pochodne; Topiramát; Botox (tylko w migrenie przewlekłej); Propranolol/ metoprolol (TYLKO w migrenie epizodycznej NIE w przewlekłej); Amitryptylina; Wenlafaksyna (TYLKO w migrenie epizodycznej); Flunarizina (niezalecana przez towarzystwa amerykańskie, ale przez europejskie tak, PTBG nie zaleca); Cefaly</i>	<i> Kwas walproinowy i jego pochodne; Topiramát; Toksyna botulinowa typu A (tylko w migrenie przewlekłej); propranolol/ metoprolol (tylko w migrenie epizodycznej nie w przewlekłej)</i>	<i> Akupunktura; Neuromodulacja Cefaly; Blokady nerwów obwodowych (Roźniecki JJ i wsp. Leczenie migreny przewlekłej – zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury. Varia Medica 2018 tom 2, nr 5, strony 402–408. <a href="https://journals.viamedica.pl/varia_medica/article/view/61868">https://journals.viamedica.pl/varia_medica/article/view/61868</a>)</i>
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność nieprzekraczająca 50%</li> <li>• Liczne – poważne – limitujące objawy uboczne</li> <li>• Przyjmowanie kilka miesięcy codziennie, kilka razy dziennie w odpowiednio wysokiej dawce</li> <li>• Przeciwwskazania do leków np. teratogenność w przypadku kwasu walproinowego (niezalecany u kobiet w wieku rozrodczym przez EAMę) lub choroby sercowo-naczyniowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- skuteczność terapii nie przekraczająca 50%</li> <li>- liczne, ograniczające leczenie, objawy niepożądane</li> <li>- polipragmazja – wynikająca z inicjatywy pacjenta, z rad lekarza</li> <li>- przeciwwskazania do pobierania leków – np. teratogenność w przypadku kwasu walproinowego lub choroby sercowo-naczyniowe</li> </ul>	<i> Niesteroidowe leki p-zapalne – nie powinny być stosowane jako leki przeciwbólowe dłużej niż przez 7 dni (zalecenie American Heart Association) ze względu na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu z koniecznością pilnej hospitalizacji i leczenia przyczynowego), nerkowych (niewydolność nerek i ew. terapia nerkozastępcza), z przewodu pokarmowego (owrzodzenie żołądka i konieczność stosowania leków z grupy inhibitorów pompy protonowej, krwawienia z przewodu i pokarmowego i krwawienie z wrzodu wymagające hospitalizacji i zabiegów diagnostyczno-leczniczych, także operacyjnych). Długoterminowe stosowanie NLPZ jako leków przeciwbólowych bez nadzoru lekarza może się wiązać z ryzykiem ww następstw i objawów niepożądanych, wymagających stosowania kosztownych, wyskospecjalistycznych i czasochłonnych zabiegów medycznych. W praktyce pacjenci z bólami głowy stosują jednocześnie 2 lub więcej leków z grupy NLPZ, co dodatkowo kilkukrotnie zwiększa ryzyko powikłań. Brak obecnie możliwości przewidzenia w praktyce klinicznej profilu i ryzyka działań niepożądanych, jakie wystąpią po stosowaniu NLPZ u danego pacjenta. Nadużywanie leków z grupy NLPZ może prowadzić do zwiększenia częstości</i>

		<p>napadów bólu głowy i/lub powstania tzw. bólów głowy z odbicia (overuse headache).</p> <p>Tryptany – leki skuteczne u około 50% pacjentów z migreną NNT = 2 [Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults - overview of Cochrane reviews. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2014;2014(5):CD009108. Published 2014 May 28. doi:10.1002/14651858.CD009108.pub2]. Leki te działają wielokierunkowo na układ krążenia, dlatego mogą powodować objawy niepożądane – zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia obwodowego, przemijające zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), duszność, nudności i wymioty. Tryptany są przeciwwskazane u osób z rozpoznaną chorobą wieńcową (w tym z anginą Prinzmetalą) lub u osób obciążonych dużym ryzykiem choroby wieńcowej, przeciwwskazaniem jest również nieopanowane nadciśnienie tętnicze, przebyty udar mózgu. Stosowanie tryptanów więcej niż 10 dni w miesiącu u chorych z migreną przewlekłą może prowadzić do powstania tzw. bólów głowy z odbicia (overuse headache), wymagających kosztownego, specjalistycznego leczenia wielokierunkowego w poradniach leczenia bólu.</p> <p>Beta-adrenolityki – ograniczeniem ich stosowania w migrenie przewlekłej są objawy niepożądane, głównie z układu krążenia – bradykardia; zimne kończyny, zespół Raynauda, ale także często z innych układów – zaburzenia snu, koszmary nocne; spłycenie oddechu; zmęczenie i/lub znużenie, spadek libido. NNT dla propranololu w zmniejszaniu częstości napadów migreny u dzieci wynosi 1.5 [Victor S, Ryan SW. Drugs for preventing migraine headaches in children. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2003;(4):CD002761. doi:10.1002/14651858.CD002761], co oznacza iż lek należy podawać 3 pacjentom, by u 2 z nich uzyskać efekt terapeutyczny. W praktyce klinicznej młode pacjentki z migreną nie stosują propranololu i innych beta-adrenolityków ze względu na obniżenie ciśnienia tętniczego i towarzyszącą temu senność, brak koncentracji, zmęczenie, wpływające negatywnie na pracę zawodową i codzienne funkcjonowanie. Problemem jest także obniżenie libido jako efekt stosowania tych leków, co znacznie obniża i tak już niską jakość życia pacjentek.</p> <p>Antagoniści wapnia – flunaryzyna wykazuje podobną skuteczność w leczeniu profilaktycznym migreny jak leki przeciwpadaczkowe. Przy długotrwałym stosowaniu może jednak indukować chorobę Parkinsona. [Lin W, Lin CL, Hsu CY, Wei CY. Flunarizine Induced Parkinsonism in Migraine Group: A Nationwide Population-Based Study. <i>Front Pharmacol.</i> 2019;10:1495. Published 2019 Dec 19. doi:10.3389/fphar.2019.01495 ] co jest najpoważniejszym</p>
--	--	--

		<p>ograniczeniem stosowania tego leku. Inne obawy niepożądane które mogą pogarszać codzienne funkcjonowanie i pracę zawodową to nadmierna senność i/lub zmęczenie.</p> <p>Leki przeciwdepresyjne – amitryptylina – w literaturze brak danych nt wskaźnika NNT dla amitryptyliny w leczeniu migreny przewlekłej. Ograniczeniem stosowania tego leku są liczne objawy niepożądane i środki ostrożności: agresja, senność, drżenie, zawroty głowy, ból głowy, ospałość, zaburzenia mowy (dyzartria), zaburzenia akomodacji, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne, zatłakany nos, suchość jamy ustnej, zaparcia, nudności, nadmierna potliwość, zwiększenie masy ciała, stan splątania, zmniejszone libido, niepokój, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, parestezje, ataksja, rozszerzenie źrenic, blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, zaburzenia mikcji, zaburzenia erekcji, zmęczenie, uczucie pragnienia, nietypowy zapis EKG, wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym, wydłużenie zespołu QRS w zapisie elektrokardiograficznym, hiponatremia [ChPL leku amitryptylina]. Najgroźniejsze są objawy z układu sercowo - naczyniowego gdyż lek może zwiększać ryzyko nagłej śmierci sercowej na skutek zaburzeń rytmu serca. Ostrożność należy także zachować stosując lek u chorych z jaskrą, przerostem prostaty. Lek jest tanim preparatem, ale w praktyce klinicznej jest rzadko stosowany ze względu na ww. objawy niepożądane. Lek może upośledzać wydolność psycho-fizyczną i ograniczać możliwość kierowania pojazdami mechanicznymi.</p> <p>Leki przeciwpadaczkowe – topiramat, walproinian – skuteczność leków oceniana na NNT 4 [Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(6):CD010610. Published 2013 Jun 24. doi:10.1002/14651858.CD010610], co oznacza że trzeba lek stosować u 4 chorych, by u jednego z nich uzyskać efekt leczniczy. W praktyce klinicznej ograniczeniem do stosowania tych leków są objawy niepożądane z OUN: walproinian (zgodnie z ChPL) – stan splątania, halucynacje, agresja, pobudzenie, zaburzenia uwagi, zaburzenia pozapiramidowe, osłupienie (stupor), senność, drgawki, zaburzenia pamięci, ból głowy, oczopląs, zawroty głowy, osłabienie słuchu; topiramat (zgodnie z ChPL) – depresja, parestezje, senność, zawroty głowy, nudności, zmęczenie. Leki te upośledzają wydolność psychofizyczną i mogą niekorzystnie wpływać na prowadzenie pojazdów, pracę zawodową.</p> <p>W przypadku walproinianów najpoważniejszym ograniczeniem stosowania leku u kobiet w wieku</p>
--	--	--



			<p>rozrodczym, a takie stanowią większość chorych z migreną, jest wysokie ryzyko teratogenności, co zostało ujęte w komunikacie bezpieczeństwa EMA. Komunikat bezpieczeństwa EMA 21 listopad 2014, EMA/709243/2014 – CMDh zatwierdza zaostrezenie ostrzeżeń dla stosowania produktów leczniczych zawierających walproinian u kobiet i dziewcząt. Kobiety powinny być lepiej informowane o ryzyku stosowania produktów leczniczych zawierających walproinian w czasie ciąży i konieczności stosowania antykoncepcji.</p> <p>Toksyna botulinowa – lek o stosunkowo dobrej skuteczności u chorych z migreną przewlekłą, ale jedynym i najpoważniejszym ograniczeniem jego stosowania w praktyce jest cena i brak refundacji preparatu. Obecnie cena podania 2 ampulek preparatu Botox (jedynej zarejestrowanej do leczenia migreny przewlekłej) wynosi minimum 2 tys złotych, a konieczne jest powtarzanie iniekcji co 3-4 miesiące.</p> <p>Inne metody leczenia nefarmakologiczne, jak neuromodulacja Cefaly, akupunktura, blokady wykonywane są przez specjalistów leczenia bólu w poradniach leczenia bólu, w których zgodnie ze statystykami leczy się tylko 2-6% chorych z bólem przewlekłym.</p>
<p><b>Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostęp do lekarzy specjalistów neurologów w bólach głowy – system specjalistycznych Poradni i szkoleń dla lekarzy; specjalistyka pomocnicza psychologa klinicznego i wyspecjalizowanego fizjoterapeuty</li> <li>• Uwzględnienie w rozliczaniu hospitalizacji pacjentów z migreną i polekowym bólem głowy (konieczność detoksykacji)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dostęp do specjalistów neurologów w bólach głowy – system specjalistycznych Poradni,</li> <li>- szkolenia dla lekarzy neurologów w zakresie diagnostyki i leczenia bólów głowy,</li> <li>- uwzględnienie w rozliczaniu hospitalizacji pacjentów z migreną i polekowym bólem głowy</li> </ul>	<p>Zwiększenie dostępności do leków działających przyczynowo w migrenie, w tym galcenezumabu: refundacja w wybranych grupach pacjentów (po dwóch niepowodzeniach lekami profilaktycznymi lub/i gdy istnieją przeciwwskazania do ich stosowania), programy lekowe, import docelowy.</p>
<p><b>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</b></p>	<p>Prawidłowa klasyfikacja chorych – jedynie przez wyspecjalizowane ośrodki – stworzenie możliwości szkoleń dla potencjalnych ośrodków i wydawanie certyfikatów</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kwalifikacja chorych do nowoczesnych terapii – jedynie przez wyspecjalizowane ośrodki,</li> <li>- organizacja szkoleń dla potencjalnych ośrodków i wydawanie certyfikatów</li> </ul>	<p>Obecnie brak danych odnoszących się do długoterminowej wieloletniej skuteczności i bezpieczeństwa galcenezumabu, dlatego należy rozważyć poniższe potencjalne problemy kliniczne:</p> <p>Jak często, co ile lat powtarzać terapię po 6-12 miesięcznym cyklu leczenia?</p> <p>Czy na lek rozwinięta tolerancja?</p> <p>Ewentualny niekorzystny wpływ na układ immunologiczny po wieloletniej (10-20 lat) obserwacji?</p>
<p><b>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania</b></p>	<p>Jedynie błędna kwalifikacja chorych, ale w takim przypadku nie będzie efektu leczenia, więc chory wypadnie z programu</p>	<p>nieprawidłowa/błędna kwalifikacja chorych do terapii</p>	<p>Stosowanie leku u chorych, u których diagnoza migreny jest postawiona nieprawidłowo, tj. bez uwzględnienia kryteriów diagnostycznych wg ICHD-3, International Classification of Headache Disorders 3rd edition.</p>

związane z objęciem refundacją ocenianej technologii			<p>Brak wykluczenia organicznych, wewnątrz czaszkowych przyczyn bólu głowy.</p> <p>Stosowanie leku u chorych którzy nie chcą modyfikować czynników leżących po stronie pacjenta a wpływających na migrenę, np. otyłość, nadużywanie leków i nadużywanie kofeiny, leczenie bezdechu sennego, tryb życia związany z nasilonym stresem.</p>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z migreną wszyscy skorzystają, ale w szczególności z migreną przewlekłą bezwzględnie</li> <li>• Pacjenci z klastrowym bólem głowy, szczególnie przewlekłym – takie rejestrowane wskazanie jest aktualnie w USA (akceptacja FDA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z migreną – szczególności z migreną przewlekłą,</li> <li>- pacjenci z klastrowym bólem głowy, szczególnie przewlekłym – w przypadku galkanezumabu (zarejestrowany w USA – akceptacja FDA)</li> </ul>	<p>Pacjent z migreną przewlekłą i polekowymi bólami głowy to pacjent, który generuje znacznie wyższe koszty i zużycie środków ochrony zdrowia, co obejmuje leczenie depresji, lęku, zaburzeń snu, korzystanie z specjalistycznych porad lekarskich, koszty absenteizmu i zmniejszonej wydajności w pracy zawodowej.</p> <p>Ze względu na możliwe strukturalne zmiany w obrębie układu nerwowego, indukowane przez nawracające epizody migreny, leczenie przyczynowe, w tym z zastosowaniem galcenezumabu, powinno być wdrożone możliwie szybko, po rozpoznaniu migreny przewlekłej. Tylko szybka interwencja lecznicza, nakierowana na przyczynę migreny może zmniejszyć ryzyko nasilania się depresji, zaburzeń snu, korzystania z zasobów ochrony zdrowia u chorych z migreną przewlekłą.</p>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tak – z innymi bólami głowy niż migrena i klastrowy ból głowy (w tym bólu są wyniki badań klinicznych już zakończone i w trakcie, pokazujące skuteczność niektórych przeciwciał monoklonalnych przeciw CGRP)</li> <li>• Leczenie skuteczne jedynie w migrenie przy prawidłowym rozpoznaniu + jw.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z innymi bólami głowy niż migrena i klastrowy ból głowy (tylko galkanezumab)</li> </ul>	<p>Oceniana technologia może być jedynie częściowo i minimalnie skuteczna u pacjentów z długoletnim wywiadem bólów głowy, zwłaszcza polekowymi, gdyż u tych pacjentów mechanizmy podtrzymywania bólu utrwalają się na poziomie mózgu, mają już charakter zmian anatomicznych, strukturalnych (zanik substancji szarej – Jia Z, Yu S. Grey matter alterations in migraine: A systematic review and meta-analysis. Neuroimage Clin. 2017;14:130-140. Published 2017 Jan 19. doi:10.1016/j.nicl.2017.01.019] . Zmiany te zwykle są nieodwracalne i tym samym ból trudniej się leczy.</p>
Przyczyny, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych	<p>lek jest drogi, co jest barierą dla większości pacjentów, a migrena jest chorobą powszechną i zgodnie z raportem PZH z 2019 roku, drugą przyczyną zwolnień lekarskich w Polsce, najczęstszą przyczyną absenteizmu i prezenteizmu oraz powodująca olbrzymie koszty przede wszystkim pośrednie, ale i bezpośrednie obciążające pracodawców i państwo; wydaje się więc, że koszt poniesiony na refundację jest zwracalny w kosztach pośrednich i bezpośrednich choroby – „Społeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia” NIZP-PZH 2019; Czerw A. i wsp.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- omawiany lek jest – w zakresie siły nabywczej społeczeństwa – kosztowny i jego zakup jest barierą ekonomiczną dla większości pacjentów</li> <li>- migrena jest chorobą częstą populacyjnie; zgodnie z raportem PZH z 2019 roku, jest drugą przyczyną zwolnień lekarskich w Polsce, najczęstszą przyczyną absenteizmu i prezenteizmu, powoduje znaczne koszty przede wszystkim pośrednie, ale i bezpośrednie obciążające pracodawców i budżet państwa; koszt poniesiony na refundację jest refundowany w kosztach pośrednich i bezpośrednich choroby (źródło – Czerw A i wsp.: Społeczne znaczenie</li> </ul>	<p>Pacjent z migreną przewlekłą to pacjent, który generuje wysokie koszty leczenia i zużycie środków ochrony zdrowia, co obejmuje leczenie depresji, lęku, zaburzeń snu, korzystanie z specjalistycznych porad lekarskich, koszty absenteizmu i zmniejszonej wydajności w pracy zawodowej.</p> <p>Dlatego terapia nakierowana na przyczynę bólu, a takim lekiem jest galcenezumab, pozwala na zmniejszenie ww kosztów, znacznie przewyższających koszt leczenia galcenezumabem.</p>

		<i>migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia” – NIZP-PZH 2019)</i>	
<b>Inne uwagi</b>	<p><i>Skuteczne leczenie migreny, nieobciążone poważnymi objawami niepożądanymi, powoduje powrót do codziennych obowiązków zawodowych, rodzinnych i społecznych, a jak wiadomo skutki społeczno-ekonomiczne migreny są b. wysokie, a choroba dotyczy młodych ludzi w wieku produkcyjnym</i></p>	<p><i>efektywna terapia migreny, nieobciążona istotnymi objawami niepożądanymi, skutkuje powrotem do codziennych obowiązków zawodowych, rodzinnych i społecznych, a ponieważ choroba obejmuje młodych ludzi, w wieku produkcyjnym – koszty społeczno-ekonomiczne choroby są bardzo wysokie</i></p>	<p><i>Należy podkreślić, iż zawsze u chorych z bólem należy poszukiwać możliwości leczenia przyczynowego, a następstwem leczenia przyczyny bólu będzie zmniejszenie bólu jako objawu choroby. We współczesnej medycynie bólu leki działające na CGRP, w tym galcanezumab, są obecnie jedynymi lekami działającymi bezpośrednio na przyczynę bólu w migrenie, podczas gdy wszystkie inne leki zalecane w leczeniu chorych z migreną przewlekłą mają działanie jedynie objawowe, nie lecząc przyczyny. Z punkty widzenia specjalisty medycyny bólu pierwszeństwo w leczeniu chorych z bólem powinno mieć zawsze leczenie przyczynowe, dlatego też w pełni wspieram i rekomenduję zwiększenie dostępności do leków anti-CGRP dla chorych z migreną – w tym refundację leku.</i></p>

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN): <https://ptneuro.pl/>
- Polskie Towarzystwo Bólu Głowy (PTBG): <http://www.ptbg.pl/ptbg.php>
- European Academy of Neurology (EAN): <https://www.ean.org/>
- European Federation of Neurological Societies (EFNS): <https://www.fens.org/>
- European Federation of Neurological Association (EFNA): <https://www.efna.net/>
- American Academy of Neurology (AAN): <https://www.aan.com/>
- American Headache Society (AHS): <https://americanheadachesociety.org/>

Przeciwciała monoklonalne stosowane w profilaktyce migreny: erenumab (Aimovig) i fremanezumab (Ajovy), były przedmiotem oceny Agencji w 2020 r. W AWA nr OT.4331.12.2020 Aimovig oraz AWA nr OT.4331.23.2020 przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych 31.07.2020 r., w związku z czym w niniejszym opracowaniu postanowiono przedstawić informacje zawarte w ww. raportach. Oceniana interwencja została zarejestrowana przez EMA pod koniec 2018 r., dlatego wyszukiwanie ograniczono do wytycznych z ostatnich 3 lat. W polskich wytycznych PTGB 2019 podano jedynie informacje, że galkanezumab jest przeciwciałem skierowanym przeciwko CGRP, a do chwili opublikowania wytycznych nie był dostępny w Polsce. Polskie wytyczne PTBG/PTN 2018 nie odniosły się do galkanezumabu, co prawdopodobnie wynika z tego, że w momencie ich przygotowania nie był on jeszcze zarejestrowany. Wytyczne europejskie EHF 2019 i amerykańskie AHS 2019 zalecają stosowanie przeciwciał monoklonalnych, w tym galkanezumabu, w przypadku zdiagnozowanej migreny przewlekłej oraz nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego, wytyczne AHS 2019 – także w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia za pomocą toksyny botulinowej A. W wytycznych NICE 2020 pathways nie odniesiono się do galkanezumabu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTBG 2019 (Polska)	<p><u>Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie</u></p> <p>W profilaktyce migreny przewlekłej wytyczne zalecają stosowanie topiramatu, kwasu walproinowego lub toksyny botulinowej A. W dalszej kolejności można rozważyć zastosowanie amitryptyliny.</p> <p>Dodatkową opcją terapeutyczną w profilaktyce migreny przewlekłej wśród pacjentów opornych na leczenie farmakologiczne są techniki neurostymulacyjne. Stymulacja nerwów potylicznych i nadoczodołowych poprzez emisję mikroimpulsów zmniejsza częstotliwość napadów migrenowych.</p> <p>W wytycznych podano informację, że erenumab stanowi nową opcję terapeutyczną, natomiast <i>kolejne dwa przeciwciała skierowane przeciwko CGRP (fremanezumab oraz <b>galkanezumab</b>) od marca 2019 roku są zaaprobowane przez EMA, jednak do chwili wydania tekstu niedostępne w Polsce.</i></p>
PTBG/PTN 2018 (Polska)	<p><u>Leczenie migreny przewlekłej – zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury</u></p> <p>Udowodnioną skuteczność w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej wykazują topiramatu oraz kwas walproinowy. Jednak ich stosowanie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych. W przypadku topiramatu są to parestezje, zaburzenia koncentracji, obniżenie masy ciała, senność, niekorzystny wpływ na funkcję poznawczą i pamięć oraz nasilenie depresji. Kwas walproinowy wykazuje działanie teratogenne na płód, dlatego nie można go stosować u kobiet w ciąży ani u kobiet, które rozważają ciążę. Skuteczność innych leków przeciwpadaczkowych, takich jak gabapentyna, w leczeniu profilaktycznym migreny nie została potwierdzona. Jako substancje drugiego wyboru poleca się trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne np. amitriptylina. Propranolol i metoprolol wykazują wysoką skuteczność i są rekomendowane w leczeniu migreny epizodycznej. Jednak nie udowodniono korzystnego działania antagonistów receptora beta-adrenergicznego w migrenie przewlekłej, dlatego nie są zalecane w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej. W leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej zalecane jest stosowanie toksyny botulinowej A. Jako wspomaganie leczenia profilaktycznego można zastosować ziołolecznictwo i suplementację elektrolitów (głównie magnez) i witamin (głównie pirydoksyna i ryboflawina). Ponadto można rozważyć stosowanie leczenia nefarmakologicznego takiego jak: trening relaksacyjny, terapia behawioralno-poznawcza czy techniki neurostymulacyjne (głęboka stymulacja mózgu, stymulacja nerwów obwodowych, stymulacja przezczaszkowa).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	W wytycznych klinicznych nie odniesiono się do galkanezumabu.
<b>EHF 2019 (Europa)</b>	<p><u>Wytyczne dotyczące stosowania w profilaktyce migreny przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko peptydowi zależnemu od genu dla kalcytoniny lub jego receptorowi (CGRP)</u></p> <p>Leczenie profilaktyczne za pomocą przeciwciał monoklonalnych oddziałujących na peptyd związany z genem kalcytoniny (fremanezumab, <b>galkanezumab</b>) lub receptor peptydu związanego z genem kalcytoniny (erenumab). Leczenie za pomocą przeciwciał monoklonalnych, w tym erenumabem, jest zalecane u pacjentów z migreną epizodyczną oraz przewlekłą w przypadku, gdy przeszli co najmniej dwie wcześniejsze linie nieskutecznej terapii profilaktycznej. Przeciwciało monoklonalne należy dodać do obecnie prowadzonej terapii profilaktycznej, nawet jeżeli jest niewystarczająco skuteczna (z wyjątkiem terapii toksyną botulinową A). W przypadku, gdy terapia przeciwciałem monoklonalnym jest jedyną terapią w danej chwili można rozważyć dołączenie innych doustnych leków w celu zwiększenia skuteczności leczenia</p>
<b>AHS 2019 (USA)</b>	<p><u>Stanowisko w sprawie wprowadzenia nowych metod leczenia migreny do praktyki klinicznej</u></p> <p>W leczeniu profilaktycznym konsensus AHS zaleca leki o potwierdzonej skuteczności takie jak: leki przeciwpadaczkowe (topiramata, walproinian sodu), beta-blokery (metoprolol, propranolol, timolol), tryptany (frowatryptan) oraz toksyna botulinowa A. W przypadku nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań można rozważyć zastosowanie leków o prawdopodobnej skuteczności takich jak: leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, wenlafaksyna) lub inne beta-blokery (atenolol, nadolol). W przypadku dalszej nieskuteczności leczenia profilaktycznego należy wziąć pod uwagę leki o niepotwierdzonej skuteczności takie jak: nebiwolol, pindolol, kandesartan, cyproheptadyna, karbamazepina, klonidyna, guanfacyna lub lizynopryl.</p> <p>Dodatkowo, należy rozważyć leczenie przy pomocy przeciwciał monoklonalnych oddziałujących na receptor peptydu związanego z genem kalcytoniny (erenumab) lub peptyd związany z genem kalcytoniny (eptinezumab, fremanezumab, <b>galkanezumab</b>). Powyższe preparaty są zalecane w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego w przypadku występowania powyżej 8 napadów migrenowego bólu głowy w miesiącu lub w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia za pomocą toksyny botulinowej A. Ponadto leczenie profilaktyczne przy pomocy przeciwciał monoklonalnych można rozważyć wśród pacjentów, którzy doznają od 4 do 7 dni z migrenowym bólem głowy, które wywołują przynajmniej umiarkowaną niepełnosprawność w przypadku spełnienia kryterium dotyczącego nietolerancji/nieskuteczności dwóch linii leczenia.</p>
<b>NICE 2020 pathways (Wielka Brytania)</b>	<p><u>Leczenie profilaktyczne migreny</u></p> <p>W profilaktyce migreny preferowaną terapią w pierwszej i drugiej linii leczenia profilaktycznego według wytycznych NICE jest topiramata lub propranolol. Można rozważyć również zastosowanie amitryptyliny. W przypadku nieskuteczności zarówno topiramatu jak i propranololu można rozważyć zastosowanie akupunktury.</p> <p>Nie zaleca się stosowania gabapentyny.</p> <p>Fremanezumab jest rekomendowany w profilaktyce migreny u dorosłych pacjentów, jedynie w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przewlekłej postaci migreny, tzn. występowania bólów głowy <math>\geq 15</math> dni na miesiąc przez ponad 3 miesiące, z czego przynajmniej 8 dni o charakterze bólów migrenowych;</li> <li>- niepowodzenia <math>\geq 3</math> wcześniejszych linii leczenia;</li> </ul> <p>Leczenie fremanezumabem należy przerwać przy braku redukcji częstości występowania migreny o co najmniej 30% w ciągu 12 tygodni leczenia.</p> <p>Toksyna botulinowa typu A jest rekomendowana w profilaktyce migreny u dorosłych pacjentów, w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przewlekłej postaci migreny, tzn. występowania bólów głowy <math>\geq 15</math> dni na miesiąc przez ponad 3 miesiące, z czego przynajmniej 8 dni o charakterze bólów migrenowych;</li> <li>- niepowodzenia <math>\geq 3</math> wcześniejszych linii leczenia oraz właściwego leczenia pacjentów pod względem nadużywania leków.</li> </ul> <p>Leczenie toksyną botulinową typu A należy przerwać przy braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie (redukcja miesięcznej częstości występowania bólów głowy przynajmniej o 30% po dwóch cyklach leczenia) lub przejścia migreny w postać epizodyczną (<math>&lt;15</math> epizodów bólu głowy na miesiąc) przez trzy kolejne miesiące.</p>

PTBG – Polskie Towarzystwo Bólu Głowy, PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne, EHF – European Headache Federation, AHS – American Headache Society, NICE – National Institute for Health and Care Excellence

## 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Emgality (galkanezumab), ampułko-strzykawka à 120 mg, we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.10.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: galkanezumab, Emgality.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną dotyczącą finansowania ocenianego produktu, ponadto na stronach agencji i organizacji z Wielkiej Brytanii, Szkocji i Nowej Zelandii odnaleziono informacje o trwających postępowaniach w sprawie oceny produktu leczniczego Emgality we wskazaniu migrenowe bóle głowy.

**Tabela 7. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Emgality**

Organizacja, rok	Wynik rekomendacji	Uwagi
<b>G-BA 2019 (Niemcy)</b>	Pozytywna	W profilaktyce migreny u dorosłych pacjentów nieodpowiadających na leczenie, u których nie można zastosować leczenia lub nietolerujących leczenia dostępnymi lekami, tj. metoprolol, propranolol, Flunaryzyna, topiramát, amitryptylina, kwas walproinowy, toksyna <i>Clostridium botulinum</i> typ A, galkanezumab wykazuje znaczne dodatkowe korzyści z porównaniu z BSC.

## 8. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy. Eksperci kliniczni zauważyli jednak (tabela 1.), że jest to wskazanie nieprawidłowe, bowiem *ani w Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (Cephalalgia 2018) ani w żadnej z polskich klasyfikacji bólów głowy (...) takie rozpoznanie nie występuje; najbliższym znaczeniowo rozpoznaniem jest: 1. Migrena jako choroba przewlekła w podziale na epizodyczną 1.1 – bez aury, 1.2 – z aurą i przewlekłą – 1.3 lub Migrena przewlekła – jako oddzielne rozpoznanie kodowane jako 1.3* (opinia prof. dr hab. Wojciecha Kozubskiego). Biorąc pod uwagę opinię ekspertów oraz wskazania w jakich dotychczas AOTMiT oceniała przeciwciała monoklonalne przyjęto, że ocena dotyczy stosowania galkanezumabu w profilaktyce migreny przewlekłej (patrz: rozdz. 2.1).

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów oraz Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy z 2019 r. (patrz: rozdz. 6) wskazują, że w profilaktyce migreny przewlekłej zaleca się stosowanie topiramatu, kwasu walproinowego lub toksyny botulinowej A. W dalszej kolejności można rozważyć zastosowanie amitryptyliny. Dodatkową opcję terapeutyczną wśród pacjentów opornych na leczenie farmakologiczne stanowią techniki neurostymulacyjne – stymulacja nerwów potylicznych i nadoczodołowych poprzez emisję mikroimpulsów zmniejsza częstotliwość napadów migrenowych.

Dr hab. n. med. Izabela Domitrz oraz prof. dr hab. Wojciech Kozubski wskazali, iż aktualnie stosowanymi w profilaktyce migreny przewlekłej technologiami są: kwas walproinowy i jego pochodne, topiramat, toksyna botulinowa typu A oraz amitryptylina, natomiast dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska wymieniła akupunkturę, neuromodulację Cefaly i blokady nerwów obwodowych.

W Polsce dostępne są również inne przeciwciała monoklonalne stosowane w profilaktyce migreny – erenumab (Aimovig) i fremanezumab (Ajovy), które jak wskazano w rozdziale 4.2, były przedmiotem Agencji w 2020 r. W AWA nr OT.4331.12.2020 Aimovig oraz AWA nr OT.4331.23.2020 Ajovy wskazano, iż właściwym aktywnym komparatorem dla erenumabu ( [REDACTED] ) i fremanezumabu ( [REDACTED] ) są wymieniane przez wytyczne PTBG 2019: kwas walproinowy, topiramat, toksyna botulinowa typu A i amitryptylina oraz inne przeciwciała monoklonalne stosowane w profilaktyce migreny przewlekłej.

W badaniu ankietowym włączonym do analiz oceniających produkt leczniczy Ajovy [REDACTED]

Należy przy tym wskazać, że beta-blokery i blokery kanałów wapniowych nie są przez polskie wytyczne zalecane w profilaktyce migreny przewlekłej.

Zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych jedyną refundowaną w analizowanym wskazaniu substancją czynną jest amitryptylina.

Biorąc pod uwagę powyższe uznano, że właściwym dla ocenianej interwencji aktywnym komparatorem, są wskazywane przez polskie wytyczne: amitryptylina oraz kwas walproinowy, topiramat, toksyna botulinowa typu A, a także erenumab i fremanezumab.

## 9. Wskazanie dowodów naukowych

### 9.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania galkanezumabu we wskazaniu migrena przewlekła, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dn. 9.10.2020 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	pacjenci z migreną przewlekłą	populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
<b>Interwencja</b>	ga kanezumab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
<b>Komparatory</b>	nie ograniczono	nie ograniczono
<b>Punkty końcowe</b>	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
<b>Typ badań</b>	badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne</li> </ul> badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne/ metaanalizy opublikowane po 2018 roku, czyli po dacie zarejestrowania ga kanezumabu</li> </ul> w przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li> <li>• badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>• badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> <li>• serie przypadków i opisy przypadków</li> </ul>	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy artykuły pogładowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje pełnotekstowe</li> <li>• publikacje w języku polskim lub angielskim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych</li> <li>• publikacje w językach innych niż polski i angielski.</li> </ul>

### 9.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Do przeglądu systematycznego włączono 3 badania pierwotne z randomizacją (REGAIN, CONQUER oraz Camporeale 2018), w których stosowano galkanezumab u pacjentów z migreną przewlekłą. Dodatkowo, w ramach analizy skuteczności praktycznej, włączono dwa badania obserwacyjne: retrospektywne badanie Alex 2020, w którym przedstawiono wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa galkanezumabu, erenumabu oraz fremanezumabu stosowanych u pacjentów z przewlekłą migreną oraz badanie GARLIT (Vernieri 2020) – przedstawiające rzeczywiste dane (ang. *real-world data*) na temat skuteczności i bezpieczeństwa galkanezumabu w migrenie przewlekłej i epizodycznej. Postanowiono także przedstawić skrótowo najważniejsze wnioski z odnalezionych 5 opracowań wtórnych: 3 metaanaliz (Alasad 2020, Ren 2019, Yang 2020) oraz 2 metaanaliz



z przeglądem systematycznym (Gklinos 2020, Zhao 2020), dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych w leczeniu migreny.

Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących skuteczność galkanezumabu w leczeniu migreny przewlekłej ze wskazanymi komparatorami (patrz rozdz. 8), a także nie odnaleziono porównań pośrednich. Z tego względu zdecydowano o przedstawieniu metaanalizy sieciowej ICER 2018 (dowodu o najwyższym poziomie wiarygodności) opisanej również w analizach weryfikacyjnych Agencji dotyczących leków Ajovy (nr OT.4331.15.2019) i Aimovig (nr OT.4331.13.2020), w której analizowano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów CGRP w leczeniu migreny przewlekłej i epizodycznej. Zawarto w niej wyniki porównujące skuteczność erenumabu, fremanezumabu, toksyny botulinowej oraz topiramatu w leczeniu migreny przewlekłej, oraz wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmujące również galkanezumab i amitryptylinę.

**Tabela 9. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>REGAIN</b> (Detke 2018, Ruff 2019, Ford 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly and Company</p>	<p>- wieloośrodkowe (116 ośrodków w 12 krajach: Argentyna, Kanada, Czechy, Niemcy, Izrael, Włochy, Meksyk, Holandia, Hiszpania, Tajwan, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)</p> <p>- trzymienne</p> <p>- randomizowane (w stosunku 2:1:1, odpowiednio placebo, galkanezumab 120 mg, galkanezumab 240 mg)</p> <p>- podwójnie zaślepienie</p> <p>- hipoteza: <i>superiority</i></p> <p>- okres obserwacji: 3 miesiące (9 miesięcy faza <i>open-label</i>)</p> <p>- interwencja:</p> <p>Grupa A: galkanezumab (GAL): 120 mg/raz miesiąc (z dawką początkową 240 mg)</p> <p>Grupa B: GAL 240 mg/raz na miesiąc</p> <p>Grupa C: placebo</p> <p>Pacjenci mogli w razie potrzeby stosować leki przeciwbólowe w trakcie trwania badania pod warunkiem:</p> <p>- opioidy lub barbiturany nie mogły być stosowane dłużej niż 3 dni w miesiącu</p> <p>- nie można było stosować doustnych kortykosteroidów (możliwość otrzymania kortykosteroidów w postaci zastrzyku, jednak nie więcej niż 1 raz w trakcie trwania badania i wyłącznie w przypadkach nagłych)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- dorośli pacjenci w wieku 18-65 lat</p> <p>- przewlekła migrena zdefiniowana wg Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy, 3 edycja, wersja beta (International Classification of Headache Disorders, ICHD-3 beta)</p> <p>- wystąpienie migreny przed 50 r.ż.</p> <p>- co najmniej 15 bólów głowy na miesiąc, z czego co najmniej 8 to migrena, przez okres &gt;3 miesięcy przed badaniem przesiewowym (wg oceny ePRO – elektroniczny dziennik pacjenta)</p> <p>- <i>compliance</i> z ePRO na poziomie co najmniej 80%</p> <p>- co najmniej 1 dzień na miesiąc wolny od bólu głowy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym oraz na początku badania (ang. <i>baseline</i>)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- stały ból głowy, klasterowy ból głowy, uraz głowy lub szyi w ciągu ostatnich 6-ciu miesięcy, prawdopodobny pourazowy ból głowy lub pierwotny ból głowy inny niż migrena przewlekła</p> <p>- brak odpowiedzi terapeutycznej na więcej niż 3 poprawnie przeprowadzone, wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego (za pomocą trzech różnych kategorii leków),</p> <p>- terapia przeciwciałami w trakcie lub w ciągu 1 roku przed badaniem</p> <p>- poważne lub niestabilne schorzenia lub zaburzenia psychiatryczne</p> <p>- zawał serca w historii</p> <p>- uzależnienie lub nadużywanie substancji w ciągu ostatniego roku</p> <p>- ryzyko ostrego zdarzenia sercowo-naczyniowego na podstawie historii pacjenta lub wyników EKG</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 1 113 GAL 120: 278 GAL 240: 277 PLC: 558</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>- liczba dni w miesiącu z migreną – zmiana względem wartości wyjściowej (MHD, ang. <i>migraine headache days</i>)</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>- odpowiedź na leczenie (redukcja liczby dni z migreną o ≥50%, ≥75% i 100%)</p> <p>- ocena jakości życia wg kwestionariusza MSQ (ang. Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire)</p> <p>- ocena niesprawności spowodowana migreną wg kwestionariusza MIDAS (ang. Migraine Disability Assessment)</p> <p>- ogólne wrażenie kliniczne według pacjenta – ciężkość choroby (PGI-S, ang. Patient Global Impression of Severity)</p> <p>- profil bezpieczeństwa</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>CONQUER</b> (Mulleners 2020)</p> <p>Źródło finansowania: <i>Eli Lilly and Company</i></p>	<p>- wieloośrodkowe (64 ośrodki w 12 krajach: Belgia, Kanada, Czechy, Francja, Niemcy, Węgry, Japonia, Holandia, Korea Południowa, Hiszpania, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)</p> <p>- dwuramienne</p> <p>- randomizowane (w stosunku 1:1)</p> <p>- podwójnie zaślepienie</p> <p>- hipoteza: brak informacji</p> <p>- okres obserwacji: 3 miesiące</p> <p>- interwencja:</p> <p>Grupa A: GAL – 120 mg/miesiąc (z dawką początkową 240 mg)</p> <p>Grupa B: PLC</p> <p>Pacjenci mogli w razie potrzeby stosować leki przeciwbólowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne, tryptany, ergotaminę i pochodne i/lub dichloralfenazon z acetaminofenem) w trakcie trwania badania pod warunkiem:</p> <p>- opioidy lub barbiturany nie mogły być stosowane dłużej niż 4 dni w miesiącu</p> <p>- kortykosteroidy w postaci zastrzyku nie więcej niż 1 raz w trakcie trwania badania i wyłącznie w przypadkach nagłych</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dorośli pacjenci w wieku 18-75 lat</li> <li>- zdiagnozowana migrena z aurą lub bez lub migrena przewlekła zdefiniowana wg ICHD-3</li> <li>- występowanie migreny przez co najmniej 1 rok przed badaniem przesiewowym</li> <li>- wystąpienie migreny przed 50 r.ż.</li> <li>- średnio co najmniej 4 dni z migreną oraz co najmniej 1 dzień wolny od bólu głowy w miesiącu przez okres 3 miesięcy</li> <li>- udokumentowane niepowodzenie leczenia od 2 do 4 kategoriami leków stosowanych w profilaktyce migreny (propranolol lub metoprolol, topiramata, kwas walproinowy, amitryptylina, flunaryzyna, kandesartan, toksyna botulinowa A lub B) w ciągu ostatnich 10 lat spowodowane niewystarczającą skutecznością (po co najmniej 2 miesiącach od maksymalnej tolerowanej dawki) i/lub brakiem tolerancji lub działaniami niepożądanymi</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klasterowy ból głowy lub podtypy migreny: migrena hemiplegiczna, migrena oftalmoplegiczna, migrena z aurą pochodzącą z pnia mózgu</li> <li>- urazy szyi i głowy w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową</li> <li>- uraz głowy w przeszłości skutkujący zwiększeniem częstości i właściwości bólów głowy</li> <li>- ostre zdarzenie sercowo-naczyniowe i/lub ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego stwierdzone na podstawie wyników EKG, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, przezskórna interwencja wieńcowa, pomostowanie tętnic wieńcowych lub udar w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym</li> <li>- choroby wątroby stwierdzone na podstawie wyników prób wątrobowych</li> <li>- ciężkie lub niestabilne schorzenia medyczne lub zaburzenia psychiatryczne</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 462 GAL: 232 PLC: 230</p> <p><u>Liczba pacjentów z migreną przewlekłą:</u> 193 GAL: 95 PLC: 98</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba dni w miesiącu z migreną – zmiana względem wartości wyjściowej (MHD, ang. <i>migraine headache days</i>)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź na leczenie (redukcja liczby dni z migreną o <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 75\%</math> i <math>100\%</math>)</li> <li>- ocena jakości życia wg kwestionariusza MSQ (ang. <i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire</i>)</li> <li>- ocena niesprawności spowodowana migreną wg kwestionariusza MIDAS (ang. <i>Migraine Disability Assessment</i>)</li> <li>- liczba dni w miesiącu z migreną wymagająca dodatkowego leczenia przeciwbólowego – zmiana względem wartości wyjściowej</li> <li>- profil bezpieczeństwa</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Camporeale 2018  <u>Źródło finansowania:</u>  <i>Eli Lilly and Company</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe</li> <li>- dwuramienne</li> <li>- randomizowane</li> <li>- open-label</li> <li>- hipoteza: brak informacji</li> <li>- okres obserwacji: 12 miesięcy + 4 miesiące obserwacji po zaprzestaniu leczenia (ang. post-treatment period)</li> <li>- interwencja: Grupa A: GAL 120 mg/miesiąc (z dawką początkową 240 mg) Grupa B: GAL 240 mg/miesiąc</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dorośli pacjenci w wieku 16-65 lat</li> <li>- zdiagnozowana migrena (epizodyczna lub przewlekła) zgodnie z klasyfikacją ICHD-3 beta</li> <li>- występowanie migreny przez co najmniej 1 rok przed badaniem przesiewowym</li> <li>- wystąpienie migreny przed 50 r.ż.</li> <li>- średnio co najmniej 4 dni z migreną oraz co najmniej 1 dzień wolny od bólu głowy w miesiącu przez okres 3 miesięcy</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze leczenie galkanezumabem (lub innym przeciwciałem monoklonalnym)</li> <li>- aktualne leczenie profilaktyczne migreny</li> <li>- brak odpowiedzi terapeutycznej na więcej niż 3 poprawnie przeprowadzone, wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego (za pomocą trzech różnych kategorii leków),</li> <li>- obecność przeciwwskazań medycznych, włączając ciążę, myśli samobójcze w ciągu ostatniego miesiąca, nadużywanie lub uzależnienie od substancji w ciągu ostatniego roku lub - ostre zdarzenie sercowo-naczyniowe i/lub ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego stwierdzone na podstawie wyników EKG</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> 270 GAL 120: 135 GAL 240: 135	<ul style="list-style-type: none"> <li>- punkty końcowe dotyczące profilu bezpieczeństwa (m.in. ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z przerwaniem leczenia)</li> </ul>
Alex 2020  <u>Źródło finansowania:</u>  brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jednoośrodkowe</li> <li>- obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe</li> <li>- okres obserwacji: 17 m-cy (1.05.2018 r. – 30.09.2019 r.)</li> <li>- interwencja: przeciwciała monoklonalne, tj. erenumab 70 mg, erenumab 140, fremanezumab 225 mg, galkanezumab 120 mg (z dawką początkową 240 mg)</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zdiagnozowana przewlekła migrena</li> <li>- stosowanie przeciwciał monoklonalnych w określonym okresie obserwacji</li> </ul> <u>Kryteria wyłączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- utrata obserwacji (brak danych) i niewykorzystanie przepisane przeciwciała monoklonalnego</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> 77^ erenumab 70: 5 erenumab 140: 46 fremanezumab: 16 galkanezumab: 23	Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
GARLIT – Real World Data (Vernieri 2020) <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	- wielośrodkowe - otwarte - prospektywne - <i>real-world data</i> - okres obserwacji: badanie trwające – w lipcu 2020 roku 66 pacjentów ukończyło 3 miesiące terapii i zostało włączonych do analizy wyników - interwencja: GAL: 120 mg/miesiąc (z dawką początkową 240 mg)	<u>Kryteria włączenia:</u> - zdiagnozowana migrena przewlekła lub migrena epizodyczna z wysoką częstotliwością napadów (8-14 migren w miesiącu)  <u>Liczba pacjentów:</u> 81, z czego 66 pacjentów zostało włączonych do analizy, z czego 48 pacjentów miało migrenę przewlekłą	<u>Pierwszorzędowy:</u> - liczba dni w miesiącu z migreną – zmiana względem wartości wyjściowej (MMD, ang. <i>monthly migraine days</i> )  <u>Pozostałe (wybrane):</u> - zmiana podaży leków przeciwbólowych w ciągu miesiąca (MPI, ang. <i>monthly painkiller intake</i> ) - zmiana nasilenia bólu w skali VAS (ang. <i>visual analogue scale</i> ) - zmiana oceny wpływu bólu głowy na życie pacjenta (HIT-6, ang. <i>Headache Impact Test</i> ) - ocena niesprawności spowodowana migreną wg kwestionariusza MIDAS (ang. <i>Migraine Disability Assessment</i> )

GAL – galkanezumab; PLC – placebo; ERE – erenumab; FREM – fremanezumab; MPI – miesięczna podaż leków przeciwbólowych (ang. *monthly painkiller intake*); VAS – skala wzrokowo-analogowa (ang. *visual analogue scale*); HIT-6 – test oceniający wpływ bólu na życie pacjenta (ang. *headache impact test*); MIDAS – ocena niesprawności spowodowanej migreną (ang. *migraine disability assessment*); MMD – liczba dni w miesiącu z migreną (ang. *monthly migraine days*); MHD – liczba dni z migreną (ang. *migraine headache days*); MSQ – kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny (ang. *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*); PGI-S – ciężkość choroby w ogólnej ocenie pacjenta (ang. *patient global impression – severity*)

### Definicje wybranych punktów końcowych

MHD (ang. Migraine Headache Days) – dzień z migreną określony jako dzień kalendarzowy z bólem głowy trwającym  $\geq 30$  minut, spełniającym kryteria Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-3 beta) dla migreny i prawdopodobnej migreny. Zaliczano także ból głowy określany przez pacjenta jako migrena, i który został zniesiony za pomocą tryptanów lub ergotaminy.

MSQ (ang. Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire) – kwestionariusz oceny jakości życia swoisty dla migreny składający się z 14 pozycji przeznaczonych do samodzielnego wypełniania przez pacjenta. Kwestionariusz mierzy wpływ migreny na jakość życia chorych w 3 domenach: RR (ang. Role Function-Restrictive) – 7 pytań dotyczących codziennej aktywności społecznej i aktywności związanej z pracą; RP (ang. Role Function-Preventive) – 4 pytania dotyczące braku możliwości pełnienia ról społecznych; EF (ang. Emotional Function) – 3 pytania dotyczące codziennego funkcjonowania. Każde pytanie oceniane jest w skali 6-punktowej (wcale, rzadko, czasem, często, przez większość czasu, przez cały czas). Wyniki są sumowane i skalowane do zakresu 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

MIDAS (ang. Migraine Disability Assessment) – kwestionariusz oceny niesprawności związanej z migreną składa się z 5 pytań służących do badania wpływu bólu głowy na trzy obszary aktywności w ciągu 3 ostatnich miesięcy: praca zawodowa (liczba absencji w pracy z powodu bólów głowy; liczba dni, w których wydajność w pracy była zmniejszona o połowę lub więcej), prace domowe oraz aktywność rozrywkowa, towarzyska lub rodzinna. Całkowity wynik w skali MIDAS uzyskuje się, dodając wyniki (liczby dni) uzyskane dla poszczególnych 5 pytań. Im wyższy wynik tym większa niesprawność chorego.

HIT-6 (ang. Headache Impact Test) – narzędzie oceny wpływu bólu głowy na życie chorego. Składa się z zestawu pytań dotyczących występowania bólu głowy i jego wpływu na codzienne funkcjonowanie. Osoba wypełniająca kwestionariusz może wybrać następujące odpowiedzi: nigdy, rzadko, czasami, bardzo często, zawsze. Wyższy wynik testu oznacza większy wpływ bólu na życie.

VAS (ang. Visual Analogue Scale) – skala wzrokowo-analogowa mająca charakter graficzny. Pacjent zaznacza stopień nasilenia bólu na odcinku 10 cm – im więcej cm tym większe nasilenie bólu.

PGI (ang. Patient Global Impression) – subiektywna skala skuteczności leczenia oceniana przez pacjenta. Domena PGI-S (ang. Patient Global Impression – Severity) dotyczy ciężkości choroby. Im wyższy wyniki tym cięższa choroba.

## 9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 9.2.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach analizy klinicznej postanowiono przedstawić wyniki dla galkanezumabu stosowanego w dawce 120 mg, gdyż niniejsza ocena dotyczy wyłącznie tej prezentacji leku. Jedynie w badaniach REGAIN i CONQUER przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności ocenianej technologii lekowej. W badaniu Camporeale 2018 odniesiono się do profilu bezpieczeństwa, w związku z czym jego wyniki zostały przedstawione w rozdziale 9.2.2.

#### Badania dotyczące skuteczności klinicznej

**Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności galkanezumabu dla pierwszorzędowego punktu końcowego: zmiana liczby dni z migreną**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (miesiące)	Średnia LSM (SE) [dni]				Różnica LSMD (95% CI) [dni]
			GAL	n	PLC	n	
MHD w miesiącu	REGAIN (Detke 2018)	3	-4,8 (0,4)	273	-2,7 (0,4)	538	-2,1 (-2,9; -1,3) p<0,001
	CONQUER (Mulleners 2020)	3	-6,0 (0,7)	95	-2,2 (0,6)	98	-3,7 (-5,2; -2,2) p<0,0001

LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (ang. least square mean); LSMD – różnica średnich oszacowanych metodą najmniejszych kwadratów (ang. least square mean difference); SE – błąd standardowy (ang. standard error); GAL – galkanezumab; PLC – placebo; MHD – liczba dni z migreną (ang. migraine headache days)

Zarówno w badaniu REGAIN, jak i CONQUER dla porównania galkanezumab vs placebo zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść galkanezumabu dla pierwszorzędowego punktu końcowego jakim jest średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy.

**Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności galkanezumabu dla drugorzędowych punktów końcowych**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (miesiące)	% (SE)				OR (95% CI)
			GAL	n	PLC	n	
Odsetek osób z redukcją liczby dni z migreną $\geq 50\%$	REGAIN (Detke 2018)	3	27,6 (2,7)	273	15,4 (1,6)	538	2,1 (1,6; 2,8) p<0,001
	CONQUER (Mulleners 2020)	3	32,0 (4,0)	95	8,9 (2,4)	98	4,8 (2,4; 9,6) p<0,0001
Odsetek osób z redukcją liczby dni z migreną $\geq 75\%$	REGAIN (Detke 2018)	3	7,0 (1,4)	273	4,5 (0,9)	538	1,6 (1,0; 2,5) p=0,031*
	CONQUER (Mulleners 2020)	3	8,8 (2,4)	95	2,1 (1,2)	98	4,5 (1,3; 16,0) p=0,019
Odsetek osób z redukcją liczby dni z migreną o 100%	REGAIN (Detke 2018)	3	0,7 (0,4)	273	0,5 (0,3)	538	1,4 (0,4; 4,4) p=0,597
	CONQUER (Mulleners 2020)	3	3,0 (0,0)	95	0,0 (0,0)	98	nd

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (miesiące)	Średnia LSM (SE) [dni]				Różnica LSMD (95% CI) [dni]
			GAL	n	PLC	n	
MHD w miesiącu wymagające dodatkowego leczenia	REGAIN (Detke 2018)	3	-4,7 (0,4)	273	-2,2 (0,3)	538	-2,5 (-3,3; -1,8) p<0,001*
	CONQUER (Mulleners 2020)	3	-5,4 (0,6)	95	-1,4 (0,6)	98	<b>-4,0 (-5,4; -2,6)</b> <b>p&lt;0,0001</b>
Liczba dni z bólem głowy w miesiącu	REGAIN (Detke 2018)	3	-4,8 (0,4)	273	-3,0 (0,4)	538	<b>-1,8 (-2,7; -1,0)</b> <b>p &lt;0,001</b>
Liczba dni z bólem głowy w miesiącu wymagającego dodatkowego leczenia	CONQUER (Mulleners 2020)	3	-5,4 (0,6)	95	-1,6 (0,6)	98	<b>-3,9 (-5,3; -2,4)</b> <b>p&lt;0,0001</b>
Liczba godzin z bólem głowy w miesiącu	REGAIN (Detke 2018)	3	-36,2 (4,7)	273	-13,4 (3,9)	538	<b>-22,7 (-31,7; -13,7)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Liczba godzin z migreną w miesiącu	REGAIN (Detke 2018)	3	-36,2 (4,6)	273	-14,1 (3,8)	538	<b>-22,1 (-30,9; -13,3)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Zmiana wyniku MSQ RF-R	REGAIN (Detke 2018)	3	21,8 (1,4)	273	16,8 (1,2)	538	5,1 (2,1; 8,0) p<0,001*
	CONQUER (Mulleners 2020)	3	20,6 (2,1)	95	6,7 (2,0)	98	<b>13,9 (8,9; 18,9)</b> <b>p&lt;0,0001</b>
Zmiana wyniku MSQ RF-P	REGAIN (Detke 2018)	3	18,0 (1,4)	273	11,0 (1,2)	538	<b>7,0 (4,2; 9,8)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Zmiana wyniku MSQ EF	REGAIN (Detke 2018)	3	21,0 (1,9)	273	14,1 (1,6)	538	<b>7,0 (3,2; 10,8)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Zmiana wyniku PGI-S	REGAIN (Detke 2018)	3	-0,8 (0,1)	273	-0,6 (0,1)	538	-0,1 (-0,3; 0,1) p=0,181
Zmiana wyniku MIDAS	REGAIN (Detke 2018)	3	-20,3 (4,1)	273	-11,5 (3,4)	538	<b>-8,7 (-16,4; -1,1)</b> <b>p=0,025</b>
	CONQUER (Mulleners 2020)	3	-20,3 (6,4)	95	-1,7 (6,2)	98	<b>-18,6 (-33,4; -3,8)</b> <b>p=0,0142</b>

\*badany parametr nie był testowany po pierwszym etapie analizy sekwencyjnej, w związku z czym autorzy publikacji zaznaczyli, iż mimo wartości p, otrzymany wyn k nie jest istotny statystycznie

LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (ang. least square mean); LSMD – różnica średnich oszacowanych metodą najmniejszych kwadratów (ang. least square mean difference); SE – błąd standardowy (ang. standard error); GAL – galkanezumab; PLC – placebo; MHD – liczba dni z migreną (ang. migraine headache days); MSQ RF-R – kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny – domena dotycząca codziennej aktywności społecznej i aktywności związanej z pracą; MSQ RF-P – kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny – domena dotycząca pełnienia ról społecznych; MSQ EF – kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny – domena dotycząca codziennego funkcjonowania; PGI-S – ciężkość choroby w ogólnej ocenie pacjenta (ang. patient global impression – severity); MIDAS – ocena niesprawności spowodowanej migreną (ang. migraine disability assessment)

W badaniu randomizowanym REGAIN (Detke 2018) dla porównania galkanezumab vs placebo zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść galkanezumabu w zakresie następujących punktów końcowych: odsetek osób z redukcją liczby dni z migreną  $\geq 50\%$ , liczba dni z bólem głowy w miesiącu, liczba godzin z bólem głowy w miesiącu, liczba godzin z migreną w miesiącu, zmiana oceny jakości życia w zakresie pełnienia ról społecznych (MSQ RF-P) oraz w zakresie codziennego funkcjonowania (MSQ EF), zmiana oceny niesprawności spowodowanej migreną (MIDAS).

W badaniu randomizowanym CONQUER (Mulleners 2020) dla porównania galkanezumab vs placebo zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść galkanezumabu w zakresie następujących punktów końcowych: odsetek osób z redukcją liczby dni z migreną  $\geq 50\%$ , odsetek osób z redukcją liczby dni z migreną  $\geq 75\%$ , liczba dni z migreną w miesiącu wymagającą dodatkowego leczenia przeciwbólowego, liczba dni z bólem głowy w miesiącu wymagającym dodatkowego leczenia przeciwbólowego, zmiana oceny jakości życia w zakresie codziennej aktywności społecznej i aktywności związanej z pracą (MSQ RF-R), zmiana oceny niesprawności spowodowanej migreną (MIDAS).

**Badania dotyczące skuteczności praktycznej**

W badaniu GARLIT przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności galkanezumabu. W retrospektywnym badaniu Alex 2020 zestawiono wyniki dla trzech leków z grupy przeciwciał monoklonalnych: galkanezumab, erenumab, fremanezumab.

**Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności praktycznej galkanezumabu na podstawie badania GARLIT**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (miesiące)	GAL (n=48)		Różnica
			Wartość początkowa (IQR)	Wartość końcowa (IQR)	
MMD [dni]	GARLIT (Vernieri 2020)	3	20,0 (7)	8,5 (10)	-11,5 p<0,0001
MPI [liczba podań]			20,0 (17)	7,5 (6)	-12,5 p<0,0001
VAS [pkt]			8,0 (1)	6,5 (9)	-1,5 p<0,0001
HIT-6 [pkt]			67,5 (7)	59 (13)	-8,5 p<0,0001
MIDAS [pkt]			71,0 (35)	67,5 (99)	-3,5 p>0,05
Punkt końcowy	Badanie		GAL (n=48) %		
			1 miesiąc	2 miesiąc	3 miesiąc
Odsetek osób z redukcją liczby dni z migreną o ≥50%	GARLIT (Vernieri 2020)		71,4	71,4	75,5
Odsetek osób z redukcją liczby dni z migreną o ≥75%			28,6	32,7	32,6

IQR – rozstęp międzykwartylowy (ang. interquartile range); GAL – galkanezumab; MPI – miesięczna podaż leków przeciwbólowych (ang. monthly painkiller intake); VAS – skala wzrokowo-analogowa (ang. visual analogue scale); HIT-6 – test oceniający wpływ bólu na życie pacjenta (ang. headache impact test); MIDAS – ocena niesprawności spowodowanej migreną (ang. migraine disability assessment); MMD – liczba dni w miesiącu z migreną (ang. monthly migraine days);

W badaniu GARLIT (Vernieri 2020) przedstawiającym rzeczywiste dane kliniczne wykazano, że zastosowanie galkanezumabu u pacjentów z migreną przewlekłą istotnie statystycznie zmniejsza: liczbę dni z migreną w miesiącu, liczbę podań leków przeciwbólowych, nasilenie bólu w skali VAS oraz zmniejsza wpływ bólu na codzienne życie, względem wartości wyjściowych.

**Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności praktycznej galkanezumabu, erenumabu i fremanezumabu na podstawie badania Alex 2020**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (miesiące)	GAL (SD)	ERE 70 (SD)	ERE 140 (SD)	FREM (SD)
Średnia liczba dni z bólem głowy w miesiącu	Alex 2020	0	27,4 (4,2)	27,0 (4,2)	27,4 (4,6)	26,6 (5,5)
		3	24,1 (8,9)	20,0 (11,3)	21,1 (9,6)	23,3 (8,7)
		6	27,0 (6,5)	23,0 (bd)	20,0 (9,9)	23,5 (9,4)
Średnia liczba dni z ostrym bólem głowy w miesiącu		0	9,82 (8,88)	10,50 (7,78)	11,23 (8,45)	12,44 (7,67)
		3	7,86 (7,85)	6,00 (2,83)	5,85 (7,51)	4,44 (4,03)
		6	8,27 (6,62)	4,00 (bd)	4,81 (4,84)	7,00 (4,96)

SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); GAL – galkanezumab; ERE – erenumab; FREM – fremanezumab

W badaniu Alex 2020 wykazano, iż zastosowanie galkanezumabu, erenumabu 70 mg/ 140 mg lub fremanezumabu powoduje spadek względem wartości wyjściowej średniej liczby dni z bólem głowy w miesiącu oraz średniej liczby dni z ostrym bólem głowy w miesiącu. W publikacji nie przeprowadzono testów statystycznych dla powyższych wyników.

**Wyniki dla komparatorów – metaanaliza sieciowa ICER 2018**

W raporcie Institute for Clinical and Economic Review oceniano dowody dotyczące skuteczności klinicznej, tolerancji i bezpieczeństwa inhibitorów CGRP (erenumab, fremanezumab, galkanezumab) stosowanych w profilaktyce migreny przewlekłej lub epizodycznej u dorosłych pacjentów, względem braku leczenia

oraz względem powszechnie stosowanych strategii terapeutycznych: topiramatu, propranololu, amitriptyliny, toksyna botulinowa (tylko migrena przewlekła). W raporcie nie odniesiono się do kwasu walproinowego.

Do metaanalizy włączono 11 badań RCT dotyczących migreny przewlekłej: 2 RCT dla topiramatu (Silberstein 2007, Diener 2007), 4 RCT dla toksyny botulinowej (PREEMPT 1, PREEMPT 2, Cady 2014, Freitag 2008), 2 RCT porównujące topiramatu z toksyną botulinową (Cady 2011, Mathew 2009). Wyjściowa średnia miesięczna liczba dni, w których występował migrenowy ból głowy wynosiła od 16 do 19. Analiza wyników wykonywana była dla 12-26 tygodni. Odnaleziono także 1 nieopublikowane (na czas opracowywania metaanalizy) randomizowane badanie dla galkanezumabu (REGAIN), aczkolwiek ze względu na brak wystarczających danych jego wyniki nie zostały włączone do żadnej z analiz ilościowych. W związku z powyższym wszelkie wyniki dla galkanezumabu przedstawione w niniejszym rozdziale pochodzą z badań dotyczących migreny epizodycznej.

Na rysunkach poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) dotyczące migreny przewlekłej oraz migreny epizodycznej (przedstawiane łącznie w NMA).

<b>Erenumab 140 mg</b>						
0.00 (-2.40, 2.41)	<b>Erenumab 70 mg</b>					
-0.45 (-3.34, 2.47)	-0.45 (-3.35, 2.48)	<b>Onabotulinum toxin A quarterly</b>				
-0.70 (-4.13, 2.75)	-0.71 (-4.14, 2.77)	-0.26 (-3.26, 2.73)	<b>Topiramate 100 mg/day</b>			
-0.74 (-3.7, 2.28)	-0.74 (-3.73, 2.27)	-0.29 (-2.74, 2.17)	-0.03 (-3.1, 3.04)	<b>Fremanezumab 675/225 mg</b>		
-1.10 (-4.35, 2.18)	-1.11 (-4.37, 2.18)	-0.65 (-3.45, 2.15)	-0.39 (-3.73, 2.94)	-0.36 (-2.59, 1.84)	<b>Fremanezumab 675 mg quarterly</b>	
-2.40 (-4.77, 0.00)	-2.40 (-4.79, 0.00)	-1.95 (-3.62, -0.28)	-1.7 (-4.18, 0.79)	-1.66 (-3.47, 0.12)	-1.3 (-3.54, 0.93)	<b>Placebo</b>

**Rysunek 1. Wyniki metaanalizy sieciowej – średnia miesięczna zmiana względem wartości wyjściowej liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy (wg ICER 2018)**

<b>Erenumab 140 mg</b>					
-0.32 (-3.41, 2.79)	<b>Fremanezumab 675/225 mg</b>				
-0.59 (-3.10, 1.90)	-0.27 (-3.36, 2.81)	<b>Erenumab 70 mg</b>			
-1.10 (-4.52, 2.35)	-0.78 (-3.17, 1.61)	-0.50 (-3.91, 2.91)	<b>Fremanezumab 675 mg quarterly</b>		
-1.23 (-4.25, 2.21)	-0.90 (-3.54, 2.1)	-0.63 (-3.66, 2.79)	-0.13 (-3.14, 3.25)	<b>Topiramate 100 mg/day</b>	
-2.49 (-4.95, -0.01)	-2.17 (-4.05, -0.28)	-1.90 (-4.34, 0.57)	-1.40 (-3.77, 1.00)	-1.27 (-3.54, 0.66)	<b>Placebo</b>

**Rysunek 2. Wyniki metaanalizy sieciowej – średnia miesięczna zmiana względem wartości wyjściowej liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólne (wg ICER 2018)**

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) dla pacjentów z migreną przewlekłą wykazały w przypadku erenumabu 70 mg i 140 mg statystycznie istotną większą redukcję średniej miesięcznej liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy, a także średniej miesięcznej liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólne względem placebo. Wykazano także istotną statystycznie redukcję średniej miesięcznej liczby dni, w których pacjent przyjmował doraźne leki przeciwbólne dla toksyny botulinowej przyjmowanej kwartalnie względem placebo.



<b>Onabotulinum toxin A quarterly</b>					
0.10 (-3.69, 3.88)	<b>Topiramate 200 mg/day</b>				
-0.21 (-2.5, 2.07)	-0.29 (-4.69, 4.06)	<b>Fremanezumab 675/225 mg</b>			
-0.58 (-3.26, 2.07)	-0.68 (-5.26, 3.89)	-0.38 (-2.65, 1.9)	<b>Fremanezumab 675 mg quarterly</b>		
-0.95 (-3.82, 1.88)	-1.04 (-5.76, 3.61)	-0.74 (-3.79, 2.32)	-0.37 (-3.71, 2.98)	<b>Topiramate 100 mg/day</b>	
<b>-2.06</b> <b>(-3.48, -0.63)</b>	<b>-2.14</b> <b>(-6.16, 1.86)</b>	<b>-1.85</b> <b>(-3.63, -0.06)</b>	-1.47 (-3.72, 0.79)	-1.10 (-3.56, 1.38)	<b>Placebo</b>

**Rysunek 3. Wyniki metaanalizy sieciowej – średnia miesięczna zmiana względem wartości wyjściowej liczby dni, w których występował ból głowy (wg ICER 2018)**

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) dla pacjentów z migreną przewlekłą wykazały w przypadku toksyny botulinowej, topiramatu oraz fremanezumabu statystycznie istotną większą redukcję średniej miesięcznej liczby dni, w których występował ból głowy względem placebo.

Wyniki metaanalizy sieciowej dla pacjentów z migreną przewlekłą nie wykazały istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi interwencjami w zakresie przerwania leczenia z jakiegokolwiek powodu.

<b>Placebo</b>																				
0.97 (0.33, 2.82)	<b>Fremanezumab 675 mg quarterly</b>																			
0.74 (0.28, 1.87)	0.76 (0.18, 3.18)	<b>Erenumab 70 mg</b>																		
0.71 (0.34, 1.53)	0.74 (0.20, 2.82)	0.97 (0.30, 3.33)	<b>Propranolol 120-160 mg/day</b>																	
0.74 (0.22, 2.39)	0.76 (0.15, 3.72)	1.01 (0.30, 3.27)	1.04 (0.24, 4.09)	<b>Erenumab 140 mg</b>																
0.64 (0.24, 1.74)	0.66 (0.16, 2.91)	0.87 (0.23, 3.48)	0.90 (0.26, 3.11)	0.87 (0.19, 4.20)	<b>Galcanezumab 120 mg</b>															
0.63 (0.32, 1.32)	0.65 (0.18, 2.45)	0.85 (0.27, 2.88)	0.88 (0.35, 2.28)	0.85 (0.22, 3.56)	0.98 (0.30, 3.38)	<b>Topiramate 50 mg/day</b>														
0.60 (0.24, 1.42)	0.62 (0.21, 1.72)	0.82 (0.22, 2.90)	0.85 (0.25, 2.58)	0.82 (0.18, 3.51)	0.94 (0.24, 3.43)	0.96 (0.28, 2.84)	<b>Fremanezumab 675/225 mg</b>													
0.54 (0.20, 1.42)	0.55 (0.13, 2.39)	0.73 (0.19, 2.89)	0.75 (0.22, 2.53)	0.73 (0.16, 3.46)	0.84 (0.30, 2.29)	0.85 (0.25, 2.79)	0.89 (0.25, 3.49)	<b>Galcanezumab 240 mg</b>												
<b>0.39 (0.16, 0.89)</b>	0.40 (0.10, 1.57)	0.53 (0.15, 1.88)	0.54 (0.17, 1.61)	0.52 (0.12, 2.27)	0.60 (0.16, 2.18)	0.62 (0.20, 1.76)	0.64 (0.19, 2.27)	0.72 (0.19, 2.58)	<b>Onabotulinum toxin A quarterly</b>											
<b>0.39 (0.25, 0.59)</b>	0.41 (0.13, 1.27)	0.53 (0.19, 1.49)	0.56 (0.24, 1.15)	0.53 (0.15, 1.88)	0.61 (0.20, 1.76)	0.63 (0.29, 1.20)	0.65 (0.25, 1.79)	0.73 (0.25, 2.07)	1.02 (0.41, 2.51)	<b>Topiramate 100 mg/day</b>										
<b>0.36 (0.17, 0.71)</b>	0.37 (0.10, 1.33)	0.49 (0.15, 1.57)	0.51 (0.19, 1.25)	0.49 (0.12, 1.94)	0.57 (0.16, 1.85)	0.58 (0.21, 1.40)	0.60 (0.20, 1.89)	0.68 (0.20, 2.18)	0.94 (0.31, 2.76)	0.92 (0.45, 1.88)	<b>Amitriptyline 75-150 mg/day</b>									
<b>0.27 (0.16, 0.47)</b>	<b>0.28 (0.09, 0.94)</b>	0.37 (0.13, 1.11)	<b>0.38 (0.17, 0.84)</b>	0.37 (0.10, 1.39)	0.42 (0.14, 1.31)	<b>0.43 (0.20, 0.87)</b>	0.45 (0.17, 1.34)	0.51 (0.17, 1.54)	0.70 (0.27, 1.94)	0.69 (0.41, 1.25)	0.75 (0.35, 1.74)	<b>Topiramate 200 mg/day</b>								

**Rysunek 4. Wyniki metaanalizy sieciowej – przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych u pacjentów z migreną przewlekłą lub migreną epizodyczną – OR (95%CI) (wg ICER 2018)**

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) dla pacjentów z migreną przewlekłą lub migreną epizodyczną wykazały w przypadku toksyny botulinowej, topiramatu 100 i 200 mg, amitriptyliny istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych względem placebo. Dla fremanezumabu, propranololu i topiramatu 50 mg wykazano istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych względem topiramatu 200 mg. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla galkanezumabu.

<b>Fremanezumab 675 mg quarterly</b>											
0.81 (0.16, 4.08)	<b>Erenumab 140 mg</b>										
0.62 (0.17, 1.96)	0.76 (0.17, 3.17)	<b>Fremanezumab 675/225 mg</b>									
0.51 (0.15, 1.59)	0.63 (0.20, 1.77)	0.81 (0.31, 2.23)	<b>Placebo</b>								
0.47 (0.09, 2.49)	0.59 (0.12, 2.91)	0.77 (0.17, 3.67)	0.94 (0.30, 3.07)	<b>Topiramate 100 mg/day</b>							
0.46 (0.10, 1.84)	0.56 (0.18, 1.55)	0.73 (0.20, 2.67)	0.90 (0.38, 2.03)	0.96 (0.21, 3.83)	<b>Erenumab 70 mg</b>						
0.43 (0.03, 4.64)	0.53 (0.04, 5.4)	0.70 (0.06, 7.05)	0.86 (0.09, 6.75)	0.89 (0.08, 9.85)	0.95 (0.09, 8.96)	<b>Topiramate 200 mg/day</b>					
0.37 (0.07, 2.08)	0.45 (0.09, 2.33)	0.59 (0.14, 3.27)	0.72 (0.23, 2.78)	0.78 (0.15, 4.31)	0.81 (0.20, 3.86)	0.86 (0.08, 11.27)	<b>Galcanezumab 240 mg</b>				
0.24 (0.05, 1.00)	0.29 (0.07, 1.13)	0.38 (0.10, 1.44)	0.47 (0.19, 1.11)	0.50 (0.11, 2.03)	0.52 (0.15, 1.74)	0.54 (0.06, 6.07)	0.64 (0.13, 2.63)	<b>Onabotulinum toxin A quarterly</b>			
<b>0.19 (0.04, 0.88)</b>	0.24 (0.05, 1.02)	0.31 (0.08, 1.29)	0.38 (0.13, 1.07)	0.41 (0.08, 1.86)	0.43 (0.11, 1.57)	0.45 (0.04, 5.00)	0.53 (0.14, 1.55)	0.82 (0.20, 3.13)	<b>Galcanezumab 120 mg</b>		
<b>0.16 (0.03, 0.77)</b>	<b>0.20 (0.04, 0.89)</b>	0.26 (0.07, 1.15)	<b>0.32 (0.12, 0.91)</b>	0.35 (0.10, 1.12)	0.36 (0.10, 1.39)	0.38 (0.04, 4.43)	0.44 (0.09, 2.03)	0.69 (0.19, 2.77)	0.84 (0.21, 3.88)	<b>Amitriptyline 100 mg/day</b>	

Rysunek 5. Wyniki metaanalizy sieciowej – ciężkie zdarzenia niepożądane u pacjentów z migreną przewlekłą i migreną epizodyczną – OR (95%CI) (wg ICER 2018)

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) przeprowadzone dla pacjentów z migreną przewlekłą i migreną epizodyczną łącznie wykazały w przypadku fremanezumabu 675 mg stosowanego kwartalnie, erenumabu 140 mg i placebo statystycznie istotne mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych niż w przypadku amitriptyliny oraz w przypadku fremanezumabu 675 mg stosowanego kwartalnie względem galkanezumabu 120 mg.

## 9.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 14. Wyniki analizy profilu bezpieczeństwa galkanezumabu z badań RCT

Punkt końcowy	REGAIN			CONQUER			Camporeale 2018
	n (%)		wartość p	n (%)		wartość p	n (%)
	GAL (N=273)	PLC (N=558)		GAL (N=232)	PLC (N=230)		GAL (N=129)
Zgony	0 (0)	0 (0)	ns	0 (0)	0 (0)	ns	0 (0)
≥1 AE	159 (58)	279 (50)	<b>p&lt;0,05</b> <b>NNH=13</b> <b>(95%CI: 7; 94)</b>	119 (51)	122 (53)	ns	106 (82,2)
Przerwanie leczenia z powodu AEs	1 (0)	6 (1)	ns	1 (<1)	0 (0)	ns	-
Ciężkie AEs	1 (0)	4 (1)	ns	2 (1)	2 (1)	ns	-
≥1 TRAE	-	-	-	37 (16)	34 (15)	ns	-
Jakiegokolwiek AE w miejscu wkłucia	-	-	-	16 (7)	23 (10)	ns	-
Ból w miejscu wkłucia	17 (6)	24 (4)	ns	5 (2)	13 (6)	ns	22 (17,1)
Rumień w miejscu wkłucia	4 (1)	5 (1)	ns	8 (3)	6 (3)	ns	9 (7,0)
Reakcja w miejscu wkłucia	8 (3)	10 (2)	ns	6 (3)	0 (0)	ns	15 (11,6)
Świąd w miejscu wkłucia	0 (0)	1 (0)	ns	3 (1)	0 (0)	ns	-
Obrzęk w miejscu wkłucia	-	-	-	2 (1)	0 (0)	ns	-
Przebarwienia w miejscu wkłucia	-	-	-	1 (<1)	1 (1)	ns	-
Nadwrażliwość w miejscu wkłucia	-	-	-	1 (<1)	0 (0)	ns	-
Stwardnienie w miejscu wkłucia	-	-	-	1 (<1)	4 (2)	ns	-
Parestezja w miejscu wkłucia	-	-	-	1 (<1)	3 (1)	ns	-
Opuchlizna w miejscu wkłucia	-	-	-	1 (<1)	0 (0)	ns	-
Siniaczenie w miejscu wkłucia	-	-	-	0 (0)	4 (2)	ns	5 (3,9)
Krwiak w miejscu wkłucia	-	-	-	0 (0)	1 (<1)	ns	-
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	17 (6)	26 (5)	ns	16 (7)	21 (9)	ns	23 (17,8)
Zapalenie zatok	4 (1)	5 (1)	ns	4 (2)	5 (2)	ns	14 (10,9)
Zapalenie górnych dróg oddechowych	9 (3)	13 (2)	ns	5 (2)	5 (2)	ns	9 (7,0)
Zapalenie oskrzeli	-	-	-	4 (2)	2 (1)	ns	-

Punkt końcowy	REGAIN			CONQUER			Camporeale 2018
	n (%)		wartość p	n (%)		wartość p	n (%)
	GAL (N=273)	PLC (N=558)		GAL (N=232)	PLC (N=230)		GAL (N=129)
Choroba grypopodobna	5 (2)	3 (1)	ns	-	-	ns	-
Grypa	-	-	-	11 (5)	7 (3)	ns	8 (6,2)
Gorączka	5 (2)	2 (0)	<b>p&lt;0,05</b> <b>NNH=68</b> <b>(95% CI: 32; 525)</b>	-	-	ns	-
Zakażenie dróg moczowych	6 (2)	7 (1)	ns	2 (1)	4 (2)	ns	-
Nieżyt żołądka i jelit	-	-	-	4 (2)	3 (1)	ns	-
Biegunka	3 (1)	9 (2)	ns	-	-	ns	-
Zaparcia	-	-	-	5 (2)	5 (2)	ns	-
Zawroty głowy	-	-	-	1 (<1)	4 (2)	ns	5 (3,9)
Nudności	-	-	-	4 (2)	5 (2)	ns	10 (7,8)
Zmęczenie	6 (2)	10 (2)	ns	4 (2)	1 (<1)	ns	-
Ból pleców	9 (3)	14 (3)	ns	4 (2)	6 (3)	ns	12 (9,3)
Ból brzucha	6 (2)	9 (2)	ns	-	-	ns	-
Migrena	5 (2)	5 (1)	ns	1 (<1)	5 (2)	ns	-
Ból szyi	7 (3)	8 (1)	ns	-	-	ns	-
Ból jamy ustnej i gardła	2 (1)	3 (1)	ns	4 (2)	2 (1)	ns	-
Ból stawów	1 (0)	5 (1)	ns	-	-	ns	8 (6,2)
Ból mięśni	-	-	-	-	-	ns	8 (6,2)
Świąd	-	-	-	1 (<1)	1 (<1)	ns	-
Pokrzywka	-	-	-	0 (0)	1 (<1)	ns	-
Bezsennaść	-	-	-	0 (0)	5 (2)	ns	-
Zwiększenie masy ciała	-	-	-	-	-	ns	7 (5,4)

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); TRAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events); ns – nieistotne statystycznie; NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); GAL – galkanezumab; PLC – placebo

W żadnym z randomizowanych badań (REGAIN, CONQUER oraz Camporeale 2018) nie odnotowano zgonów. Zdarzenia niepożądane ogółem występowały u ponad 50% chorych, z czego w badaniu REGAIN odnotowano statystycznie istotne częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w grupie galkanezumabu względem placebo (58% vs 50%, p<0,05). W badaniach REGAIN oraz CONQUER ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u ok. 1% badanych – zarówno w grupie galkanezumabu, jak i placebo. W badaniu REGAIN zaobserwowano statystycznie istotne częstsze występowanie gorączki w grupie galkanezumabu względem placebo (2% vs 0%, p<0,05). Poza tym najczęściej obserwowano ból w miejscu wkłucia (6% vs 4%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (6% vs 5%). W badaniu CONQUER najczęściej obserwowano jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu wkłucia (7% vs 10%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7% vs 9%) oraz grypę (5% vs 3%). Podobnie w badaniu Camporeale 2018 najczęściej obserwowano zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (17,8%), ból w miejscu wkłucia (17,1%), reakcja w miejscu wkłucia (11,6%), zapalenie zatok (10,9%) oraz ból pleców (9,3%).

Tabela 15. Wyniki analizy profilu bezpieczeństwa galkanezumabu z badań dotyczących skuteczności praktycznej

Punkt końcowy	GARLIT (Vernieri 2020)	Alex 2020			
	n (%)	n (%)			
	GAL (N=81*)	GAL (N=23)	ERE 70 (N=5)	ERE 140 (N=46)	FREM (N=16)
AE ogółem	2 (2,4)	15 (65,2)	2 (40,0)	32 (69,6)	8 (50,0)
Przerwanie leczenia z powodu AEs	0 (0)	1 (4,3)	1 (20,0)	10 (22,7)	1 (6,3)
Ciężkie AEs	0 (0)	-	-	-	-
Reakcja w miejscu wkłucia	-	4 (17,4)	0 (0)	4 (8,7)	1 (6,3)
Siniaczenie w miejscu wkłucia	-	1 (4,3)	0 (0)	3 (6,5)	1 (6,3)
Śródmiąższowe zapalenie pęcherza (pogorszenie)	-	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	1 (6,3)
Zaparcia	-	4 (17,4)	1 (20,0)	15 (32,6)	4 (25,0)
Ból głowy	-	3 (13,0)	1 (20,0)	1 (2,2)	0 (0)
Świąd	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)
Rumień wielopostaciowy	-	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)
Wysypka	-	1 (4,3)	0 (0)	2 (4,3)	0 (0)
Wypadanie włosów	-	1 (4,3)	0 (0)	2 (4,3)	0 (0)
Szum w uszach	-	1 (4,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Przerost bakteryjny jelita cienkiego	-	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)
Nadciśnienie	-	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)
Duszność	-	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)

\*wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich obserwowanych pacjentów

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); GAL – galkanezumab; ERE – erenumab; FREM – fremanezumab

W badaniu GARLIT 2020 przedstawiono jedynie informacje, że zdarzenia niepożądane ogółem występowały u 2,4% badanych. W badaniu Alex 2020 zestawiono wyniki dla galkanezumabu, erenumabu 70 mg, erenumabu 140 mg oraz fremanezumabu, jednak bez przeprowadzania analizy statystycznej. Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano odpowiednio u 65%, 40%, 70% i 50% badanych. W grupie stosującej galkanezumab najczęściej występowały: reakcja w miejscu wkłucia (17%), zaparcia (17%) oraz ból głowy (13%). Wśród chorych stosujących erenumab 70 mg najczęściej raportowano przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zaparcia i ból głowy (każde u 20% badanych), a wśród chorych stosujących erenumab 140 mg również najczęściej zgłaszano przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (23%) i zaparcia (33%), a także reakcję w miejscu wkłucia (9%). W grupie stosującej fremanezumab najczęściej występowały zaparcia (25%).

### 9.2.3. Wyniki opracowań wtórnych

Tabela 16. Wyniki odnalezionych metaanaliz i przeglądów systematycznych dotyczących galkanezumabu

Źródło	Metodyka	Wnioski autorów
Alasad 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Publikacja nie była	<b>Cel opracowania:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeciwciał monoklonalnych (CGRP) u pacjentów z migreną przewlekłą i epizodyczną <b>Metodyka:</b>	Podskórne podanie erenumabu, fremanezumabu lub galkanezumabu raz na miesiąc powoduje istotną redukcję średniej liczby dni z migreną w miesiącu w porównaniu do placebo (MD=-2,7; 95% CI: -2,47; -1,66; p<0,001) oraz istotną redukcję średniej liczby dni w miesiącu wymagających

Źródło	Metodyka	Wnioski autorów
finansowana z żadnych źródeł	<p>Metaanaliza</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Cochrane L brary, Embase</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> przeciwciała monoklonalne</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną migreną zgodnie z kryteriami ICHD-II lub ICHD-III beta</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT z grupą kontrolną, podwójnie zaślepione</p> <p><b>Włączone badania:</b></p> <p><b><u>Bigal 2015:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy IIb</li> <li>- fremanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</li> <li>- N = 96 FREM/104 PLC</li> </ul> <p><b><u>Detke 2018 (REGAIN):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy III</li> <li>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną przewlekłą</li> <li>- N = 278 GAL/558 PLC</li> </ul> <p><b><u>Dodick 2018 (ARISE):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy III</li> <li>- erenumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</li> <li>- N = 286 ERE/291 PLC</li> </ul> <p><b><u>Dodick 2018b:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy III</li> <li>- fremanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</li> <li>- N = 290 FREM/294 PLC</li> </ul> <p><b><u>Ferrari 2019 (FOCUS):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy IIIb</li> <li>- fremanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</li> <li>- N = 283 FREM/279 PLC</li> </ul> <p><b><u>Goadsby 2017 (STRIVE):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy III</li> <li>- erenumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</li> <li>- N = 317 ERE/319 PLC</li> </ul> <p><b><u>Sakai 2019:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy II</li> <li>- erenumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</li> <li>- N = 135 ERE/136 PLC</li> </ul> <p><b><u>Silberstein 2019:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy III</li> <li>- fremanezumab vs placebo u pacjentów z migreną przewlekłą</li> <li>- N = 379 FREM/375 PLC</li> </ul> <p><b><u>Skliarevski 2018 (EVOLVE 2):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy III</li> <li>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</li> <li>- N = 231 GAL/461 PLC</li> </ul> <p><b><u>Stauffer 2018 (EVOLVE 1):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy III</li> </ul>	<p>dodatkowego leczenia przeciwbólowego w porównaniu do placebo (MD=-1,73; 95%CI: -2,15; -1,32; p&lt;0,001).</p> <p>Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między poszczególnymi przeciwciałami monoklonalnymi względem placebo dla występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p>

Źródło	Metodyka	Wnioski autorów
	<p>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</p> <p>- N = 213 GAL/433 PLC</p> <p><b>Sun 2016:</b></p> <p>- dwuramienne fazy II</p> <p>- erenumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</p> <p>- N = 107 ERE/160 PLC</p> <p><b>Tepper 2017:</b></p> <p>- dwuramienne fazy II</p> <p>- erenumab vs placebo u pacjentów z migreną przewlekłą</p> <p>- N = 191 ERE/286 PLC</p> <p><b>Tepper 2019:</b></p> <p>- dwuramienne fazy III</p> <p>- erenumab vs placebo u pacjentów z migreną przewlekłą</p> <p>- N = 112 ERE/169 PLC</p>	
<p><b>Gklinos 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><i>Publikacja nie była finansowana z żadnych źródeł</i></p>	<p><b>Cel opracowania:</b></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania galkanezumabu w profilaktyce migreny</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, US National Institutes of Health Clinical Trials Registry</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> galkanezumab</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną migreną zgodnie z kryteriami ICHD</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT z grupą kontrolną, III fazy</p> <p><b>Włączone badania:</b></p> <p><b><u>Skliarevski 2018 (EVOLVE 2):</u></b></p> <p>- dwuramienne fazy III</p> <p>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</p> <p>- N = 231 GAL/461 PLC</p> <p><b><u>Stauffer 2018 (EVOLVE 1):</u></b></p> <p>- dwuramienne fazy III</p> <p>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</p> <p>- N = 213 GAL/433 PLC</p> <p><b><u>Detke 2018 (REGAIN):</u></b></p> <p>- dwuramienne fazy III</p> <p>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną przewlekłą</p> <p>- N = 278 GAL/558 PLC</p>	<p>Galkanezumab jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną w profilaktyce migreny u dorosłych. Niski wskaźnik rezygnacji z badania sugeruje lepsze przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, a co za tym idzie skuteczniejsze leczenie migreny.</p>
<p><b>Ren 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><i>Publikacja nie była finansowana z żadnych źródeł</i></p>	<p><b>Cel opracowania:</b></p> <p>Wpływ stosowania galkanezumabu w porównaniu do placebo na leczenie migreny.</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Embase, Web of science, EBSCO, Cochrane Library</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> galkanezumab</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną migreną</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT z grupą kontrolną</p> <p><b>Włączone badania:</b></p>	<p>Zastosowanie galkanezumabu u pacjentów z migreną przynosi znaczące korzyści względem placebo w średniej redukcji liczby dni z migreną w miesiącu (<math>p &lt; 0,05</math>), jednak wiąże się z istotnie większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych (<math>RR=1,08</math>; <math>95\%CI</math>: 1,01; 1,15; <math>p=0,02</math>).</p>



Źródło	Metodyka	Wnioski autorów
	<p><b><u>Skljarevski 2018 (EVOLVE 2):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy III</li> <li>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</li> <li>- N = 231 GAL/461 PLC</li> </ul> <p><b><u>Stauffer 2018 (EVOLVE 1):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy III</li> <li>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</li> <li>- N = 213 GAL/433 PLC</li> </ul> <p><b><u>Skljarevski 2018:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy IIb</li> <li>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</li> <li>- N = 273 GAL/137 PLC</li> </ul> <p><b><u>Detke 2018 (REGAIN):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy III</li> <li>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną przewlekłą</li> <li>- N = 278 GAL/558 PLC</li> </ul> <p><b><u>Oakes 2018</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy IIb</li> <li>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</li> <li>- N = 238 GAL/120 PLC</li> </ul> <p><b><u>Ayer 2018</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy IIb</li> <li>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</li> <li>- N = 70 GAL/137 PLC</li> </ul>	
<p><b>Yang 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Suzhou Health Talents Training Project (GSWS2019002)</p>	<p><b>Cel opracowania:</b> Wpływ stosowania różnych dawek galkanezumabu na skuteczność i tolerancję leku w leczeniu migreny i klastrowego bólu głowy.</p> <p><b>Metodyka:</b> Metaanaliza</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Embase, Cochrane Library</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> galkanezumab</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną migreną lub klastrowym bólem głowy</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT</p> <p><b>Włączone badania:</b></p> <p><b><u>Oakes 2018</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy IIb</li> <li>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</li> <li>- N = 238 GAL/120 PLC</li> </ul> <p><b><u>Stauffer 2018 (EVOLVE 1):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy III</li> <li>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</li> <li>- N = 213 GAL/433 PLC</li> </ul> <p><b><u>Skljarevski 2018 (EVOLVE 2):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy III</li> <li>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</li> </ul>	<p>Zastosowanie galkanezumabu w leczeniu migreny i klastrowego bólu głowy istotnie redukuje częstość występowania bólów głowy w miesiącu. Dawka 120 mg ma taką samą skuteczność jak dawka 240 mg, jednocześnie wiąże się z mniejszym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych. Zastosowanie dawki 300 mg w klastrowym bólu głowy jest skuteczne i nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych.</p>

Źródło	Metodyka	Wnioski autorów
	<p>- N = 231 GAL/461 PLC</p> <p><b><u>Dodick 2014:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy II</li> <li>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</li> </ul> <p>- N = 108 GAL/110 PLC</p> <p><b><u>Detke 2018 (REGAIN):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy III</li> <li>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną przewlekłą</li> </ul> <p>- N = 278 GAL/558 PLC</p> <p><b><u>Camporeale 2018:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy III</li> <li>- galkanezumab 120 mg vs galkanezumab 240 mg u pacjentów z migreną przewlekłą i epizodyczną</li> </ul> <p>- N = 135 GAL120/ 135 GAL240</p> <p><b><u>Goadsby 2019:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy II</li> <li>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z klasterowym bólem głowy</li> </ul> <p>- N = 52 GAL/57 PLC</p>	
<p><b>Zhao 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><b>Cel opracowania:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania galkanezumabu w profilaktyce migreny.</p> <p><b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Cochrane L brary, Web of Science, Clinicaltrial.gov</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> galkanezumab</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną migreną zgodnie z kryteriami ICHD-III beta</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT</p> <p><b>Włączone badania:</b></p> <p><b><u>Dodick 2014:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy II</li> <li>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</li> </ul> <p>- N = 108 GAL/110 PLC</p> <p><b><u>Skljarevski 2018:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy IIb</li> <li>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</li> </ul> <p>- N = 273 GAL/137 PLC</p> <p><b><u>Detke 2018 (REGAIN):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy III</li> <li>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną przewlekłą</li> </ul> <p>- N = 278 GAL/558 PLC</p> <p><b><u>Stauffer 2018 (EVOLVE 1):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy III</li> <li>- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną</li> </ul> <p>- N = 213 GAL/433 PLC</p> <p><b><u>Skljarevski 2018 (EVOLVE 2):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne fazy III</li> </ul>	<p>Wyniki metaanalizy wykazują przewagę galkanezumabu nad placebo w leczeniu migreny pod względem skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji leku.</p>

Źródło	Metodyka	Wnioski autorów
	- galkanezumab vs placebo u pacjentów z migreną epizodyczną - N = 231 GAL/461 PLC	

### 9.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Emgality (galkanezumab) w analizowanych wskazaniach przedstawiono w rozdziale dotyczącym skuteczności klinicznej 9.2.

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę bezpieczeństwa opracowaną na podstawie danych odnalezionych na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO oraz w bazie ADRR.

#### URPL

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej URPL.

#### WHO

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 14.10.2020 r. odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie galkanezumab.

**Tabela 17. Zgłoszone działania niepożądane środków zawierających w składzie galkanezumab wg WHO Uppsala Monitoring Centre (na dzień 14.10.2020 r.).**

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3302
Zaburzenia układu nerwowego	1975
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1819
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	832
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	696
Zaburzenia psychiatryczne	529
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	425
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	325
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	276
Zakażenia i zarażenia	213
Zaburzenia układu immunologicznego	209
Choroby oczu	154
Zaburzenia naczyniowe	131
Zaburzenia ucha i błędnika	90
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	69
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	67
Choroby nerek i układu moczowego	30
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	26
Zaburzenia serca	21
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	21
Zaburzenia endokrynologiczne	12
Problemy z produktem	10
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	9
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	8
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	8

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	3

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (3302), zaburzeń układu nerwowego (1975) oraz urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (1819).

#### Baza ADRR

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków 14.10.2020 r. odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie galkanezumab. Odnaleziono niezależne zgłoszenia dotyczące substancji czynnej galkanezumab oraz produktu leczniczego Emgality.

**Tabela 18. Zgłoszone działania niepożądane środków zawierających w składzie galkanezumab w bazie ADRReports (na dzień 10.10.2020 r.).**

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych	
	galkanezumab	Emgality
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	273	142
Zaburzenia układu nerwowego	261	133
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	158	82
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	119	64
Zaburzenia psychiatryczne	105	58
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	89	39
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	88	35
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	82	43
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	78	41
Zaburzenia układu immunologicznego	72	29
Choroby oczu	52	23
Zakażenia i zarażenia	51	30
Zaburzenia serca	43	21
Zaburzenia naczyniowe	43	24
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	29	8
Zaburzenia ucha i błędnika	23	14
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	20	10
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	12	7
Choroby nerek i układu moczowego	11	7
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	11	7
Zaburzenia endokrynologiczne	10	3
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	7	2
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	5	3
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	4	2
Okoliczności społeczne	2	0
Problemy z produktem	1	0
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	0	0

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (273; 142), zaburzeń układu nerwowego (261; 133) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (158; 82).

#### EMA

Na stronie EMA (w dn. 14.10.2020 r.) odnaleziono Charakterystykę Produktu Leczniczego Emgality, w której przedstawiono działania niepożądane obserwowane podczas stosowania galkanezumabu.

**Tabela 19. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie ChPL Emgality**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego				<ul style="list-style-type: none"> <li>Anafilaksja</li> <li>Obrzęk naczynioruchowy</li> </ul>
Zaburzenia ucha i błędnika		<ul style="list-style-type: none"> <li>Zawroty głowy</li> </ul>		
Zaburzenia żołądka i jelit		<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaparcia</li> </ul>		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		<ul style="list-style-type: none"> <li>Świąd</li> <li>Wysypka</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pokrzywka</li> </ul>	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ból w miejscu wstrzyknięcia</li> <li>Odczyny w miejscu wstrzyknięcia</li> </ul>			

**FDA**

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki w bazie FAERS (FDA Adverse Events Reporting System) 14.10.2020 r. odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie galkanezumab. Odnaleziono zgłoszenia dotyczące substancji czynnej galkanezumab oraz produktu leczniczego Emgality zaprezentowano łącznie.

**Tabela 20. Zgłoszone działania niepożądane środków zawierających w składzie galkanezumab w bazie ADRReports (na dzień 30.06.2020 r.).**

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3794
Zaburzenia układu nerwowego	2203
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	2097
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	950
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	779
Zaburzenia psychiatryczne	598
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	478
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	373
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	311
Zakażenia i zarażenia	237
Zaburzenia układu immunologicznego	233
Choroby oczu	169
Zaburzenia naczyniowe	142
Zaburzenia serca	119
Zaburzenia ucha i błędnika	100
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	79
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	76
Choroby nerek i układu moczowego	33
Okoliczności społeczne	31
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	29
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	28
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	14
Zaburzenia endokrynologiczne	14

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Problemy z produktem	13
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	11
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	11
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	5

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (3794), zaburzeń układu nerwowego (2203) oraz urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (2097).

## 9.4. Podsumowanie analizy klinicznej

Do przeglądu systematycznego włączono 3 badania pierwotne z randomizacją: REGAIN, CONQUER oraz Camporeale 2018, w których stosowano galkanezumab u pacjentów z migreną przewlekłą, przy czym w badaniu Camporeale 2018 odniesiono się wyłącznie do profilu bezpieczeństwa. Według opinii ekspertów otrzymanych przez Agencję (patrz rozdz. 5) istotnymi klinicznie punktami końcowymi są m.in.: liczba dni w miesiącu z migreną, liczba dni w miesiącu z bólem głowy, liczba dnia w miesiącu wymagająca dodatkowego stosowania leków przeciwbólowych czy też zmniejszenie nasilenia bólu, a minimalna różnica odczuwalna przez chorego, a więc różnica istotna klinicznie, stanowi ok. 25-30% redukcji ww. punktów względem wartości wyjściowej. W badaniach włączonych do analizy klinicznej oceniano powyższe punkty końcowe. Zarówno w badaniu REGAIN, jak i CONQUER dla porównania galkanezumab vs placebo zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść galkanezumabu dla pierwszorzędnego punktu końcowego jakim jest średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy – odpowiednio LSMD=-2,1 (95%CI: -2,9; -1,3; p<0,001) oraz LSMD=-3,7 (95%CI: -5,2; -2,2; p<0,0001). Różnica w liczbie dni z migreną względem wartości wyjściowej w grupie stosującej galkanezumab, zarówno w badaniu REGAIN jak i CONQUER, była istotna klinicznie – spadek odpowiednio o 25 i 31%. Ponadto w badaniu randomizowanym REGAIN dla porównania galkanezumab vs placebo zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść galkanezumabu m.in. w zakresie liczby dni z bólem głowy w miesiącu (LSMD=-1,8; 95%CI: -2,7; -1,0; p<0,001), natomiast w badaniu CONQUER w zakresie liczby dni z migreną w miesiącu wymagającą dodatkowego leczenia przeciwbólowego (LSMD=-4,0; 95%CI: -5,4; -2,6; p<0,0001) oraz w zakresie liczby dni z bólem głowy w miesiącu wymagającym dodatkowego leczenia przeciwbólowego (LSMD=-3,9; 95%CI: -5,3; -2,4; p<0,0001).

Dodatkowo, w ramach analizy skuteczności praktycznej, włączono dwa badania obserwacyjne: retrospektywne badanie Alex 2020, w którym przedstawiono wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa galkanezumabu, erenumabu oraz fremanezumabu stosowanych u pacjentów z przewlekłą migreną oraz badanie GARLIT (Vernieri 2020) – przedstawiające rzeczywiste dane (ang. *real-world data*) na temat skuteczności i bezpieczeństwa galkanezumabu w migrenie przewlekłej i epizodycznej. W badaniu GARLIT, wykazano m.in. że zastosowanie galkanezumabu u pacjentów z migreną przewlekłą istotnie statystycznie zmniejsza liczbę dni z migreną w miesiącu: -11,5 dnia (p<0,0001), a różnica ta jest również istotna klinicznie (spadek o ponad 50%). W badaniu Alex 2020 wykazano, iż zastosowanie galkanezumabu, erenumabu 70 mg/ 140 mg lub fremanezumabu powoduje spadek względem wartości wyjściowej średniej liczby dni z bólem głowy w miesiącu oraz średniej liczby dni z ostrym bólem głowy w miesiącu. W publikacji nie przeprowadzono testów statystycznych dla powyższych wyników.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność galkanezumabu w leczeniu migreny przewlekłej ze wskazanymi komparatorami, a także nie odnaleziono porównań pośrednich. Z tego względu zdecydowano o przedstawieniu metaanalizy sieciowej ICER 2018 (dowodu o najwyższym poziomie wiarygodności), w której analizowano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów CGRP w leczeniu migreny przewlekłej i epizodycznej. Zawarto w niej wyniki porównujące skuteczność erenumabu, fremanezumabu, toksyny botulinowej oraz topiramatu w leczeniu migreny przewlekłej, oraz wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmujące również galkanezumab (wyłącznie w migrenie epizodycznej) i amitryptylinę. Według autorów metaanalizy, otrzymane wyniki sugerują skuteczność erenumabu i fremanezumabu w profilaktyce migreny przewlekłej i epizodycznej.

W żadnym z randomizowanych badań (REGAIN, CONQUER oraz Camporeale 2018) nie odnotowano zgonów. Zdarzenia niepożądane ogółem występowały u ponad 50% chorych, z czego w badaniu REGAIN odnotowano statystycznie istotne częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w grupie galkanezumabu względem placebo (58% vs 50%, p<0,05). W badaniach REGAIN oraz CONQUER ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u ok. 1% badanych – zarówno w grupie galkanezumabu, jak i placebo. W badaniu REGAIN zaobserwowano statystycznie istotne częstsze występowanie gorączki w grupie galkanezumabu względem

placebo (2% vs 0%,  $p < 0,05$ ). Poza tym najczęściej obserwowano ból w miejscu wkłucia (6% vs 4%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (6% vs 5%). W badaniu CONQUER najczęściej obserwowano jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu wkłucia (7% vs 10%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7% vs 9%) oraz grypę (5% vs 3%). Podobnie w badaniu Camporeale 2018 najczęściej obserwowano zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (17,8%), ból w miejscu wkłucia (17,1%), reakcja w miejscu wkłucia (11,6%), zapalenie zatok (10,9%) oraz ból pleców (9,3%).

Największym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących galkanezumab z aktywnym komparatorem. Ponadto, główne badania włączone do analizy skuteczności klinicznej charakteryzują się krótkim okresem obserwacji (3 miesiące), w związku z czym nie jest możliwe określenie długofalowych skutków stosowania galkanezumabu.

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

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 6.10.2020 r (znak: PLD.45340.2016.2020.2.KW), dotychczas nie wydano decyzji dotyczącej sprowadzenia z zagranicy produktu leczniczego Emgality. Wg danych MZ jedno opakowanie produktu leczniczego Emgality (à 120 mg, 2 amp.-strz.) kosztuje ok. 3 500 zł (cena hurtowa). ChPL Emgality wskazuje, iż *zalecana dawka to 120 mg galkanezumabu, podawana we wstrzyknięciu podskórnym raz w miesiącu. Początkowa dawka nasycająca wynosi 240 mg.* Zatem koszt początkowej dawki nasycającej stanowi koszt całego opakowania, natomiast koszt pozostałych dawek to koszt 1 ampulko-strzykawki (połowy opakowania), czyli ok. 1 750 zł (cena hurtowa).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów technologii alternatywnych wskazanych w rozdz. 8 (na podst. AWA nr OT.4331.12.2020 Aimovig oraz AWA nr OT.4331.23.2020 Ajovy). Należy przy tym wskazać, że w związku z dostępnością w Polsce fremanezumabu i erenumabu, nie ma obecnie możliwości sprowadzenia ich dla pacjentów w ramach importu docelowego, zatem koszt ich stosowania pokrywa pacjent. Jak wskazano w rozdz. 8 – jedyną refundowaną technologią opcjonalną jest obecnie amitryptylina.

**Tabela 21. Koszty wnioskowanej technologii i technologii alternatywnych (na podst. AWA nr OT.4331.12.2020 Aimovig oraz AWA nr OT.4331.23.2020 Ajovy)**

Opakowanie	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	koszt opak. [zł]	koszt 28-dniowej terapii [zł]	koszt opak. [zł]	koszt 28-dniowej terapii [zł]	koszt opak. [zł]	koszt 28-dniowej terapii [zł]
Ga kanezumab (Emgality)	3 500	3 500 / 1750	3 500	3 500 / 1750	3,20	3,20 / 1,60
Fremanezumab (Ajovy) <sup>1</sup>	■	■	■	■	■	■
Erenumab (Aimovig) <sup>4</sup>	■	■	■	■	■	■
Amitryptylina <sup>7</sup>	2,16	3,02	11,17	15,64	9,01	12,61
Topiramát	0	0	od 10,39 do 74,56 <sup>8</sup>	41,10 <sup>9</sup>	od 10,39 do 74,56 <sup>8</sup>	41,10 <sup>9</sup>
Kwas walproinowy <sup>10</sup>	0	0	44,49	od 12,46 <sup>11</sup> do 37,37 <sup>12</sup>	44,49	od 12,46 <sup>11</sup> do 37,37 <sup>12</sup>
Toksyna botulinowa typu A <sup>13</sup>	0	0	od 643 <sup>14</sup>	od 253,80 do 329,94 <sup>13</sup>	od 643 <sup>14</sup>	od 260,38 do 338,49 <sup>13</sup>

<sup>1</sup> roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 225 mg, 1 ampulko-strzykawka

<sup>3</sup> Zgodnie z z ChPL Ajovy [redacted] dawkowanie fremanezumabu wynosi maksymalnie 225 mg raz na miesiąc lub maksymalnie 675 mg raz na trzy miesiące; dla uproszczenia w oszacowaniach przyjęto, że miesiąc trwa 28 dni

<sup>4</sup> roztwór do wstrzykiwań 140 mg we wstrzykiwaczu

<sup>6</sup> zgodnie z ChPL Aimovig [redacted] dawkowanie erenumabu wynosi 140 mg co 4 tygodnie

<sup>7</sup> Zgodnie z ChPL Amitriptylinum VP *zalecane dawki to 25 – 75 mg na dobę, wieczorem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dawek powyżej 100 mg;* w oszacowaniach przyjęto zatem najwyższą zalecaną dawkę wynoszącą 75 mg; założono także, że u pacjentów z migreną refundowany będzie produkt leczniczy Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg, 60 szt. (dawkowanie wynosi 3 tabl./doba)

<sup>8</sup> Cena Detaliczna na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. – 10,39 zł: Eporam, tabl. powł., 25 mg, 28 szt.; 74,56 zł: Toramat, tabl. powł., 200 mg; 30 szt.

<sup>9</sup> Zgodnie z ChPL Eporam zalecana całkowita dawka dobową topiramatu w zapobieganiu migrenie wynosi 100 mg na dobę podawana w dwóch dawkach podzielonych; w oszacowaniach kosztu 28-dniowej terapii wykorzystano średni koszt 1 mg topiramatu ważony ilością zrefundowanych mg w okresie styczeń-marzec 2019 (przyjęto upraszczające założenie, że struktura rynku refundowanych i nier refundowanych produktów leczniczych zawierających topiramát jest analogiczna)

<sup>10</sup> Zgodnie z wytycznymi PTBG 2019 dobową dawkę kwasu walproinowego wynosi od 500 mg do 1500 mg; do oszacowań przyjęto cenę detaliczną produktu leczniczego Convulex, kaps. miękkie, 500 mg, 100 szt. na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r.



<sup>11</sup> dawka dobowo 500 mg<sup>12</sup> dawka dobowo 1500 mg<sup>13</sup> zgodnie z wytycznymi PTBG 2019 toksynę botulinową typu A podaje się w dawce 150-195 j. co 12 tygodni; do oszacowań przyjęto średni koszt hurtowy 1 j. na podstawie cen hurtowych produktów leczniczych Botox, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 Jednostek Allergan, Dysport, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 300 j., Xeomin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 j. zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r.<sup>14</sup> cena hurtowa brutto produktu leczniczego Botox, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 Jednostek Allergan oraz Xeomin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 j.

Jak wskazano powyżej, koszt początkowej dawki nasycającej wynosi ok. 3 500 zł (tj. o [REDACTED] niż koszt fremanezumabu i o [REDACTED] niż koszt erenumabu), natomiast koszt pozostałych dawek podtrzymujących to ok. 1 750 zł miesięcznie (tj. o [REDACTED] niż koszt fremanezumabu i [REDACTED] niż koszt erenumabu). Jedyną refundowaną w analizowanym wskazaniu substancją czynną jest amitryptylina – koszt czterotygodniowej terapii z perspektywy NFZ wynosi ok. 3 zł, natomiast z perspektywy pacjenta ok. 13 zł. Pozostałe wymieniane przez wytyczne substancje czynne nie są refundowane ze środków publicznych, z perspektywy pacjenta koszt czterotygodniowej terapii topiramatem wynosi ok. 41 zł, natomiast kwasem walproinowym od ok. 12 zł do ok. 37 zł. Nie odnaleziono cen detalicznych produktów zawierających toksynę botulinową typu A, w związku z czym do oszacowań przyjęto koszt hurtowy na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2020 r. – z perspektywy pacjenta 4-tygodniowy koszt terapii może wynieść od ok. 260 zł do ok. 340 zł, przy czym należy podkreślić, że jest to hurtowy koszt samej toksyny botulinowej A – należy mieć przy tym na względzie, że pacjent ponosi również koszty dodatkowych świadczeń jak koszt iniekcji (podania).

Podkreślenia wymaga fakt, iż powyższe obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjentów w związku z rzeczywistym dawkowaniem poszczególnych substancji czynnych, a także rzeczywistymi cenami nier refundowanych produktów stosowanych w analizowanym wskazaniu (zwłaszcza w zakresie stosowania toksyny botulinowej A).

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

W opinii ekspertów klinicznych (rozdz. 3.1) liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi ok. 30-40 tys. osób. Zgodnie z ChPL Emgality: *korzyści leczenia należy ocenić w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Decyzję dotyczącą kontynuacji leczenia należy podjąć indywidualnie dla każdego pacjenta*. Trzymiesięczny koszt stosowania galkanezumabu wskazanej przez ekspertów populacji pacjentów może wynieść od ok. 210 mln zł do ok. 280 mln zł, natomiast koszt roczny to od ok. 840 mln zł do ok. 1,12 mld zł.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 23.07.2020 r., znak PLD.45340.2016.2020.KD (data wpływu do AOTMiT: 23.07.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego leku Emgality (galkanezumab), ampułko-strzykawka à 120 mg, we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy.

### Problem zdrowotny

Migrena (ICD-10: G43) jest chorobą przewlekłą, cechującą się napadami bólu głowy, którym mogą towarzyszyć inne objawy neurologiczne oraz zaburzenia wegetatywne, szczególnie dotyczące przewodu pokarmowego. Zgodnie z klasyfikacją International Classification of Headache Disorders 3-beta (ICHD-3 beta) migrena przewlekła to ból głowy występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu przez ponad trzy miesiące, z których co najmniej 8 to dni, w których ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny lub ustępuje pod wpływem tryptanów albo ergotaminy oraz powstał z typu bólu głowy, który uprzednio spełniał kryteria migreny epizodycznej bez aury lub z aurą.

### Rekomendacje kliniczne

W polskich wytycznych PTGB 2019 podano jedynie informacje, że galkanezumab jest przeciwciałem skierowanym przeciwko CGRP, a do chwili opublikowania wytycznych nie był dostępny w Polsce. Polskie wytyczne PTBG/PTN 2018 nie odniosły się do galkanezumabu, co prawdopodobnie wynika z tego, że w momencie ich przygotowania nie był on jeszcze zarejestrowany. Wytyczne europejskie EHF 2019 i amerykańskie AHS 2019 zalecają stosowanie przeciwciał monoklonalnych, w tym galkanezumabu, w przypadku zdiagnozowanej migreny przewlekłej oraz nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego, wytyczne AHS 2019 – także w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia za pomocą toksyny botulinowej A.

### Alternatywne technologie medyczne

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów oraz Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy z 2019 r. wskazują, że w profilaktyce migreny przewlekłej zaleca się stosowanie topiramatu, kwasu walproinowego lub toksyny botulinowej A. W dalszej kolejności można rozważyć zastosowanie amitryptyliny. Eksperti kliniczni wskazali, że aktualnie stosowanymi w profilaktyce migreny przewlekłej technologiami są: kwas walproinowy i jego pochodne, topiramat, toksyna botulinowa typu A oraz amitryptylina. W Polsce dostępne są również inne przeciwciała monoklonalne stosowane w profilaktyce migreny – erenumab (Aimovig) i fremanezumab (Ajovy), które były przedmiotem Agencji w 2020 r. Biorąc pod uwagę powyższe uznano, że właściwym dla ocenianej interwencji aktywnym komparatorem, są wskazywane przez polskie wytyczne: amitryptylina oraz kwas walproinowy, topiramat, toksyna botulinowa typu A, a także erenumab i fremanezumab.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do przeglądu systematycznego włączono 3 badania pierwotne z randomizacją: REGAIN, CONQUER oraz Camporeale 2018, w których stosowano galkanezumab u pacjentów z migreną przewlekłą, przy czym w badaniu Camporeale 2018 odniesiono się wyłącznie do profilu bezpieczeństwa. W badaniach włączonych do analizy klinicznej oceniano powyższe punkty końcowe. Zarówno w badaniu REGAIN, jak i CONQUER dla porównania galkanezumab vs placebo zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść galkanezumabu dla pierwszorzędnego punktu końcowego jakim jest średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy – odpowiednio LSMD=-2,1 (95%CI: -2,9; -1,3; p<0,001) oraz LSMD=-3,7 (95%CI: -5,2; -2,2; p<0,0001). Ponadto w badaniu randomizowanym REGAIN dla porównania galkanezumab vs placebo zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść galkanezumabu m.in. w zakresie liczby dni z bólem głowy w miesiącu (LSMD=-1,8; 95%CI: -2,7; -1,0; p<0,001), natomiast w badaniu CONQUER w zakresie liczby dni z migreną w miesiącu wymagającą dodatkowego leczenia przeciwbólowego (LSMD=-4,0; 95%CI: -5,4; -2,6; p<0,0001) oraz w zakresie liczby dni z bólem głowy w miesiącu wymagającym dodatkowego leczenia przeciwbólowego (LSMD=-3,9; 95%CI: -5,3; -2,4; p<0,0001).

Dodatkowo, w ramach analizy skuteczności praktycznej, włączono dwa badania obserwacyjne: retrospektywne badanie Alex 2020, w którym przedstawiono wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa galkanezumabu, erenumabu oraz fremanezumabu stosowanych u pacjentów z przewlekłą migreną oraz badanie GARLIT (Vernieri 2020) – przedstawiające rzeczywiste dane (ang. *real-world data*) na temat skuteczności i bezpieczeństwa galkanezumabu w migrenie przewlekłej i epizodycznej. W badaniu GARLIT, wykazano m.in. że zastosowanie galkanezumabu u pacjentów z migreną przewlekłą istotnie statystycznie zmniejsza liczbę dni z migreną w miesiącu: -11,5 dnia ( $p < 0,0001$ ). W badaniu Alex 2020 wykazano, iż zastosowanie galkanezumabu, erenumabu 70 mg/ 140 mg lub fremanezumabu powoduje spadek względem wartości wyjściowej średniej liczby dni z bólem głowy w miesiącu oraz średniej liczby dni z ostrym bólem głowy w miesiącu. W publikacji nie przeprowadzono testów statystycznych dla powyższych wyników.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność galkanezumabu w leczeniu migreny przewlekłej ze wskazanymi komparatorami, a także nie odnaleziono porównań pośrednich. Z tego względu zdecydowano o przedstawieniu metaanalizy sieciowej ICER 2018 (dowodu o najwyższym poziomie wiarygodności), w której analizowano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów CGRP w leczeniu migreny przewlekłej i epizodycznej. Zawarto w niej wyniki porównujące skuteczność erenumabu, fremanezumabu, toksyny botulinowej oraz topiramatu w leczeniu migreny przewlekłej, oraz wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmujące również galkanezumab (wyłącznie w migrenie epizodycznej) i amitryptylinę. Według autorów metaanalizy, otrzymane wyniki sugerują skuteczność erenumabu i fremanezumabu w profilaktyce migreny przewlekłej i epizodycznej.

W żadnym z randomizowanych badań (REGAIN, CONQUER oraz Camporeale 2018) nie odnotowano zgonów. Zdarzenia niepożądane ogółem występowały u ponad 50% chorych, z czego w badaniu REGAIN odnotowano statystycznie istotne częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w grupie galkanezumabu względem placebo (58% vs 50%,  $p < 0,05$ ). W badaniach REGAIN oraz CONQUER ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u ok. 1% badanych – zarówno w grupie galkanezumabu, jak i placebo. W badaniu REGAIN zaobserwowano statystycznie istotne częstsze występowanie gorączki w grupie galkanezumabu względem placebo (2% vs 0%,  $p < 0,05$ ). Poza tym najczęściej obserwowano ból w miejscu wkłucia (6% vs 4%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (6% vs 5%). W badaniu CONQUER najczęściej obserwowano jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu wkłucia (7% vs 10%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7% vs 9%) oraz grypę (5% vs 3%). Podobnie w badaniu Camporeale 2018 najczęściej obserwowano zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (17,8%), ból w miejscu wkłucia (17,1%), reakcja w miejscu wkłucia (11,6%), zapalenie zatok (10,9%) oraz ból pleców (9,3%).

### **Rekomendacje refundacyjne**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną dotyczącą finansowania ocenianego produktu w profilaktyce migreny, ponadto na stronach agencji i organizacji z Wielkiej Brytanii, Szkocji i Nowej Zelandii odnaleziono informacje o trwających postępowaniach w sprawie oceny produktu leczniczego Emgality we wskazaniu migrenowe bóle głowy.

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

W opinii ekspertów klinicznych liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi ok. 30-40 tys. osób. Zgodnie z ChPL Emgality: *korzyści leczenia należy ocenić w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Decyzję dotyczącą kontynuacji leczenia należy podjąć indywidualnie dla każdego pacjenta*. Trzymiesięczny koszt stosowania galkanezumabu wskazanej przez ekspertów populacji pacjentów może wynieść od ok. 210 mln zł do ok. 280 mln zł, natomiast koszt roczny to od ok. 840 mln zł do ok. 1,12 mld zł.

## 12. Źródła

Badania wtórne	
<b>Alasad 2020</b>	Alasad, Yousef Waleed; ASHA, Mohammad Zaki. Monoclonal Antibodies as a Preventive Therapy for Migraine: A Meta-analysis. <i>Clinical Neurology and Neurosurgery</i> , 2020, 105900.
<b>Gklinos 2020</b>	Gklinos, Panagiotis; MITSIKOSTAS, Dimos D. Galcanezumab in migraine prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Therapeutic Advances in Neurological Disorders</i> , 2020, 13: 1756286420918088.
<b>ICER 2018</b>	Institute for Clinical and Economic Review. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Inhibitors as Preventive Treatments for Patients With Episodic or Chronic Migraine: Effectiveness and Value. 2018.
<b>Ren 2019</b>	Ren, Zhouming, et al. The treatment efficacy of galcanezumab for migraine: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Clinical Neurology and Neurosurgery</i> , 2019, 186: 105428.
<b>Yang 2020</b>	Yang, Yanbo, et al. Different doses of galcanezumab versus placebo in patients with migraine and cluster headache: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>The journal of headache and pain</i> , 2020, 21.1: 14.
<b>Zhao 2020</b>	Zhao, Xiuyuan; XU, Xiaolin; LI, Qingyun. Efficacy and safety of galcanezumab for preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Neurology</i> , 2020, 1-13.
Badania pierwotne	
<b>Alex 2020</b>	Alex, Ashley; VAUGHN, Caila; RAYHILL, Melissa. Safety and Tolerability of 3 CGRP Monoclonal Antibodies in Practice: A Retrospective Cohort Study. <i>Headache: The Journal of Head and Face Pain</i> , 2020.
<b>Camporeale 2018</b>	Camporeale, Angelo, et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. <i>BMC neurology</i> , 2018, 18.1: 188.
<b>CONQUER</b>	Mulleners, Wim M., et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. <i>The Lancet Neurology</i> , 2020, 19.10: 814-825.
<b>GARLIT</b>	Vernieri, Fabrizio, et al. Effectiveness, safety, and tolerability of galcanezumab in a real-life setting in patients with migraine in Italy (the GARLIT study). <i>Neurological Sciences</i> , 2020, 1-2.
<b>REAGAIN</b>	Detke, Holland C., et al. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. <i>Neurology</i> , 2018, 91.24: e2211-e2221.
	Ford, Janet, et al. Changes in patient functioning and disability: results from a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating galcanezumab for chronic migraine prevention (REGAIN). <i>Quality of Life Research</i> , 2020, 1-11.
	Ruff, Dustin D., et al. Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure. <i>Cephalalgia</i> , 2019, 39.8: 931-944.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>G-BA 2019</b>	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Galcanezumab (Migräne-Prophylaxe) <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/450/#beschluesse">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/450/#beschluesse</a> (data dostępu 14.10.2020 r.)
Pozostałe publikacje	
<b>ADRR</b>	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków <a href="http://www.adrreports.eu/pl/index.html">http://www.adrreports.eu/pl/index.html</a> (data dostępu 15.10.2020 r.)
<b>ChPL Emgality</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Emgality (data ostatniej aktualizacji przez EMA 28.04.2020)
<b>FEARS</b>	FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard <a href="https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard">https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard</a> (data dostępu 15.10.2020 r.)
<b>Raport nr AOTM-DS-4351-9/2013</b>	Analiza Weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek), we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD-10 G43)” (nr w BIP 337/2013) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-337-2013/337-2013-zlc-1">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-337-2013/337-2013-zlc-1</a>
<b>Raport nr OT.4311.15.2019</b>	Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację: Ajovy (fremanezumab) we wskazaniach: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia (nr w BIP 188/2019) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6247-188-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6247-188-2019-zlc</a>
<b>Raport nr OT.4331.13.2020</b>	Analiza Weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Aimovig (erenumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)” (nr w BIP 70/2020) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6663-70-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6663-70-2020-zlc</a>
<b>Raport nr OT.4331.23.2020</b>	Analiza Weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Ajovy (fremanezumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie migreny przewlekłej i migreny epizodycznej z częstymi napadami (ICD-10 G43)” (nr w BIP 135/2020) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6663-70-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6663-70-2020-zlc</a>
<b>RPA nr 41/2014</b>	Rekomendacja Prezesa AOTMIT nr 41/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. (nr w BIP 337/2013) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-337-2013/337-2013-zlc-1">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-337-2013/337-2013-zlc-1</a>

---

<b>RPA nr 55/2020</b>	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 55/2020 z dnia 14 września 2020 r. (nr w BIP 70/2020) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6663-70-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6663-70-2020-zlc</a>
<b>RPA nr 60/2020</b>	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 60/2020 z dnia 14 września 2020 r. (nr w BIP 135/2020) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6663-70-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6663-70-2020-zlc</a>
<b>RPA nr 98/2019</b>	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 98/2019 z dnia 8 listopada 2019 r. (nr w BIP 188/2019) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6247-188-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6247-188-2019-zlc</a>
<b>SRP nr 100/2019</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2019 z dnia 28 października 2019 r. (nr w BIP 188/2019) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6247-188-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6247-188-2019-zlc</a>
<b>SRP nr 45/2014</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. (nr w BIP 337/2013) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-337-2013/337-2013-zlc-1">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-337-2013/337-2013-zlc-1</a>
<b>SRP nr 55/2020</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 r. (nr w BIP 70/2020) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6663-70-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6663-70-2020-zlc</a>
<b>SRP nr 60/2020</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2020 z dnia 31 sierpnia 2020 r. (nr w BIP 135/2020) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6663-70-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6663-70-2020-zlc</a>
<b>WHO</b>	WHO Uppsala Monitoring Centre <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu 15.10.2020 r.)

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 22 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Emgality w przewlekłych migrenowych bólach głowy w bazie Medline (data wyszukiwania: 13.10.2020 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
7	((migraine[MeSH Terms]) OR (chronic migraine[MeSH Terms])) OR (((migraine[Title/Abstract]) OR (chronic migraine[Title/Abstract])) OR (transformed migraine[Title/Abstract])) OR (migraine headache[Title/Abstract])) AND (((galcanezumab[Title/Abstract]) OR (galcanezumab-gnlm[Title/Abstract])) OR (LY2951742[Title/Abstract])) OR (emgality[Title/Abstract]))	131
6	((migraine[MeSH Terms]) OR (chronic migraine[MeSH Terms])) OR (((migraine[Title/Abstract]) OR (chronic migraine[Title/Abstract])) OR (transformed migraine[Title/Abstract])) OR (migraine headache[Title/Abstract])) AND (((galcanezumab[Title/Abstract]) OR (galcanezumab-gnlm[Title/Abstract])) OR (LY2951742[Title/Abstract])) OR (emgality[Title/Abstract]))	146
4	((migraine[MeSH Terms]) OR (chronic migraine[MeSH Terms])) OR (((migraine[Title/Abstract]) OR (chronic migraine[Title/Abstract])) OR (transformed migraine[Title/Abstract])) OR (migraine headache[Title/Abstract]))	39 389
3	((migraine[Title/Abstract]) OR (chronic migraine[Title/Abstract])) OR (transformed migraine[Title/Abstract]) OR (migraine headache[Title/Abstract])	34 754
2	chronic migraine[MeSH Terms]	3 623
1	migraine[MeSH Terms]	27 443

**Tabela 23 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. Emgality w przewlekłych migrenowych bólach głowy w bazie Embase (data wyszukiwania: 13.10.2020 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp migraine/	91 828
2	exp transformed migraine/	5 256
3	migraine.ab,kw,ti.	107 097
4	chronic migraine.ab,kw,ti.	8 610
5	transformed migraine.ab,kw,ti.	636
6	migraine headache.ab,kw,ti.	8 167
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	129 698
8	exp galcanezumab/	415
9	galcanezumab.ab,kw,ti.	502
10	galcanezumab-gnlm.ab,kw,ti.	24
11	LY2951742.ab,kw,ti.	122
12	emgality.ab,kw,ti.	25
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	675
14	7 and 13	602

**Tabela 24 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. Emgality w przewlekłych migrenowych bólach głowy w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 13.10.2020 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees	2 621

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	(migraine):ti,ab,kw OR (chronic migraine):ti,ab,kw OR (transformed migraine):ti,ab,kw OR (migraine headache):ti,ab,kw OR (migraine disorders):ti,ab,kw	7 285
#3	#1 or #2	7 285
#4	(galcanezumab):ti,ab,kw OR (galcanezumab-gnlm):ti,ab,kw OR (LY2951742):ti,ab,kw OR (emgality):ti,ab,kw	205
#5	#3 and #4	178

### 13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania Emgality (galkanezumab) w analizowanym wskazaniu

