

ANALIZA KLINICZNA



TOKSYNA BOTULINOWA TYPU A (BOTOX®) W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ MIGRENY

Wersja 2.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 10 grudnia 2020 r.

W dniu 28 kwietnia 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.12.2021.MG.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Allergan sp. z o. o.

ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

1. WSTĘP.....	11
1.1. Cel analizy klinicznej.....	11
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	11
2. PROBLEM ZDROWOTNY	12
3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	13
3.1. Schemat przeprowadzania analizy	13
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	13
3.2.1. Kryteria włączenia.....	13
3.2.2. Kryteria wykluczenia	14
3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	14
3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej	15
3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	16
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	16
3.5. Ekstrakcja danych	17
3.6. Analiza statystyczna.....	17
4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ	19
5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH	22
5.1. Badania randomizowane (RCT).....	22
5.2. Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD)	25
6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W BADANIACH RCT	27
6.1. Ból głowy	27
6.2. Doraźne leczenie przeciwbólowe.....	29
6.3. Jakość życia.....	30
6.4. Bezpieczeństwo	32
7. WYNIKI SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA POCHODZĄCE Z PRZEDŁUŻONYCH BADAŃ RCT	34
8. WYNIKI SKUTECZNOŚCI BTX W BADANIACH RWD	36
8.1. Ból głowy	36
8.2. Doraźne leczenie przeciwbólowe.....	37

8.3. Jakość życia	38
8.4. Bezpieczeństwo	38
9. ZESTAWIENIE SKUTECZNOŚCI BTX W RCT I RWD.....	40
10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	41
10.1. Alerty bezpieczeństwa	41
10.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych	42
11. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	43
12. WNIOSKI KOŃCOWE	47
13. OGRANICZENIA.....	49
14. DYSKUSJA	50
15. BIBLIOGRAFIA	54
16. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	57
16.1. Spis tabel	57
16.2. Spis rysunków	58
16.3. Spis wykresów	58
ANEKS A. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ	59
ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	61
B.1. Charakterystyka RCT	61
B.2. Charakterystyka RWD.....	64
B.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2).....	70
B.4. Ocena wiarygodności RWD wg NICE.....	80
B.5. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych	80
ANEKS C. BADANIA WYKLUCZONE	82
ANEKS D. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....	110
ANEKS E. DODATKOWE DANE DO ANALIZY KLINICZNEJ	112
E.1. Wyniki badania NCT01833130	112
E.2. Dane dodatkowe	113
ANEKS F. FORMULARZE WYKORZYSTANE W ANALIZIE	115
F.1. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2).....	115
F.2. Skala NICE.....	118
F.3. Skala AMISTAR II	118

F.4. Formularze do ekstrakcji danych z badania..... 121

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADR	Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku (<i>Adverse Drug Reactions</i>)
bd	Brak danych
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>Best Supportive Care</i>)
BTX	Toksyna botulinowa typu A (<i>Onabotulinum toxin A</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HIT-6	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>Headache Impact Test</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)
IVRS	Interaktywny system odpowiedzi głosowych (<i>Interactive Voice Response System</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>modified Intention-To-Treat</i>)
MSQ	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>Migraine-specific Quality of Life Questionnaire</i>)

N	Liczebność próby
n	Liczebność pacjentów ze zdarzeniem
ND	Nie dotyczy
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich. (<i>Number Needed to Treat</i>)
OB	Okres obserwacji
p	Poziom istotności statystycznej
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe
PLC	Placebo
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyk (<i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RWD	Badanie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real-World Data</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organisation</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (BTX, produkt leczniczy Botox®) w porównaniu do najlepszej terapii standardowej (BSC, *best standard care*), rozumianej jako brak terapii o charakterze profilaktycznym, u dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub ich nietolerancją, lub przeciwwskazaniami do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi AOTMIIT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie kluczowych baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library) w celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo BTX w populacji docelowej.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeprowadzonego przeszukania systematycznego zidentyfikowano 3 podwójnie zaślepienie, randomizowane badania kliniczne (PREEMPT 1, PREEMPT 2, NCT01833130), w których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa BTX + BSC względem PLC + BSC w populacji pacjentów z przewlekłą migreną. Badania PREEMPT należy uznać za główne źródło informacji o skuteczności i bezpieczeństwie BTX (badania rejestracyjne). Zostały one przeprowadzone w populacji szerszej niż docelowa, tj. kwalifikowano do nich chorych niezależnie od rodzaju uprzedniego leczenia profilaktycznego, przy czym pacjenci po niepowodzeniu ≥ 3 terapii (populacja docelowa) stanowili ok. 35% pacjentów z obu badań i były dostępne dla nich odrębne wyniki. Badanie NCT01833130 przeprowadzono na nielicznej pod względem liczebności próbie, a jego celem była walidacja nowego kwestionariusza dla jakości życia w migrenie, wobec powyższego wyniki niniejszego badania zaprezentowano wyłącznie w charakterze uzupełniającym. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono również 4 badania obserwacyjne (Aicua-Rapun 2016, Andreou 2018, Guerzoni 2017, Stark 2019) z zakresu rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, *real world data*) oraz 6 opracowań wtórnych.

■ Wyniki skuteczności na podstawie badań randomizowanych

Populacja ogólna pacjentów z migreną przewlekłą

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej w oparciu o badania PREEMPT wskazują, że zastosowanie 2 cykli BTX + BSC w porównaniu z PLC + BSC wiąże się wystąpieniem istotnych statystycznie korzyści polegających m.in. na:

- zmniejszeniu dolegliwości bólowych w miesiącu (28 dni) względem wartości początkowej w odniesieniu do:

- liczby dni z bólem głowy: MD = -1,8 [-2,52; -1,13], p < 0,001,
- liczby epizodów bólu głowy: MD = -0,3 [-1,17; -0,17], p = 0,009,
- liczby dni z migreną: MD = -2,0 [-2,67; -1,27], p < 0,001,
- liczby epizodów migreny: MD = -0,4 [-1,20; -0,23], p = 0,004,
- liczby dni z umiarkowanym/silnym bólem głowy: MD = -1,9 [-2,62; -1,26], p < 0,001,
- liczby dni z ciężkim bólem głowy: MD = -1,5 [bd], p < 0,001,
- łącznej liczby godzin z bólem głowy: MD = -39,2 [-48,40; -21,04], p < 0,001,
- zwiększenia odsetka pacjentów ze zmniejszeniem liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej o:
 - ≥30%: RR = 1,15 [1,07; 1,24]; NNT_{24 tyg.} = 11 [8; 23],
 - ≥50%: RR = 1,34 [1,18; 1,53]; NNT_{24 tyg.} = 9 [6; 15], p < 0,001,
 - ≥75%: RR = 1,47 [1,18; 1,83]; NNT_{24 tyg.} = 14 [9; 32], p = 0,002;
- zwiększenia odsetka pacjentów z transformacją migreny przewlekłej w epizodyczną: RR = 1,14 [1,02; 1,27]; NNT_{24 tyg.} = 16 [9; 81];
- zmniejszenia częstości przyjmowania tryptanów względem wartości początkowej: MD = -1,1 [-1,74; -0,61], p < 0,001;
- zmniejszenie liczby dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych względem wartości początkowej: MD = -0,8 [-1,53; -0,15], p = 0,016;
- poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem HIT-6 względem wartości początkowej: MD = -2,4 [-3,11; -1,72], p < 0,001;
- poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem MSQ względem wartości początkowej:
 - w domenie RR (*role restrictive*): MD = 8,4 [10,76; 5,56], p < 0,001,
 - w domenie RP (*role preventive*): MD = 6,7 [9,01; 4,35], p < 0,001,
 - w domenie EF (*emotional function*): MD = 8,4 [11,37; 5,56], p < 0,001;
- zmniejszenia odsetka pacjentów z ciężkim upośledzeniem jakości życia z powodu migreny (HIT-6 ≥60 pkt): RR = 0,86 [0,81; 0,92]; NNT_{24 tyg.} = 10 [7; 17], p < 0,001;
- zwiększenia odsetka pacjentów z istotną klinicznie poprawą wyników kwestionariusza HIT-6: RR = 1,62 [1,38; 1,89]; NNT_{24 tyg.} = 7 [5; 10], p < 0,001
- zwiększenia odsetka pacjentów z istotną klinicznie poprawą wyniku w domenie RR kwestionariusza MSQ: RR = 1,47 [1,31; 1,64]; NNT_{24 tyg.} = 6 [5; 8], p < 0,001
- zwiększania odsetka pacjentów z istotnym klinicznie zmniejszeniem nasilenia bólu w kwestionariuszu ADHS: RR 1,58 [1,33; 1,88]; NNT_{24 tyg.} = 8 [6; 12], p < 0,001.

Ponadto wyniki pochodzące z faz przedłużonych badań PREEMPT wskazują, iż u pacjentów otrzymujących dodatkowe cykle leczenia (maksymalna liczba cykli = 5) dochodziło do pogłębienia odpowiedzi na BTX.

Populacja po niepowodzeniu ≥3 linii leczenia profilaktycznego

W populacji pacjentów po niepowodzeniu ≥3 linii leczenia profilaktycznego były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej badań PREEMPT. Po 2. cyklach leczenia w grupie otrzymującej BTX + BSC odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej w porównaniu z PLC + BSC (-7,4 dnia vs -4,7 dnia, p < 0,01),

■ Wyniki skuteczności na podstawie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej

Populacja po niepowodzeniu ≥ 3 linii leczenia profilaktycznego

Wyniki zakwalifikowanych do analizy RWD potwierdzają wysoką skuteczność BTX obserwowaną w badaniach klinicznych. Wśród pacjentów leczonych BTX dochodziło do zmniejszenia liczby dni z bólem głowy w miesiącu względem wartości początkowej o nawet 16,9 dnia ($p < 0,001$), zmniejszenia liczby dni z migreną w miesiącu o nawet 10 dni ($p < 0,001$) oraz zmniejszenia liczby dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych w miesiącu o około 11–12 dni ($p < 0,001$). Ponadto u pacjentów raportowano również istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzonej kwestionariuszem HIT-6 ($p < 0,001$).

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki dla przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wskazują, iż terapia BTX jest terapią o korzystnym profilu bezpieczeństwa. Mimo, iż w badaniach rejestracyjnych (PREEMPT) odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia AE ogółem, AE związanych z leczeniem i SAE ogółem, większość raportowanych przez pacjentów AE miała charakter przejściowy i łagodny. W odniesieniu do zdarzeń związanych z leczeniem, w grupie leczonej BTX + BSC istotnie statystycznie częściej niż w grupie z PLC + BSC raportowano ból mięśni, mięśniowo-szkieletowy i szyi, opadnięcie powieki, osłabienie mięśni, sztywność mięśniową i mięśniowo-szkieletową, przy czym wszystkie powyższe zdarzenia występowały z częstością $< 10\%$. W danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej nie odnotowano występowania SAE związanych z leczeniem oraz AE prowadzących do zaprzestania leczenia, a najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały opadnięcie powieki (7%) oraz zdarzenia w miejscu podania, takie jak rumień (8%).

Na stronach agencji monitorujących bezpieczeństwo produktów leczniczych nie zamieszczono żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowej typu A.

■ Wnioski końcowe

BTX jest skuteczną i bezpieczną terapią w leczeniu migreny przewlekłej. Jej stosowanie wiąże się z istotnym zmniejszeniem dolegliwości bólowych, wyrażonych jako zmniejszenie liczby dni i epizodów z bólem głowy i migreną oraz prowadzi do zmniejszenia zużycia leków przeciwbólowych oraz poprawy jakości życia pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z podawaniem BTX występują rzadko i zazwyczaj mają one łagodne nasilenie oraz przemijający charakter, niewymagający podejmowania interwencji.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (BTX, produkt leczniczy Botox®) w porównaniu do najlepszej terapii standardowej (BSC, *best standard care*), rozumianej jako brak terapii o charakterze profilaktycznym, u dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub w przypadku wystąpienia nietolerancji albo przeciwwskazań do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz oceny technologii medycznych [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzania analizy klinicznej przedstawiono poniżej.

Tabela 1.
Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO

Obszar	Szczegóły
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z migreną przewlekłą, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub ich nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.
Oceniana interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Toksyna botulinowa typu A (Botox®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Najlepsza terapia standardowa (BSC, <i>best standard care</i>), rozumiana jako brak terapii o charakterze profilaktycznym.
Punkty końcowe	Analiza skuteczności <ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe związane z: <ul style="list-style-type: none"> bólem głowy (nasilenie, częstość), doraźnym leczeniem przeciwbólowym (zużycie, zaprzestanie), jakością życia.
	Analiza bezpieczeństwa <ul style="list-style-type: none"> ogólny profil bezpieczeństwa (AE ogółem, SAE ogółem, AE związane z leczeniem, zaprzestanie leczenia z powodu AE, zgony), szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia analizy bezpieczeństwa.

2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze dla populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego, będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Botox® [3].

3. Metodyka analizy klinicznej

3.1. Schemat przeprowadzania analizy

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- opracowanie wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji.

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania, spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

3.2.1. Kryteria włączenia

Populacja

Dorośli pacjenci z migreną przewlekłą, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub w przypadku wystąpienia nietolerancji albo przeciwwskazań do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Na każdym poziomie wiarygodności (RCT, RWD) w pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.

Interwencja

Toksyna botulinowa typu A (Botox®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

Komparator

Najlepsza terapia standardowa (BSC, *best standard care*), rozumiana jako brak terapii o charakterze profilaktycznym.

Za spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej uznawano także prace przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej bez grupy kontrolnej.

Punkty końcowe

Punkty końcowe związane z:

- bólem głowy (nasilenie, częstość)
- doraźnym leczeniem przeciwbólowym (zużycie, zaprzestanie),
- jakością życia,
- bezpieczeństwem: ogólny profil bezpieczeństwa (AE ogółem, SAE ogółem, AE związane z leczeniem, zgony) i szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia analizy bezpieczeństwa.

Metodyka

- Randomizowane badania kliniczne,
- badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-world data*),
- przeglądy systematyczne.

3.2.2. Kryteria wykluczenia

Do analizy klinicznej nie włączano badań:

- w których BTX stosowano w dawce lub w schemacie podawania niezgodnym z ChPL,
- w których poza BTX dodatkowo stosowano nefarmakologiczne interwencje profilaktyczne,
- RWD przeprowadzonych na próbie <50 pacjentów,
- w których ocenę skuteczności przeprowadzono wcześniej niż po podaniu 2 cykli BTX (24 tyg.)
- zaprojektowanych w układzie skrzyżowanym (*cross-over*)
- opublikowanych wyłącznie w formie abstraktu lub posteru,
- opublikowanych w języku innym niż język angielski i język polski,
- przeglądów systematycznych opublikowane przed 2010 r., nieuwzględniające wyników badania PREEMPT.

3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie doniesień naukowych dla BTX przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed rozpoczęciem prac nad przeglądem systematycznym. Uwzględniono w nim kryteria

włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz metodykę przeprowadzania analizy i syntezy danych.

Przeszukanie w elektronicznych bazach informacji medycznej zostało przeprowadzone z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji oraz interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie stosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Nie zawężano również wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka (AST). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została zweryfikowana przez drugiego analityka (MMo). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks A).

3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- stron agencji regulatorowych i producentów leków.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
 - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
 - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*) i in.,
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO).

Ostatniego przeszukania głównych źródeł informacji medycznej dokonano 10 grudnia 2020 r. (Rozdz. Aneks A).

3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (MMo, JK). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (AST). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie II wynosił 100%.

3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, *Risk of Bias*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.0) [4]. Pozwala ona określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego. Ryzyko błędu systematycznego przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie, wysokie lub niejasne (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena wiarygodności metodologicznej całego badania uzależniona jest od wyników uzyskanych w poszczególnych domenach, przy czym najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [4].

W przypadku badań jednoramiennych, ocenę wiarygodności przeprowadzono za pomocą skali zaproponowanej przez brytyjską agencję HTA (NICE). Współczynnik wiarygodności we wspomnianej skali przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt. Najwyższą ocenę w zakresie wiarygodności przyznaje się: prospektywnym wielośrodkowym badaniom, z konsekwentnym doborem próby, w których jasno określano cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia, podano definicje punktów końcowych, sposób prezentacji wyników umożliwia jasne wnioskowanie, a ponadto autorzy badania przeprowadzili odpowiednie analizy w warstwach.

Oceny wiarygodności poszczególnych prac dokonało niezależnie dwóch analityków (MMo, JK), a w przypadku niezgodności rozbieżności wyjaśniano, dążąc do uzyskania konsensusu.

Niezależnie od oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano także pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia do/z badania,
- charakterystyki wyjściowej populacji (liczebność grup, płeć, wiek, obecność zaburzeń cytogenetycznych i wcześniejszych linii leczenia),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, droga podania, dodatkowe terapie),
- okresu obserwacji,
- ocenianych punktów końcowych,
- metodyki badania (rodzaj badania, utrata z badania, rodzaj analizy wyników, typ i podtyp badania zgodnie z wytycznymi AOTMiT, lokalizacja badania, sponsor).

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR II [5].

Formularze dla oceny wiarygodności badań pierwotnych i wtórnych zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. Aneks F).

3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych prowadziło niezależnie dwóch analityków (MMo, JK), według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. Aneks F.4). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez trzeciego analityka (DS). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków, rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (AST).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych (publikacji głównych), a następnie publikacji dodatkowych i abstraktów, o ile były w nich dostępne dodatkowe wyniki nieopublikowane w publikacjach głównych. W przypadku zidentyfikowania rozbieżności wyników z tego samego poziomu publikacji (np. pomiędzy abstraktami) w analizie uwzględniono dane z prac opublikowanych najwcześniej. Dane dotyczące długoterminowej skuteczności na podstawie faz przedłużonych badań RCT ekstrahowano wyłącznie na najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

3.6. Analiza statystyczna

Wyniki dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych – ryzyka względnego (RR, *relative risk*) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka, *risk difference*). W przypadku zmiennych ciągłych wyniki porównania przedstawiono w postaci średniej różnicy (MD, *mean difference*). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Wszystkie wartości parametrów względnych i bezwzględnych zostały oszacowane na potrzeby niniejszego

opracowania, chyba że w opisie wskazano inaczej. Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). W przypadku punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10, o ile były one podane w poszczególnych doniesieniach naukowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 365,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

4. Wyniki wyszukiwania badań



... Kryteria włączenia do analizy spełniły:

- **3 RCT dla porównania BTX + BSC vs PLC + BSC** (18 publikacji), w tym:
 - 2 badania (17 publikacji) z programu PREEMPT:
 - PREEMPT 1 (16 publikacji),
 - PREEMPT 2 (16 publikacji);
 - badanie NCT01833130 (1 publikacja);
- **4 RWD dla BTX** (7 publikacji): Aicua-Rapun 2016 (2 publikacje), Andreou 2018 (1 publikacja), Guerzoni 2017 (2 publikacje), Stark 2019 (2 publikacje);
- **6 opracowań wtórnych** (14 publikacji): Jabbari 2011 (1 publikacja), Jackson 2012 (2 publikacje), Shamlivan 2013 (1 publikacja), Bruloy 2019 (3 publikacje), Herd 2019 (6 publikacji), Shen 2020 (1 publikacja).

Badanie NCT01833130 zostało opublikowane wyłącznie w postaci raportu na stronie ClinicalTrials.gov. Z uwagi na fakt, iż jego głównym celem była ewaluacja nowego kwestionariusza dla jakości życia w migrenie oraz ze względu na obecność innych ograniczeń, takich jak mała liczebność próby, brak wyczerpujących charakterystyk wyjściowych pacjentów oraz brak informacji o analizie statystycznej wyników, postanowiono o zaprezentowaniu danych dla ww. badania wyłącznie w formie tabelarycznej w Aneksie (Rozdz. Aneks B, Aneks E).

W wyniku przeszukania systematycznego nie odnaleziono żadnych doniesień naukowych typu RWD w których porównano terapię BTX względem braku profilaktyki.

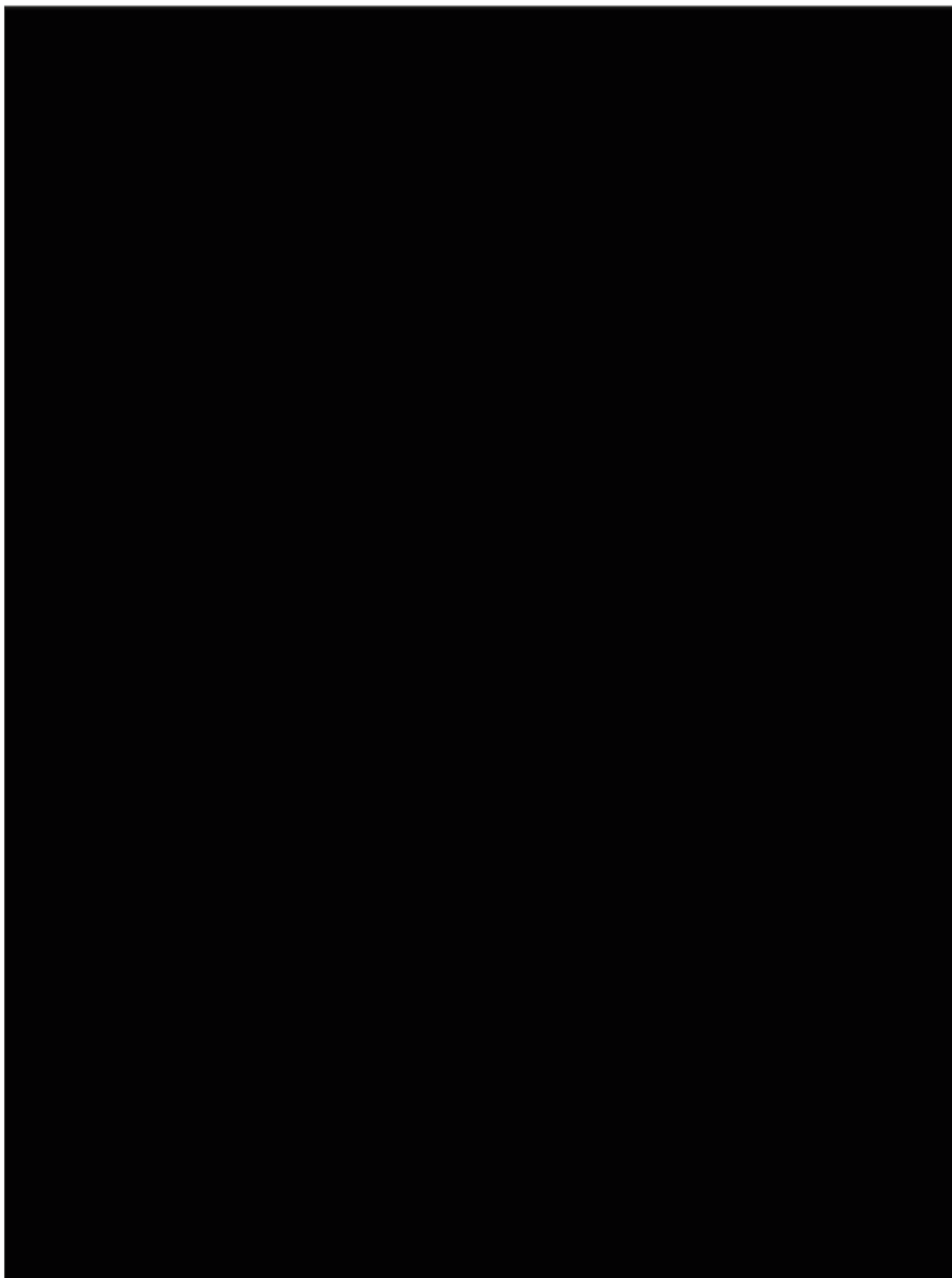
Poniżej zamieszczono zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej (Tabela 2) wraz z opisem procesu selekcji na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Badania wykluczone wraz z ich przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks C).

Tabela 2.
Badania włączone do analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Szczegóły	Ref.
RCT			
Program PREEMPT (PREEMPT 1, PREEMPT 2)	Aurora 2009	Abstrakt do badań PREEMPT 1 i 2	[6]
	Aurora 2010	Publikacja główna do badania PREEMPT 1	[7]
	Aurora 2011	Publikacja główna do badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2	[8]

Badanie	Publikacja	Szczegóły	Ref.
	Diener 2010	Publikacja główna do badania PREEMPT 2	[9]
	Diener 2020	Publ kacja dodatkowa do badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2	[10]
	Dodick 2010	Publikacja główna do badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2	[11]
	Dodick 2011	Abstrakt do badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2	[12]
	Lipton 2010	Abstrakt do badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2	[13]
	Lipton 2011	Publ kacja dodatkowa do badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2	[14]
	Lipton 2016	Publ kacja dodatkowa do badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2	[15]
	Matharu 2017	Publ kacja dodatkowa do badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2	[16]
	Silberstein 2010a	Abstrakt do badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2	[17]
	Silberstein 2010b	Abstrakt do badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2	[18]
	Silberstein 2020a	Abstrakt do badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2	[19]
	Silberstein 2020b	Abstrakt do badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2	[20]
	Silberstein 2020b	Abstrakt do badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2	[21]
		Materiały dostarczone przez Zamawiającego	[22]
NCT01833130	NCT01833130	Raport CT.gov do badania NCT01833130	[23]
RWD			
Aicua-Rapun 2016	Aicua-Rapun 2016a	Publ kacja główna	[24]
	Aicua-Rapun 2016b	Abstrakt	[25]
Andreou 2018	Andreou 2018	Publ kacja główna	[26]
Guerzoni 2017	Guerzoni 2017	Publ kacja główna	[27]
	Guerzoni 2018	Korekta	[28]
Stark 2019	Stark 2019	Publ kacja główna	[29]
	Stark 2017	Abstrakt	[30]
Opracowania wtórne			
Jabbari 2011	Jabbari 2011	Przegląd systematyczny	[31]
Jackson 2012	Jackson 2012a	Przegląd systematyczny	[32]
	Jackson 2012b	Abstrakt do przeglądu systematycznego Jackson 2012	[33]
Shamliyan 2013	Shamliyan 2013	Przegląd systematyczny	[34]
Bruloy 2019	Bruloy 2019	Przegląd systematyczny	[35]
	Guyuron 2019	Komentarz do przeglądu systematycznego Bruloy 2019	[36]
	Teunis 2019	Komentarz do przeglądu systematycznego Bruloy 2019	[37]
Herd 2019	Herd 2018a	Abstrakt do przeglądu systematycznego Herd 2019	[38]
	Herd 2018b	Przegląd systematyczny	[39]
	Herd 2019	Przegląd systematyczny	[40]
	Puljak 2019	Komentarz do przeglądu systematycznego Herd 2019	[41]
	Savoy 2020	Komentarz do przeglądu systematycznego Herd 2019	[42]
	Sinclair 2017	Abstrakt do przeglądu systematycznego	[43]
Shen 2020	Shen 2020	Przegląd systematyczny	[44]

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



5. Charakterystyka badań klinicznych

5.1. Badania randomizowane (RCT)

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 2 badania rejestracyjne dla BTX w migrenie przewlekłej, prowadzone w ramach programu PREEMPT (PREEMPT 1 i PREEMPT 2) i opisane w 17 publikacjach.

Badania PREEMPT 1 i PREEMPT 2 zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne fazy III w układzie grup równoległych (podtyp IIA wg AOTMiT), których celem badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa BTX + BSC w porównaniu z PLC + BSC w populacji pacjentów z migreną przewlekłą. Randomizację w obydwu badaniach przeprowadzono centralnie, metodą blokową (n = 4), ze stratyfikacją ze względu na nadużywanie leków przeciwbólowych w momencie włączenia do badań (tak / nie). Kod alokacji pacjentów do grup został prawidłowo ukryty, a zaślepienie obejmowało pacjentów, lekarzy oraz osoby oceniające wyniki.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu PREEMPT 1 była zmiana częstości epizodów bólu głowy w okresie 28 dni względem wartości początkowej w 24. tyg. badania, natomiast w badaniu PREEMPT 2 zmiana liczby dni z bólem głowy w okresie 28 dni względem wartości początkowej w 24 tyg. (PREEMPT 2). W ramach drugorzędowych punktów końcowych w obydwu badaniach oceniono m.in. liczbę dni z migreną oraz liczbę epizodów migreny, liczbę dni z silnym/umiarkowanym bólem, zużycie leków przeciwbólowych, jakość życia mierzoną kwestionariuszami HIT-6 (*Headache Impact Test*) i MSQ (*Migraine-specific Quality of Life Questionnaire*) oraz bezpieczeństwo (nie podano rodzaju klasyfikacji). Występowanie bólu głowy, jego charakterystykę i czas trwania oraz stosowane leczenie przeciwbólowe były raportowane przez pacjentów codziennie za pomocą systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (IVRS, *interactive response system*). Wyniki opisujące skuteczność leczenia analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT, *intention-to-treat*), natomiast bezpieczeństwo – wśród pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę ocenianych interwencji (mITT, *modified ITT*). W badaniach testowano hipotezę *superiority*. Sponsorem badania była firma Allergan Inc.

W badaniach PREEMPT uwzględniono łącznie 1 384 osób chorujących na migrenę przewlekłą, z czego do grup otrzymujących BTX + BSC przydzielono 688 pacjentów, natomiast do grup PLC + BSC – 696 chorych. Populacja badań PREEMPT była szersza niż wnioskowana populacja, a główna różnica dotyczyła liczby uprzednio stosowanych linii leczenia profilaktycznego. Zgodnie z dostępnymi danymi, w badaniach PREEMPT ≥ 3 linie leczenia profilaktycznego otrzymało 35% z grup BTX + BSC oraz 36% z grup PLC + BSC. W badaniach nie podano szczegółowych informacji nt. rodzaju uprzedniego leczenia. Grupy BTX + BSC oraz PLC + BSC były porównywalne pod

względem średniego wieku pacjentów (41,1 vs 41,5 lat), odsetka kobiet (88% vs 85%), średniego czasu trwania migreny przewlekłej (ok. 19 lat w obydwu grupach) oraz średniej liczby dni z bólem głowy i migrenowym bólem głowy (20 vs 19 dni /na 28 dni). Odnotowano natomiast istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami BTX + BSC oraz PLC + BSC w odniesieniu do wyjściowej liczby epizodów bólu głowy (12,2 vs 13,0) oraz migreny (11,4 vs 12,2), a także łącznej liczby godzin z bólem głowy w okresie 28 dni (295,9 vs 281,2). Stosowanie innych terapii profilaktycznych w okresie 28 dni przed randomizacją oraz w trakcie trwania badań było niedopuszczalne. W badaniach PREEMPT ok. 2/3 pacjentów nadużywało leków przeciwbólowych (Tabela 3).

Badania PREEMPT składały się z 2 faz – podwójnie zaślepionej oraz fazy przedłużonej (Rysunek 2). W ramach fazy podwójnie zaślepionej pacjenci otrzymywali 2 dawki przypisanego leczenia (BTX lub PLC), pierwszą w dniu randomizacji, a kolejną po 12 tyg. BTX podawano domięśniowo, w łącznej dawce 155 U w 31 zdefiniowanych miejsc regionu głowy i szyi (*fixed-site protocol*). W zależności od decyzji lekarza, podejmowanej w oparciu o lokalizację i nasilenie typowego bólu oraz tkiwość mięśni, pacjenci mogli otrzymać do 40 dodatkowych jednostek BTX, podawanych w mięsień skroniowy, potyliczny i/lub czworoboczny (*follow-the-pain-strategy*). Maksymalna dawka BTX wynosiła 195 U, które aplikowano w 39 miejscach regionu głowy i szyi. Sposób dawkowania PLC był taki sam jak BTX. W ramach kointerwencji pacjenci mogli stosować leczenie przeciwbólowe. Okres obserwacji w fazach zaślepionych wynosił 24 tyg. W przedłużonych fazach badań mogli uczestniczyć wszyscy pacjenci, niezależnie od wcześniejszego przydziału do grup oraz odpowiedzi na leczenie. W trakcie trwania fazy przedłużonej wszyscy pacjenci otrzymywali nie więcej niż 3 cykle BTX w dawkowaniu takim samym jak w fazach podwójnie zaślepionych. Okres obserwacji dla faz przedłużonych wynosił 32 tyg. (łącznie 56 tyg.). Szczegółowy schemat badań PREEMPT przedstawia rysunek poniżej (Rysunek 2).

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu PREEMPT 2 oceniono jako niskie, natomiast w badaniu PREEMPT 1 zidentyfikowano pewne zastrzeżenia w domenie randomizacji, wynikające z występowaniu istotnych różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami (Tabela 4).

Tabela 3.
Podsumowanie charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach PREEMPT

Cecha	PREEMPT 1		PREEMP 2		PREEMPT 1 i 2	
	BTX+BSC	PLC+BSC	BTX+BSC	PLC+BSC	BTX+BSC	PLC+BSC
Liczebność	341	348	347	358	688	696
Średni wiek w latach	41,2	42,1	41,0	40,9	41,1	41,5
Kobiety	89%	86%	86%	85%	88%	85%
Średni czas trwania choroby w latach	20,3	20,6	18,5	17,6	19,4	19,0
Średnia liczba dni z bólem głowy	20,0	19,8	19,9	19,7	19,9	19,8
Średnia liczba dni z migreną	19,1	19,1	19,2	18,7	19,1	18,9
Średnia liczba epizodów bólu głowy w mies.	12,3 ^a	13,4 ^a	12,0	12,7	12,2 ^a	13,0 ^a
Średnia liczba epizodów migreny w mies.	11,5 ^a	12,7 ^a	bd	bd	11,4 ^a	12,2 ^a
Średnia łączna liczba godzin z bólem głowy w mies.	295,7 ^a	274,9 ^a	296,2	287,2	295,9 ^a	281,2 ^a

Cecha		PREEMPT 1		PREEMP 2		PREEMPT 1 i 2	
		BTX+BSC	PLC+BSC	BTX+BSC	PLC+BSC	BTX+BSC	PLC+BSC
Liczba uprzednio stosowanych terapii profilaktycznych	0	40%	36%	36%	34%	38%	35%
	1-2					27%	29%
	≥3	60%	64%	64%	66%	35%	36%
Rodzaj uprzednio stosowanych terapii profilaktycznych		bd					
Kontynuacja stosowania doustnych terapii profilaktycznych w trakcie leczenia BTX [%]		0%	0%	0%	0%	0%	0%
Nadużywanie leków przeciwbólowych		66%	70%	63%	63%	65%	66%

Miesiąc definiowany jako 28 dni (4 tyg.).

a) Stwierdzono istotne statystycznie różnice w charakterystykach wyjściowych pomiędzy BTX a PLC.

Tabela 4.
Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach PREEMPT podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Domena	Obszar	PREEMP T1	PREEMPT 2
1	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia	Niskie
2	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie	Niskie
3	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie	Niskie
4	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Niskie
5	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Niskie
Ogólne ryzyko błędu		Pewne zastrzeżenia	Niskie

Rysunek 2.
Schemat badań PREEMPT



5.2. Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD)

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono łącznie 4 badania (7 publikacji) dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BTX u pacjentów z migreną przewlekłą, leczonych uprzednio ≥ 3 liniami leczenia profilaktycznego: Aicua-Rapun 2016, Andreou 2018, Guerzoni 2017 i Stark 2019.

Wszystkie prace zaprojektowano jako badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w tym 3 serie przypadków typu pre-test/post-test – podtyp wg AOTMiT IVA (Aicua-Rapun 2016, Andreou 2018, Stark 2019) oraz 1 seria przypadków typu post-test – podtyp wg AOTMiT IVB badanie (Guerzoni 2017). Spośród zakwalifikowanych badań – jedno miało charakter prospektywny (Andreou 2018), natomiast pozostałe – retrospektywny. Włączone do analizy badania przeprowadzono na terenie Hiszpanii (Aicua-Rapun 2016), Wlk. Brytanii (Andreou 2018), Włoch (Guerzoni 2017) i Australii (Stark 2019), z czego 2 badania były wielośrodkowe (Aicua-Rapun 2016, Stark 2019). Zakwalifikowane badania cechowały się umiarkowaną wiarygodnością, oceniono je bowiem na 4–6 na 8 pkt wg skali NICE. Najczęstszymi powodami obniżenia oceny wiarygodności były: brak zachowania konsekwencji przy włączaniu pacjentów do badania, retrospektywny charakter obserwacji oraz brak analiz w podgrupach. Sponsorem wszystkich badań była firma Allergan (Tabela 5).

Liczebność we włączonych do analizy RWD wahała się w zakresie 90–211 pacjentów. Średni wiek pacjentów wynosił ok. 45 lat, a kobiety stanowiły 79–89%, w zależności od badania. Średni czas trwania choroby był krótszy niż w badaniach RCT i wynosił 3,6 lat w badaniu Aicua-Rapun 2016, 5,9 lat w badaniu Andreou 2018 i 14,5 lat w badaniu Stark 2019. Zakwalifikowane RWD przeprowadzono w populacji zbliżonej do populacji wnioskowanej, tj. u pacjentów z migreną przewlekłą po niepowodzeniu ≥ 3 linii leczenia profilaktycznego, przy czym w większości badań nie podano informacji nt. rodzaju poprzedniego leczenia profilaktycznego. Wyjątkiem pod tym względem było badanie Stark 2019, w którym poprzednie leczenie topiramatem oraz amitryptyliną otrzymało po 72% pacjentów, natomiast kwasem walproinowym – 30%. U pacjentów w ramach profilaktyki stosowano również inne opcje terapeutyczne, obecnie niezalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, takie jak np. propranolol, pizotifen czy werapamil. W większości badań nie podano szczegółowych informacji nt. wyjściowej charakterystyki bólu, tj. liczby dni lub epizodów z bólem głowy oraz migrenowym bólem głowy. Wyjątek pod tym względem stanowiły badania Andreou 2018 oraz Stark 2019, przy czym w pierwszym z nich podano, że mediana liczby dni z bólem głowy i migreną w miesiącu wynosiła odpowiednio 24 i 13 dni, natomiast w drugim, że średnia liczba dni z bólem głowy i migreną w miesiącu wynosiła 25,2 oraz 15,3 dnia, odpowiednio. W zależności od badania, 46–100% pacjentów nadużywało leczenia przeciwbólowego.

W zakwalifikowanych pracach pacjenci otrzymywali BTX w schemacie dawkowania zgodnym z badaniem PREEMPT, tj. co 12 tyg. W badaniu Aicua-Rapun 2019 BTX w łącznej dawce 155 U otrzymało 63% pacjentów, natomiast u pozostałych zastosowano dawkę 195 U. Z kolei w badaniu Andreou 2018 49% pacjentom podawano BTX w łącznej dawce 155 U, natomiast u pozostałych

dawka nie przekraczała 185 U. W badaniu Guerzoni 2017 u wszystkich pacjentów zastosowano dawkę 155 U, przy czym w trakcie jednego cyklu u 9% pacjentów podwyższono dawkę do 195 U. Natomiast w badaniu Stark 2019 mediana dawki wynosiła 155 U, przy czym u pojedynczych pacjentów w pierwszym lub ostatnim cyklu leczenia stosowano dawki niższe (50 U) lub wyższe (200 U). W badaniach dopuszczano kontynuowanie doustnych terapii profilaktycznych wraz z BTX, z czego korzystało 38–93% chorych (w zależności od badania).

Tabela 5.
Podsumowanie informacji dotyczących metodyki badań obserwacyjnych

Badanie	Dawka BTX	Metodyka (podtyp wg AOTMiT)	Lokalizacja	OL/OB	NICE	Sponsor
Aicua-Rapun 2016	155–195 U	W, R, O (IVA)	Hiszpania	5–13 cykli	4/8	Allergan Inc.
Andreou 2018	155–185 U	J, P, O (IVA)	Wlk. Brytania	2 – ≥13 cykli	6/8	Allergan
Guerzoni 2017	155 U ^a	J, R, O (IVB)	Włochy	7–13 cykli	4/8	Allergan SpA-Italy
Strak 2019	155 U ^b	W, R, O (IVA)	Australia	2–11 cykli	5/8	Allergan plc

J – badanie jednoosłrodkowe; O – badanie obserwacyjne; OB/OL – okres leczenia/obserwacji; P – badanie prospektywne; R – badanie retrospektywne; W – badanie wieloosłrodkowe

a) U 9% pacjentów w jednym z cykli leczenia zastosowano dawkę 195 U.

b) Mediana dawki. U pojedynczych pacjentów w pierwszym i ostatnim cyklu zastosowano niższe lub wyższe dawki (zakres: 50–200U; 50–205 U).

Tabela 6.
Podsumowanie charakterystyki wyjściowej pacjentów z badań obserwacyjnych

Cecha	Aicua-Rapun 2016	Andreou 2018	Guerzoni 2017	Stark 2019
Liczebność	115	200	90	211
Średni wiek w latach	45,3	46,0	45,2	44,6
Kobiety	85%	79%	84%	89%
Średni czas trwania choroby w latach	3,6	5,9	bd	14,5
Średnia liczba dni z bólem głowy	bd	24*	bd	25,2
Średnia liczba dni z migreną	bd	13*	bd	15,3
Średnia liczba epizodów bólu głowy w mies.	bd	bd	bd	bd
Średnia liczba epizodów migreny w mies.	bd	bd	bd	bd
Średnia łączna liczba godzin z bólem głowy w mies.	bd	bd	bd	bd
Liczba uprzednio stosowanych terapii profilaktycznych	≥3	100%	100%	100%
Rodzaj uprzednio stosowanych terapii profilaktycznych	Topiramata	bd	bd	72%
	Kwas walproinowy	bd	bd	30%
	Amitryptylina	bd	bd	72%
	Inne	bd	bd	bd ^a
Kontynuacja stosowania doustnych terapii profilaktycznych w trakcie leczenia BTX [%]	93%	bd	38%	66%
Nadużywanie leków przeciwbólowych	80%	46%	100%	61%

*Mediana.

a) Inne stosowane przez pacjentów leki profilaktyczne obejmowały: propranolol (68%), pizotifen (58%), werapamil (20%), kandesartan (12%), cyproheptadynę (9%), metysergid (7%), pregabalinę (6%).

6. Wyniki analizy klinicznej w badaniach RCT

6.1. Ból głowy

Populacja ogólna

W populacji ogólnej badań PREEMPT odnotowano istotną statystycznie przewagę BTX + BSC nad PLC + BSC po 2. cyklach leczenia w odniesieniu do zmniejszenia liczby dni z bólem głowy, liczby epizodów bólu głowy, dni z migreną, liczby epizodów migreny, dni z umiarkowanym lub ciężkim bólem głowy, dni z ciężkim bólem głowy oraz łącznej liczby godzin z bólem głowy względem wartości początkowej (Tabela 7).

Ponadto badaniach PREEMPT, w ramieniu BTX + BSC obserwowano istotnie statystyczne wyższy odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ względem wartości początkowej w porównaniu z PLC + BSC. Pacjenci z grupy BTX + BSC w porównaniu z PLC + BSC istotnie statystycznie częściej uzyskiwali również zmniejszenie o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej liczby dni z umiarkowanym lub silnym bólem głowy oraz łącznej liczby godzin z bólem głowy. U pacjentów leczonych BTX + BSC w porównaniu z PLC + BSC istotnie statystycznie częściej dochodziło również do transformacji migreny przewlekłej w epizodyczną, a także istotnie statystycznie rzadziej klasyfikowali oni swój przeciętny ból głowy jako ciężki (Tabela 8).

Tabela 7.
Porównanie BTX + BSC względem PLC + BSC w odniesieniu do bólów głowy – dane ciągłe

Badanie	BTX+BSC		PLC+BSC		BTX+BSC vs PLC+BSC	p ^a
	N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	MD [95% CI] ^a	
Zmiana liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej [dni]						
PREEMPT 1	341	-7,8 [bd]	338	-6,4 [bd]	-1,4 [-2,40; -0,40]	0,006
PREEMPT 2 ^b	347	-9,0 (bd)	358	-6,7 [bd]	-2,3 [-3,25; -1,31]	<0,001
PREEMPT 1 i 2	688	-8,4 [-8,90; -7,92]	696	-6,6 [-7,07; -6,08]	-1,8 [-2,52; -1,13]	<0,001
Zmiana liczby epizodów bólu głowy względem wartości początkowej [epizody]						
PREEMPT 1 ^b	341	-5,2 [bd]	338	-5,3 [bd]	0,1 [-1,12; 0,39]	0,344
PREEMPT 2	347	-5,3 [bd]	358	-4,6 [bd]	-0,7 [-1,65; -0,33]	0,003
PREEMPT 1 i 2	688	-5,2 [-5,61; -4,84]	696	-4,9 [-5,32; -4,53]	-0,3 [-1,17; -0,17]	0,009
Zmiana liczby dni z migreną względem wartości początkowej [dni]						
PREEMPT 1	341	-7,6 [bd]	338	-6,1 [bd]	-1,5 [-2,60; -0,59]	0,002
PREEMPT 2	347	-8,7 [bd]	358	-6,3 [bd]	-2,4 [-3,31; -1,36]	<0,001
PREEMPT 1 i 2	688	-8,2 [-8,69; -7,70]	696	-6,2 [-6,69; -5,68]	-2,0 [-2,67; -1,27]	<0,001
Zmiana liczby epizodów migreny względem wartości początkowej [epizody]						
PREEMPT 1	341	-4,8 [bd]	338	-4,9 [bd]	0,1 [-1,21; 0,26]	0,206
PREEMPT 2	347	bd	358	bd	bd	bd

Badanie	BTX+BSC		PLC+BSC		BTX+BSC vs PLC+BSC	p ^a
	N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	MD [95% CI] ^a	
PREEMPT 1 i 2	688	-4,9 [-5,25; -4,50]	696	-4,5 [-4,90; -4,12]	-0,4 [-1,20; -0,23]	0,004
Zmiana liczby dni z umiarkowanym/ciężkim bólem głowy względem wartości początkowej [dni]						
PREEMPT 1	341	-7,2 [bd]	338	-5,8 [bd]	-1,4 [-2,41; -0,46]	0,004
PREEMPT 2	347	-8,3 [bd]	358	-5,8 [bd]	-2,5 [-3,37; -1,48]	<0,001
PREEMPT 1 i 2	688	-7,7 [-8,22; -7,27]	696	-5,8 [-6,28; -5,30]	-1,9 [-2,62; -1,26]	<0,001
Zmiana liczby dni z ciężkim bólem głowy względem wartości początkowej [dni]						
PREEMPT 1	341	bd	338	bd	bd	bd
PREEMPT 2	347	bd	358	bd	bd	bd
PREEMPT 1 i 2	688	-4,5 [bd]	696	-3,0 [bd]	-1,5 [bd]^c	<0,001
Zmiana łącznej liczby godzin bólu głowy podczas dni z bólem głowy względem wartości początkowej [godziny]						
PREEMPT 1	341	-106,7 [bd]	338	-70,4 [bd]	-36,3 [-51,06; -10,49]	0,003
PREEMPT 2	347	-132,4 [bd]	358	-90,0 [bd]	-42,4 [-58,23; -21,05]	<0,001
PREEMPT 1 i 2	688	-119,7 [-129,58; -10,76]	696	-80,5 [-90,56; -70,42]	-39,2 [-48,40; -21,04]	<0,001

OKRES OBSERWACJI: 2 cykle leczenia (24 tyg.); średnia dla ostatnich 4 tyg. (21–24 tyg.)

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Pierwszorzędowy punkt końcowy badania.

c) Obliczenia własne.

Tabela 8.

Porównanie BTX + BSC względem PLC + BSC w odniesieniu do bólów głowy – dane dychotomiczne

Badanie	BTX+BSC	PLC+BSC	BTX+BSC vs PLC+BSC		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o ≥30% względem wartości początkowej^b					
PREEMPT 1 i 2^c	494/688 (72)	435/696 (63)	1,15 [1,07; 1,24]	NNT = 11 [8; 23]	bd
PREEMPT 1 i 2^{cd}	392/607 (64)	342/629 (54)	1,19 [1,08; 1,30]	NNT = 10 [7; 21]	bd
Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o ≥50% względem wartości początkowej					
PREEMPT 1 i 2^c	324/688 (47)	244/696 (35)	1,34 [1,18; 1,53]	NNT = 9 [6; 15]	<0,001
PREEMPT 1 i 2^{cd}	286/607 (47)	222/629 (35)	1,33 [1,17; 1,53]	NNT = 9 [6; 16]	bd
Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o ≥75% względem wartości początkowej					
PREEMPT 1 i 2^c	157/688 (23)	108/696 (16)	1,47 [1,18; 1,83]	NNT = 14 [9; 32]	0,002
Transformacja migreny przewlekłej w epizodyczną (<15 dni z bólem głowy)^e					
PREEMPT 1 i 2^c	363/688 (53)	322/696 (46)	1,14 [1,02; 1,27]	NNT = 16 [9; 81]	0,001
Zmniejszenie liczby dni z migreną o ≥50% względem wartości początkowej					
PREEMPT 1 i 2^c	332/688 (48)	253/696 (36)	1,33 [1,17; 1,50]	NNT = 9 [6; 15]	<0,001
Zmniejszenie liczby dni z umiarkowanym lub ciężkim bólem głowy o ≥50% względem wartości początkowej					
PREEMPT 1 i 2^c	340/688 (49)	261/696 (38)	1,32 [1,17; 1,49]	NNT = 9 [6; 15]	<0,001
Zmniejszenie łącznej liczby godzin z bólem głowy o ≥50% względem wartości początkowej					
PREEMPT 1 i 2^c	346/688 (50)	271/696 (39)	1,29 [1,15; 1,45]	NNT = 9 [7; 17]	<0,001
Zmniejszenie liczby epizodów bólu głowy o ≥50% względem wartości początkowej					
PREEMPT 1 i 2^c	334/688 (49)	300/696 (43)	1,13 [1,004; 1,26]	NNT = 19 [10; 499]	0,065
Zmniejszenie liczby epizodów migreny o ≥50% względem wartości początkowej					
PREEMPT 1 i 2^c	331/688 (48)	302/696 (43)	1,11 [0,99; 1,24]	0,05 [-0,01; 0,10]	0,119
Przeciętny ból głowy klasyfikowany jako ciężki					
PREEMPT 1 i 2^c	24/688 (3)	53/696 (8)	0,46 [0,29; 0,73]	NNT = 25 [16; 58]	0,004

OKRES OBSERWACJI: 2 cykle leczenia (24 tyg.); dane dla ostatnich 4 tyg. (21–24 tyg.)

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

- b) Dane obliczone na podstawie informacji dotyczących odsetka pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby z bólem głowy o <30%.
- c) W dostępnych publikacjach nie przedstawiono odrębnych wyników dla badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2.
- d) Wynik dla populacji pomniejszonej o pacjentów przedwcześnie przerywających leczenie.
- e) Dane w przeliczeniu na populację ITT. W publikacji źródłowej zaprezentowano wartości dla BTX: 363/539 (67%) a dla PLC: 322/555 (58%).

Wyniki w podgrupach

Wyniki uzyskane w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu ≥ 3 linii leczenia są spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej. Po 2 cyklach leczenia w grupie otrzymującej BTX + BSC w porównaniu z grupą PLC + BSC odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej, [redacted] (Tabela 9, Tabela 10).

Tabela 9.
Porównanie BTX + BSC względem PLC + BSC w odniesieniu do bólów głowy w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu ≥ 3 linii leczenia profilaktycznego – dane ciągłe

Badanie	BTX+BSC		PLC+BSC		BTX+BSC vs PLC+BTX	p ^a
	N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	MD [95% CI] ^a	
Zmiana liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej [dni]						
PREEMPT 1 i 2	231	-7,4 [bd]	248	-4,7 [bd]	-2,7 [bd]	<0,01

OKRES OBSERWACJI: 2 cykle leczenia (24 tyg.); dane dla ostatnich 4 tyg. (21–24 tyg.)

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

[redacted]

Badanie	BTX+BSC		PLC+BSC		BTX+BSC vs PLC+BTX	p ^a
	N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	MD [95% CI] ^a	
Zmiana liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej [dni]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

6.2. Doraźne leczenie przeciwbólowe

W populacji ogólnej badań PREEMPT odnotowano istotną statystycznie przewagę BTX + BSC nad PLC + BSC w odniesieniu do zmniejszenia względem wartości początkowej liczby dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych oraz częstości przyjmowania tryptanów (Tabela 11).

Tabela 11.
Porównanie BTX + BSC względem PLC + BSC w odniesieniu do zużycia leków przeciwbólowych

Badanie	BTX+BSC		PLC+BSC		BTX+BSC vs PLC+BSC	p ^a
	N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	MD [95% CI] ^a	
Zmiana częstości przyjmowania leków przeciwbólowych względem wartości początkowej [liczba pojedynczych dawek]						
PREEMPT 1	341	-10,3 [bd]	338	-10,4 [bd]	0,1 [-2,99; 2,29]	0,795
PREEMPT 2	347	-9,9 [bd]	358	-8,4 [bd]	-1,5 [-3,77; 0,49]	0,132
PREEMPT 1 i 2	688	-10,1 [-11,37; -8,81]	696	-9,4 [-10,62; -8,13]	-0,7 [-2,68; 0,69]	0,247
Zmiana częstości przyjmowania tryptanów względem wartości początkowej [liczba pojedynczych dawek]						
PREEMPT 1	341	-3,3 [bd]	338	-2,5 [bd]	-0,8 [-1,69; -0,13]	0,023
PREEMPT 2	347	-3,0 [bd]	358	-1,7 [bd]	-1,3 [-2,24; -0,6]	<0,001
PREEMPT 1 i 2	688	-3,2 [-3,63; -2,71]	696	-2,1 [-2,57; -1,58]	-1,1 [-1,74; -0,61]	<0,001
Zmiana liczby dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych względem wartości początkowej [dni]						
PREEMPT 1 i 2 ^b	688	-6,1 [-6,58; -5,54]	696	-5,3 [-5,77; -4,75]	-0,8 [-1,53; -0,15]	0,016

OKRES OBSERWACJI: 2 cykle leczenia (24 tyg.); średnia dla ostatnich 4 tyg. (21–24 tyg.)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) W dostępnych publikacjach nie przedstawiono odrębnych wyników dla badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2.

6.3. Jakość życia

W populacji ogólnej badań PREEMPT obserwowano istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszami HIT-6 i MSQ w grupie BTX + BSC w porównaniu z PLC + BSC (Tabela 12). Co istotne, przewagę BTX + BSC nad PLC + BSC odnotowano dla każdego z pytań obydwu kwestionariuszy (Tabela 13, Tabela 14). Pacjenci leczeni BTX + BSC istotnie statystycznie rzadziej raportowali ciężkie upośledzenie jakości życia (HIT-6: ≥ 60 pkt) niż chorzy z grupy PLC + BSC. Ponadto u pacjentów z grupy BTX + BSC w porównaniu z PLC + BSC istotnie częściej dochodziło do istotnej klinicznej poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem HIT-6 oraz poprawy aktywności społecznej i związanej z pracą mierzonej kwestionariuszem MSQ, a także do istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu o co najmniej jeden stopień (Tabela 15).

Tabela 12.
Porównanie BTX + BSC względem PLC + BSC w odniesieniu do jakości życia – dane ciągłe

Badanie	BTX+BSC		PLC+BSC		BTX+BSC vs PLC+BSC	p ^a
	N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	MD [95% CI] ^a	
Zmiana wyniku kwestionariusza HIT-6 względem wartości początkowej [pkt]						
PREEMPT 1	341	-4,7 [bd]	338	-2,4 [bd]	-2,3 [-3,25; -1,31]	<0,001
PREEMPT 2	347	-4,9 [bd]	358	-2,4 [bd]	-2,5 [-3,54; -1,55]	<0,001
PREEMPT 1 i 2 ^b	688	-4,8 [-5,34; -4,29]	696	-2,4 [-2,85; -1,95]	-2,4 [-3,11; -1,72]^c	<0,001
Zmiana wyniku w domenie EF kwestionariusza MSQ względem wartości początkowej [pkt]						
PREEMPT 1 i 2 ^b	688	17,9 [20,09; 15,79]	696	9,5 [11,43; 7,53]	8,4 [11,37; 5,56]	<0,001
Zmiana wyniku w domenie RP kwestionariusza MSQ względem wartości początkowej [pkt]						
PREEMPT 1 i 2 ^b	688	13,1 [14,83; 11,37]	696	6,4 [7,98; 4,85]	6,7 [9,01; 4,35]	<0,001
Zmiana wyniku w domenie RR kwestionariusza MSQ względem wartości początkowej [pkt]						
PREEMPT 1 i 2 ^b	688	17,0 [18,74; 15,21]	696	8,6 [10,18; 7,00]	8,4 [10,76; 6,01]	<0,001

OKRES OBSERWACJI: 2 cykle leczenia (24 tyg.)

HIT-6 – Headache Impact Test-6 – wynik w zakresie 36 (brak wpływu) do 78 (najgorszy wpływ)

MSQ – *Migraine Specific Questionnaire* – wynik w zakresie 0 (brak objawów) do 100 (objawy występują cały czas)

EF – codzienne funkcjonowanie (*emotional function*); RP – pełnienie ról społecznych (*role preventive*); RR – aktywność społeczna i związana z pracą (*role restrictive*)

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) W dostępnych publikacjach nie przedstawiono odrębnych wyników dla badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2.

c) Minimalna istotna różnica między grupami wynosi $\geq 2,3$ pkt).

Tabela 13.

Porównanie BTX + BSC względem PLC + BSC w odniesieniu do poszczególnych pytań kwestionariusza HIT-6 w badaniach PREEMPT 1 i 2 (analiza zbiorcza)

Pytanie	BTX+BSC		PLC+BSC		BTX+BSC vs PLC+BSC	p ^a
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Nasilenie bólu	688	-0,6 (1,30)	696	-0,2 (1,12)	-0,40 [-0,53; -0,27]	<0,001
Ograniczenie codziennych aktywności	688	-0,6 (1,33)	696	-0,2 (1,11)	-0,40 [-0,53; -0,27]	<0,001
Chęć położenia się w trakcie bólu	688	-0,7 (1,54)	696	-0,4 (1,35)	-0,30 [-0,45; -0,15]	<0,001
Zmęczenie	688	-0,9 (1,53)	696	-0,4 (1,39)	-0,50 [-0,65; -0,35]	<0,001
Drażliwość z powodu bólu głowy	688	-1,2 (1,92)	696	-0,6 (1,64)	-0,60 [-0,79; -0,41]	<0,001
Brak możliwości koncentracji	688	-1,0 (1,54)	696	-0,4 (1,33)	-0,60 [-0,75; -0,45]	<0,001

OKRES OBSERWACJI: 2 cykle leczenia (24 tyg.)

Dane raportowane w postaci zmiany względem wartości początkowej.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 14.

Porównanie BTX + BSC względem PLC + BSC w odniesieniu dla poszczególnych pytań kwestionariusza MSQ w badaniach PREEMPT 1 i 2 (analiza zbiorcza)

Domena/pytanie	BTX+BSC		PLC+BSC		BTX+BSC vs PLC+BSC	p ^a
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Domena RR						
Rodzina	688	-0,9 (1,24)	696	-0,4 (1,18)	-0,50 [-0,63; -0,37]	<0,001
Czas wolny	688	-0,9 (1,29)	696	-0,5 (1,17)	-0,40 [-0,53; -0,27]	<0,001
Aktywność	688	-0,8 (1,21)	696	-0,4 (1,16)	-0,40 [-0,52; -0,28]	<0,001
Praca	688	-0,9 (1,29)	696	-0,4 (1,21)	-0,50 [-0,63; -0,37]	<0,001
Koncentracja	688	-0,8 (1,26)	696	-0,4 (1,22)	-0,40 [-0,53; -0,27]	<0,001
Zmęczenie	688	-0,7 (1,36)	696	-0,3 (1,27)	-0,40 [-0,54; -0,26]	<0,001
Energia	688	-0,9 (1,37)	696	-0,5 (1,25)	-0,40 [-0,54; -0,26]	<0,001
Domena RP						
Odwolanie aktywności	688	-0,6 (1,24)	696	-0,4 (1,15)	-0,20 [-0,33; -0,07]	<0,001
Pomoc w aktywnościach	688	-0,6 (1,31)	696	-0,2 (1,20)	-0,40 [-0,53; -0,27]	<0,001
Zaprzestanie aktywności	688	-0,7 (1,32)	696	-0,3 (1,17)	-0,40 [-0,53; -0,27]	<0,001
Wydarzenia społeczne	688	-0,7 (1,35)	696	-0,4 (1,27)	-0,30 [-0,44; -0,16]	<0,001
Domena EF						
Frustracja	688	-1,1 (1,63)	696	-0,6 (1,45)	-0,50 [-0,66; -0,34]	<0,001
Obciążenie	688	-0,8 (1,50)	696	-0,4 (1,41)	-0,40 [-0,55; -0,25]	<0,001
Niepokój	688	-0,8 (1,56)	696	-0,4 (1,49)	-0,40 [-0,56; -0,24]	<0,001

OKRES OBSERWACJI: 2 cykle leczenia (24 tyg.)

EF – codzienne funkcjonowanie (*emotional function*); RP – pełnienie ról społecznych (*role preventive*); RR – aktywność społeczna i związana z pracą (*role restrictive*)

Dane raportowane w postaci zmiany względem wartości początkowej.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 15.

Porównanie BTX + BSC względem PLC + BSC w odniesieniu do jakości życia – dane dychotomiczne

Badanie	BTX+BSC	PL+BSC	BTX+BSV vs PLC+BSC		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Ciężkie upośledzenie jakości życia z powodu migreny (HIT-6: ≥ 60 pkt)					
PREEMPT 1	235/341 (69)	270/338 (80)	0,86 [0,79; 0,94]	NNT = 10 [6; 23]	0,001

Badanie	BTX+BSC	PL+BSC	BTX+BSV vs PLC+BSC		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
PREEMPT 2	230/347 (66)	274/358 (77)	0,87 [0,79; 0,95]	NNT = 10 [6; 28]	0,003
PREEMPT 1 i 2^b	465/688 (68)	544/696 (78)	0,86 [0,81; 0,92]	NNT = 10 [7; 17]	<0,001
Istotna klinicznie poprawa wyników kwestionariusza HIT-6 (≥5 pkt) względem wartości początkowej					
PREEMPT 1 i 2^b	281/688 (41)	176/696 (25)	1,62 [1,38; 1,89]	NNT = 7 [5; 10]	<0,001
Istotna klinicznie poprawa wyników w domenie RR kwestionariusza MSQ (≥10,9 pkt) względem wartości początkowej					
PREEMPT 1 i 2^b	406/688 (59)	280/696 (40)	1,47 [1,31; 1,64]	NNT = 6 [5; 8]	<0,001
Istotna klinicznie poprawa wyników kwestionariusza ADHS (≥1 pkt) względem wartości początkowej					
PREEMPT 1 i 2^b	244/688 (35)	156/696 (22)	1,58 [1,33; 1,88]	NNT = 8 [6; 13]	<0,001

ADHS – przeciętne nasilenie bólu głowy (*average daily headache severity*)

OKRES OBSERWACJI: 2 cykle leczenia (24 tyg.)

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) W dostępnych publikacjach nie przedstawiono odrębnych wyników dla badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2.

6.4. Bezpieczeństwo

W badaniach PREEMPT częstość AE ogółem, SAE ogółem, AE związanych z leczeniem była istotnie statystycznie wyższa u pacjentów leczonych BTX + BSC niż PLC + BSC. W grupie BTX + BSC istotnie częściej dochodziło także do zaprzestania leczenia z powodu wystąpienia AE. Należy jednak zauważyć, iż większość raportowanych przez pacjentów AE miała charakter przejściowy i łagodny. U żadnego pacjenta nie doszło do zgonu, SAE związane z leczeniem wystąpiło tylko u 1 pacjenta z grupy BTX + BSC, natomiast zaprzestanie leczenia z powodu AE dotyczyło 4% chorych (Tabela 16). W odniesieniu do zdarzeń związanych z leczeniem, w grupie leczonej BTX + BSC w porównaniu z PLC + BSC istotnie statystycznie częściej raportowano ból mięśni, mięśniowo-szkieletowy i szyi, opadnięcie powieki, osłabienie mięśni, sztywność mięśniową i mięśniowo-szkieletową (Tabela 17).

Tabela 16.

Porównanie ogólnego profilu bezpieczeństwa BTX + BSC względem PLC + BSC

Badanie	BTX+BSC	PLC+BSC	BTX +BSC vs PLC+BSC		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
AE ogółem					
PREEMPT 1	203/340 (60)	156/334 (47)	1,28 [1,11; 1,48]	NNH = 7 [4; 18]	bd
PREEMPT 2	226/347 (65)	202/358 (56)	1,15 [1,02; 1,30]	NNH = 11 [6; 65]	bd
PREEMPT 1 i 2	429/687 (62)	358/692 (52)	1,21 [1,10; 1,32]	NNH = 9 [6; 18]	bd
SAE ogółem					
PREEMPT 1	18/340 (5)	8/334 (2)	2,21 [0,97; 5,01]	NNH = 34 [17; 11580]	bd
PREEMPT 2	15/347 (4)	8/358 (2)	1,93 [0,83; 4,50]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
PREEMPT 1 i 2	33/687 (5)	16/692 (2)	2,08 [1,15; 3,74]	NNH = 40 [22; 185]	bd
AE związane z leczeniem^a					
PREEMPT 1	86/340 (25)	39/334 (12)	2,17 [1,53; 3,06]	NNH = 7 [5; 12]	bd
PREEMPT 2	116/347 (33)	49/358 (14)	2,44 [1,81; 3,30]	NNH = 5 [3; 7]	bd
PREEMPT 1 i 2	202/687 (29)	88/692 (13)	2,31 [1,84; 2,90]	NNH = 5 [4; 8]	bd
SAE związane z leczeniem					
PREEMPT 1	0/340 (0)	0/334 (0)	nd	nd	bd

Badanie	BTX+BSC	PLC+BSC	BTX +BSC vs PLC+BSC		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
PREEMPT 2	1/347 (0)	0/348 (0)	3,01 [0,12; 73,60]	0,003 [-0,005; 0,011]	bd
PREEMPT 1 i 2	1/687 (0)	0/692 (0)	3,02 [0,12; 64,05]	0,001 [-0,003; 0,005]	bd
Zaprzestanie leczenia z powodu AE					
PREEMPT 1	14/340 (4)	3/334 (1)	4,58 [1,33; 15,81]	NNH = 31 [17; 113]	bd
PREEMPT 2	12/347 (3)	5/358 (1)	2,48 [0,88; 6,95]	0,02 [-0,002; 0,04]	bd
PREEMPT 1 i 2	26/687 (4)	8/692 (1)	3,27 [1,49; 7,18]	NNH = 38 [23; 100]	bd
Zgony					
PREEMPT 1	0/340 (0)	0/334 (0)	nd	nd	bd
PREEMPT 2	0/347 (0)	0/358 (0)	nd	nd	bd
PREEMPT 1 i 2	0/687 (0)	0/692 (0)	nd	nd	bd

OKRES OBSERWACJI: 2 cykle leczenia (24 tyg.)

a) Definiowane jako zdarzenia, które w opinii badacza mogły być spowodowane przez badany lek z uzasadnionym prawdopodobieństwem.

Tabela 17.

Porównanie szczegółowego profilu bezpieczeństwa BTX + BSC względem PLC + BSC

Punkt końcowy	BTX+BSC	PLC+BSC	BTX+BSC vs PLC+BSC		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Szczegółowe AE związane z leczeniem^a					
Ból głowy	20/687 (3)	11/692 (2)	1,83 [0,88; 3,79]	0,01 [-0,002; 0,03]	bd
Ból mięśni	18/687 (3)	2/692 (<1)	9,07 [2,11; 38,92]	NNH = 42 [27; 93]	bd
Ból mięśniowo-szkieletowy	15/687 (2)	5/692 (1)	3,02 [1,10; 8,27]	NNH = 68 [36; 502]	bd
Ból szyi	46/687 (7)	15/692 (2)	3,09 [1,74; 5,48]	NNH = 22 [14; 42]	bd
Ból w miejscu iniekcji	22/687 (3)	14/692 (2)	1,58 [0,82; 3,07]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Opadnięcie powieki	23/687 (3)	2/692 (<1)	11,58 [2,74; 48,94]	NNH = 32 [22; 60]	bd
Oslabienie mięśni	38/687 (6)	2/692 (<1)	19,14 [4,64; 79,02]	NNH = 19 [14; 26]	bd
Sztywność mięśniowo-szkieletowa	16/687 (2)	5/692 (1)	3,22 [1,19; 8,75]	NNH = 62 [34; 318]	bd
Sztywność mięśniowa	9/687 (1)	1/692 (<1)	9,07 [1,15; 71,36]	NNH = 85 [48; 371]	bd

OKRES OBSERWACJI: 2 cykle leczenia (24 tyg.)

Analiza zbiorcza dla badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2.

a) Definiowane jako zdarzenia, które w opinii badacza mogły być spowodowane przez badany lek z uzasadnionym prawdopodobieństwem.

7. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z przedłużonych badań RCT

Badania PREEMPT zostały zaprojektowane w taki sposób, aby wszyscy pacjenci po ukończeniu 24-tygodniowej fazy zaślepionej badań mogli kontynuować lub rozpocząć leczenie BTX, niezależnie od wcześniejszego przydziału do grupy oraz odpowiedzi na leczenie. Faza przedłużona badań PREEMPT trwała 32 tyg., a finalną ocenę skuteczności leczenia BTX + BSC przeprowadzono po 5. podaniach, w 56 tyg. trwania badań. Z uwagi na brak możliwości porównania BTX + BSC względem PLC + BSC na podstawie danych z faz przedłużonych, w poniższym rozdziale przedstawiono wyniki skuteczności wyłącznie dla ramienia pacjentów otrzymujących BTX + BSC w trakcie trwania obydwu faz badań. Przeprowadzona analiza wskazuje, iż zastosowanie większej liczby podań BTX prowadziło do pogłębienia odpowiedzi na leczenie, co obserwowane było jako numerycznie większa zmiana (poprawa) wszystkich ocenianych parametrów, tj. związanych z bólem, doraźnym leczeniem przeciwbólowym oraz jakością życia (Tabela 18, Tabela 19). Profil bezpieczeństwa w fazach przedłużonych badań PREEMPT był spójny z obserwowanym w fazie zaślepionej, a częstość nowych zdarzeń niepożądanych malała wraz z kolejnymi podaniami, co wskazuje na dobrą tolerancję terapii wśród pacjentów. Odsetek pacjentów zaprzestających leczenie z powodu wystąpienia AE po zastosowaniu dodatkowych 3 cykli leczenia wzrósł o zaledwie 2 pp. względem 2. pierwszych podań.

Tabela 18.
Skuteczność BTX na koniec fazy zaślepionej oraz przedłużonej w badaniach PREEMPT (analiza zbiorcza) – dane ciągłe

Punkt końcowy	24 tyg. (2 cykle BTX)	56 tyg. (5 cykli BTX)
	Średnia [95% CI]	Średnia [95% CI]
Ból^a		
Zmiana liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej [dni]	-8,4 [-8,90; -7,92]	-11,7 [-12,17; -11,20]
Zmiana liczby epizodów bólu głowy względem wartości początkowej [epizody]	-5,2 [-5,61; -4,84]	-7,4 [-7,79; -6,97]
Zmiana liczby dni z migreną względem wartości początkowej [dni]	-8,2 [-8,69; -7,70]	-11,2 [-11,71; -10,74]
Zmiana liczby epizodów migreny względem wartości początkowej [epizody]	-4,9 [-5,25; -4,50]	-6,8 [-7,21; -6,43]
Zmiana liczby dni z umiarkowanym/ciężkim bólem głowy względem wartości początkowej [dni]	-7,7 [-8,22; -7,27]	-10,7 [-11,18; -10,25]
Zmiana łącznej liczby godzin bólu głowy podczas dni z bólem głowy względem wartości początkowej [godziny]	-119,7 [-129,58; -10,76]	-169,1 [-179,30; -158,81]
Doraźne leczenie przeciwbólowe^a		
Zmiana częstości przyjmowania leków przeciwbólowych względem wartości początkowej [razy]	-10,1 [-11,37; -8,81]	-15,4 [-16,74; -14,05]
Zmiana częstości przyjmowania tryptanów względem wartości początkowej [razy]	-3,2 [-3,63; -2,71]	-4,2 [-4,69; -3,67]
Zmiana liczby dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych względem wartości początkowej [dni]	-6,1 [-6,58; -5,54]	-8,4 [-9,08; -7,79]

Punkt końcowy	24 tyg. (2 cykle BTX)	56 tyg. (5 cykli BTX)
	Średnia [95% CI]	Średnia [95% CI]
Jakość życia		
Zmiana wyniku kwestionariusza HIT-6 względem wartości początkowej [pkt]	-4,8 [-5,34; -4,29]	-7,7 [-8,24; -7,06]
Zmiana wyniku w domenie EF kwestionariusza MSQ względem wartości początkowej [pkt]	17,9 [20,09; 15,79]	25,0 [27,41; 22,60]
Zmiana wyniku w domenie RP kwestionariusza MSQ względem wartości początkowej [pkt]	13,1 [14,83; 11,37]	19,0 [21,06; 17,01]
Zmiana wyniku w domenie RR kwestionariusza MSQ względem wartości początkowej [pkt]	17,0 [18,74; 15,21]	25,2 [27,27; 23,08]

Kolorem zielonym oznaczono numeryczną poprawę punktu końcowego po 5. cyklach leczenia względem 2. cykli leczenia BTX.

Dane dla grupy pacjentów leczonych BTX przez cały okres trwania badania (N = 688).

a) Średnia dla ostatnich 4 tyg. (21–24 tyg. lub 53–56 tyg.).

Tabela 19.

Skuteczność BTX na koniec fazy zaślepionej oraz przedłużonej w badaniach PREEMPT (analiza zbiorcza) – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	24 tyg. (2 cykle BTX)	56 tyg. (5 cykli BTX)
	n/N (%)	n/N (%)
Ból^a		
Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej	324/688 (47)	473/688 (69)
Transformacja migreny przewlekłej w epizodyczną (<15 dni z bólem głowy) ^b	363/688 (53)	319/688 (46)
Zmniejszenie liczby dni z migreną o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej	332/688 (48)	466/688 (68)
Zmniejszenie liczby dni z umiarkowanym lub ciężkim bólem głowy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej	340/688 (49)	468/688 (68)
Zmniejszenie łącznej liczby godzin z bólem głowy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej	346/688 (50)	456/688 (66)
Zmniejszenie liczby epizodów bólu głowy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej	334/688 (49)	499/688 (73)
Zmniejszenie liczby epizodów migreny o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej	331/688 (48)	495/688 (72)
Jakość życia		
Ciężkie upośledzenie jakości życia z powodu migreny (HIT-6: ≥ 60 pkt)	465/688 (68)	348/688 (51)
Istotna klinicznie poprawa wyników kwestionariusza HIT-6 (≥ 5 pkt) względem wartości początkowej	281/688 (41)	406/688 (59)
Bezpieczeństwo		
Zaprzestanie leczenia z powodu AE	26/687 (4)	38/687 (6)

Kolorem zielonym oznaczono numeryczną poprawę punktu końcowego po 5. cyklach leczenia względem 2. cykli leczenia BTX, natomiast kolorem czerwonym – pogorszenie, szarym – brak możliwości wnioskowania.

Dane dla grupy pacjentów leczonych BTX przez cały okres trwania badania (N = 688).

a) Średnia dla ostatnich 4 tyg. (21–24 tyg. lub 53–56 tyg.).

b) Dane w przeliczeniu na populację ITT. W publikacji źródłowej zaprezentowano wartości dla BTX w 24 tyg.: 363/539 (67%) a w 52 tyg. 319/400 (80%). Oszacowane dla populacji ITT odsetki są niższe najpewniej ze względu na utratę z badania.

8. Wyniki skuteczności BTX w badaniach RWD

8.1. Ból głowy

W badaniach RWD obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie liczby dni z bólem głowy, migreną oraz ciężkim bólem głowy w miesiącu względem wartości początkowej, a także zwiększenia liczby dni wolnych od bólu głowy (Tabela 20). Odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 30\%$ wynosił 64%, natomiast o $\geq 50\%$ w zależności od okresu obserwacji i badania – 16–74%. Do transformacji migreny przewlekłej w epizodyczną dochodziło u 29–69% pacjentów (Tabela 21).

Tabela 20.
Skuteczność BTX w badaniach RWD w odniesieniu do zmniejszania bólu głowy – punkty ciągłe

Badanie	Liczba cykli	Pre-BTX		Post-BTX		Zmiana MD (SD) ^a	p ^a
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Liczba dni z bólem głowy w miesiącu							
Andreou 2018	2	200	24 (18–30)*	200	11,3 (6,3–18)*	bd	<0,025
Stark 2019	2	211	25,2 (5,3)	211	10,6 (bd)	-14,7 (8,4)	<0,001
	2-11			137	8,2 (bd)	-16,9 (9,0)	<0,001
Liczba dni z migreną w miesiącu							
Andreou 2018	2	200	13 (9–19)*	200	5,0 (1,3–9,4)*	bd	<0,025
Stark 2019	2	197	15,3 (7,9)	189	5,8 (bd)	-9,4 (7,6)	<0,001
	2-11			129	4,3 (bd)	-10,0 (8,4)	<0,001
Liczba dni z ciężkim bólem głowy w miesiącu							
Stark 2019	2	111	12,0 (bd)	121	3,8 (bd)	-8,2 (6,8) ^b	<0,001
	2-11			66	3,2 (bd)	-8,5 (8,4) ^c	<0,001
Liczba dni wolnych od bólu głowy w miesiącu							
Andreou 2018	2	200	0 (0–6)*	200	12,8 (0,6–20)*	bd	<0,025

*Mediana (IQR)

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Dane dla 105 pacjentów.

c) Dane dla 59 pacjentów.

Tabela 21.
Skuteczność BTX w badaniach RWD w odniesieniu do zmniejszania bólu głowy – punkty dychotomiczne

Badanie	Liczba cykli	n/N (%)
Transformacja migreny przewlekłej w epizodyczną		
Aicua-Rapun 2016	5–13	79/115 (69)
Andreou 2018	2	57/200 (29)
	2–9	68/200 (34)
Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 30\%$ względem wartości początkowej		
Andreou 2018	2	127/200 (64)

Badanie	Liczba cykli	n/N (%)
Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej		
Guerzoni 2017	1 rok	14/90 (16)
	2 lata	16/90 (18)
	3 lata	17/90 (19)
Stark 2019	2	156/211 (74)

8.2. Doraźne leczenie przeciwbólowe

W badaniach RWD po zastosowaniu BTX u pacjentów dochodziło również do zmniejszenia względem wartości początkowej liczby dni podczas, których stosowano leki przeciwbólowe oraz odsetka pacjentów stosujących leki przeciwbólowe (Tabela 22, Wykres 1). Ponadto u około 60% pacjentów dochodziło również do zaprzestania nadużywania leków przeciwbólowych (Tabela 23).

Tabela 22.
Skuteczność BTX w badaniach RWD w odniesieniu do zmniejszania liczby dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych

Badanie	Liczba cykli	Pre-BTX		Post-BTX		Zmiana	p ^a
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD (SD)	
Liczba dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych w mies.							
Aicua-Rapun 2016	5–13	115	19,1 (bd)	115	8,6 (bd)	-10,5 (bd)	bd
Andreou 2018	2	200	9 (2–16)*	200	5 (1–9,7)*	bd	<0,025
Stark 2019	2	183	19,2 (bd)	178	7,4 (bd)	-11,5 (7,6) ^{ab}	<0,001
	2-11			106	5,9 (bd)	-12,7 (8,1) ^{ac}	<0,001
Liczby dni ze stosowaniem tryptanów w mies.							
Aicua-Rapun 2016	5–13	115	18,0 (bd)	115	4,0 (bd)	-14,0 (bd)	bd

*Mediana (IQR)

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

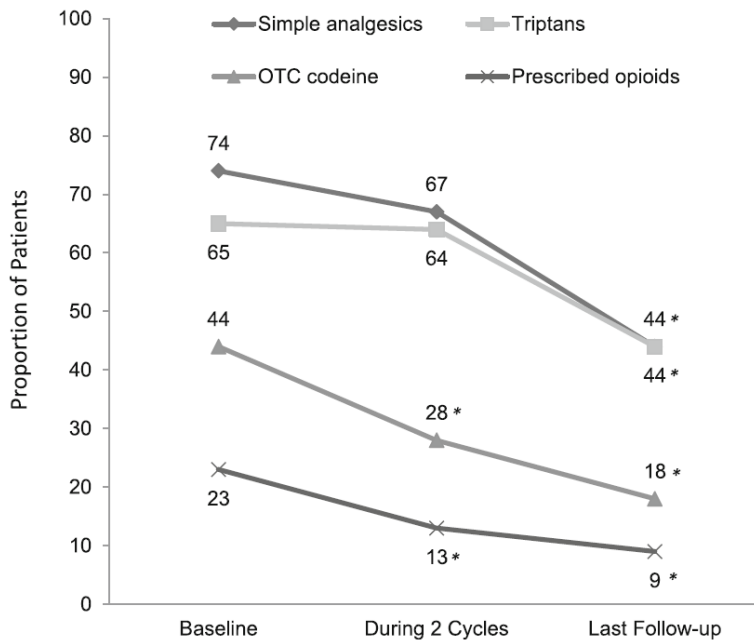
b) Dane dla 167 pacjentów.

c) Dane dla 103 pacjentów.

Tabela 23.
Skuteczność BTX w badaniach RWD w odniesieniu do zaprzestawania nadużywania leków przeciwbólowych

Punkt końcowy	Liczba cykli	n/N (%)
Zaprzestanie nadużywania leków przeciwbólowych		
Aicua-Rapun 2016	5–13	57/92 (62)
Andreou 2018	2	52/89 (58)

Wykres 1.
Zużycie leków przeciwbólowych w badaniu Stark 2019 przed i po zastosowaniu BTX



*p < 0,05

8.3. Jakość życia

Dane RWD wskazują na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów mierzonej kwestionariuszem HIT-6 względem wartości początkowej po zastosowaniu BTX (Tabela 24).

Tabela 24.
Skuteczność leczenia BTX w badaniach RWD w odniesieniu do jakości życia

Badanie	Liczba cykli	Pre-BTX		Post-BTX		Zmiana	p ^a
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD (SD) ^a	
HIT-6 [pkt]							
Andreou 2018	2	200	70 (65–72)*	200	64 (60–68)*	bd	<0,025
Stark 2019	2	100	68,2 (4,8)	81	56,4 (bd)	-11,7 (9,8) ^b	<0,001
	2-11		68,2 (4,8)	68	56,1 (bd)	-11,8 (12,2) ^c	<0,001

HIT-6 – *Headache Impact Test-6* – wynik w zakresie 36 (brak wpływu) do 78 (najgorszy wpływ) punktów.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Dane dla 80 pacjentów.

c) Dane dla 68 pacjentów.

8.4. Bezpieczeństwo

W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej odsetek pacjentów raportujących AE ogółem był stosunkowo niski (13%), a ponadto u żadnego pacjenta nie doszło do wystąpienia SAE ani do zaprzestania terapii z powodu AE. Zdarzenia miały charakter przejściowy i łagodny, najczęściej odnotowywano rumień w miejscu podania (8%) oraz opadnięcie powieki (7%) (Tabela 25).

Tabela 25.
Bezpieczeństwo BTX w badaniach RWD

Punkt końcowy	Badanie	Liczba cykli	n/N (%)
Bezpieczeństwo ogólne			
AE ogółem	Guerzoni 2017	do 13 cykli	12/90 (13)
SAE związane z leczeniem	Stark 2019	2-11 cykli	0/211 (0)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	Andreou 2018	do ≥ 13	0/127 (0)
	Guerzoni 2017	do 13 cykli	0/90 (0)
Szczegółowe AE			
Opadnięcie powieki	Andreou 2018	do ≥ 13	14/200 (7)
	Guerzoni 2017	do 13 cykli	1/90 (1)
Słabość lub ból szyi	Andreou 2018	do ≥ 13	2/200 (1)
Trudności z przelknięciem	Andreou 2018	do ≥ 13	1/200 (1)
Reakcja alergiczna	Andreou 2018	do ≥ 13	1/200 (1)
Epizod wazowagalny w trakcie iniekcji	Andreou 2018	do ≥ 13	1/200 (1)
Inne	Andreou 2018	do ≥ 13	8/200 (4)
Rumień	Guerzoni 2017	do 13 cykli	7/90 (8)
Obrzęk w miejscu iniekcji	Guerzoni 2017	do 13 cykli	3/90 (3)
Swędzenie w miejscu iniekcji	Guerzoni 2017	do 13 cykli	3/90 (3)
Oslabienie mięśni	Guerzoni 2017	do 13 cykli	4/90 (4) ^a
Ból głowy	Guerzoni 2017	do 13 cykli	1/90 (2) ^a
Ból szyi	Guerzoni 2017	do 13 cykli	1/90 (3)

a) Stwierdzono rozbieżności w raportowaniu AE pomiędzy tekstem publikacji a tabelami w badaniu Guerzoni 2017 (ból głowy: 2/90 lub 1/90, osłabienie mięśni (3/90 lub 4/90).

9. Zestawienie skuteczności BTX w RCT i RWD

Zestawienie wyników dla BTX pochodzących z badań RCT i RWD wskazuje, iż w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej skuteczność BTX może być nawet wyższa niż w badaniach klinicznych w odniesieniu do wybranych punktów końcowych (Tabela 26).

Tabela 26.
Porównanie skuteczności BTX w badaniach RCT i RWD (dane po 2. cyklach i najdłuższego dostępnego okresu obserwacji)

Populacja ogólna		≥3 leki profilaktyczne						
PREEMPT (N = 688)		PREEMPT (N = 231)	Stark 2019 (N = 211)	Andreou 2018 (N = 200)	Aicua-Rapun 2016 (N = 115)	Guerzoni 2017 (N = 90)		
BTX 2 cykle	BTX 5 cykli	BTX 2 cykle	BTX 2 cykle	BTX 2–11 cykli	BTX 2 cykle	BTX 2–9 cykli	BTX 5–13 cykli	BTX 3 lata
Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy w mies.								
-8,4	-11,7	-7,4	-14,7	-16,9	-	-	-	-
Zmiana średniej liczby dni z migreną w mies.								
-7,6	-11,2	-	-9,4	-10,0	-	-	-	-
Zmiana średniej liczby dni z ciężkim bólem głowy w mies.								
-4,5	-	-	-8,2	-8,5	-	-	-	-
Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o ≥30% [n/N (%)]								
494/688 (72)	-	122/231 (53)	-	-	127/200 (64)	-	-	-
Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o ≥50% [n/N (%)]								
324/688 (47)	473/688 (69)	85/231 (37)	156/211 (74)	-	-	-	-	17/90 (19%)
Transformacja migreny przewlekłej w epizodyczną [n/N (%)]								
363/688 (53)	319/688 (46)	-	-	-	57/200 (29)	68/200 (34)	78/115 (69)	-
Zmiana średniej liczby dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych w mies.								
-6,1	-	-	-11,5	-12,7	-	-	-10,5	-
Zmiana średniego wyniku HIT-6 [pkt]								
-4,8	-	-	-11,7	-11,8	-	-	-	-

Kolorem zielonym oznaczono numerycznie korzystniejszy wynik w RWD w porównaniu z wynikiem pochodzącym z badania PREEMPT ze zbliżonego okresu obserwacji.

10. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowej typu A. Celem przeszukania skorzystano ze stron internetowych następujących urzędów i agencji ds. leków:

- Polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA),
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA),
- Światowa Organizacja Zdrowia (WHO).

W ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa analizowano również ostrzeżenia i środki ostrożności znajdujące się w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych. Ostatniego przeszukania alertów dokonano w dniu 9 listopada 2020 r.

10.1. Alerty bezpieczeństwa

Na stronach agencji FDA, EMA i URPL nie zamieszczono żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowej typu A.

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 1991–2020 zgłoszono łącznie 51 208 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem toksyny botulinowej typu A (*ADR, Adverse Drug Reactions*). Trzy najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały: zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania, urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach oraz zaburzenia układu nerwowego (Tabela 27) [45].

Tabela 27.
Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 09.11.2020 r.)

Kategoria	Toksyna botulinowa typu A (1991-2020)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	187
Zaburzenia sercowe	606
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	45
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	587
Choroby endokrynologiczne	45
Choroby oczu	6302
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3872
Zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania	35233
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	51
Zaburzenia układu immunologicznego	827

Kategoria	Toksyna botulinowa typu A (1991-2020)
Zakażenia i zarażenia	1693
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	12558
Badania laboratoryjne	1032
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	380
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4160
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	152
Zaburzenia układu nerwowego	7850
Ciąża, połóg i okołoporodowe	203
Zaburzenia psychiczne	1484
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	735
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	113
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2518
Choroby skóry i tkanki podskórnej	4265
Procedury chemiczne i medyczne	260

10.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania preparatów zawarte w aktualnych ChPL przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla interwencji [46, 47]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Toksyna botulinowa typu A (Botox®)
<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko przedawkowania, nadmiernego osłabienia mięśni, rozprzestrzeniania się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania oraz powstawanie przeciwciał neutralizujących: należy stosować produkt zgodnie z zalecaną dawką oraz należy przestrzegać częstości podawania. • Ryzyko zgonu związanego z dysfagią, zapalenia płuc i (lub) osłabienia. • Ryzyko wystąpienia odmy: należy zachować szczególną ostrożność podczas wstrzykiwania produktu leczniczego w bezpośredniej bliskości płuc. • Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, w tym ryzyko zgonu związane ze wstrzykiwaniem produktu leczniczego w miejsca poza zarejestrowanym wskazaniem: bezpośrednio w gruczoły ślinowe, okolice ustno-językowo-gardłowe, w przełyk lub żołądek. • Ryzyko wystąpienia ciężkich i (lub) natychmiastowych reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, choroby posurowiczej, pokrzywki, obrzęku tkanek miękkich i duszności: należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i bezzwłocznie wdrożyć leczenie alternatywne. • Ryzyko wystąpienia miejscowego zakażenia, bólu, stanu zapalnego, parastezji, niedoczulicy, tkliwości uciskowej, obrzęku, rumienia i (lub) krwawienia w miejscu wstrzyknięcia. • Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, w tym ryzyko wystąpienia arytmii lub zawału mięśnia sercowego. • Ryzyko wystąpienia patologicznych zmian rogówki po wstrzyknięciu produktu do mięśnia okrężnego oka: należy dokładnie ocenić wrażliwość rogówki po podaniu produktu oraz unikać wstrzyknięć w dolną powiekę, a w przypadku uszkodzeń nabłonka rogówki należy podjąć intensywne leczenie obejmujące podanie kropli ochronnych, maści, miękkich soczewek terapeutycznych, przymknięcia oka opaską lub inne zabiegi. • Ryzyko wystąpienia nadmiernego osłabienia mięśni oraz ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych, w tym ciężkiej dysfagii i zaburzeń układu oddechowego u pacjentów z subklinicznymi lub klinicznymi objawami nieprawidłowości przewodzenia nerwowo-mięśniowego, jak <i>myasthenia gravis</i> lub zespół Lamberta-Eatona oraz u pacjentów z obwodowymi neuropatiami ruchowymi: należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego.

11. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł informacji naukowej odnaleziono 6 przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

Charakterystykę odnalezionych opracowań wtórnych wraz z wnioskami autorów przedstawiono poniżej (Tabela 29), natomiast szczegółową ocenę wiarygodności wg skali AMSTAR II zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. B.5).

Tabela 29.
Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych

Akronim	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu / ograniczenia przeglądu	AMSTAR II
Shen 2020	Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu oceny skuteczności BTX w profilaktyce migreny	Populacja: Dorośli pacjenci z migreną Metodyka: RCT, opublikowane w języku angielskim Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, The Cochrane Library Data ostatniego przeszukania: 6 lipca 2019 r. Analiza danych: Jakościowa i ilościowa	<ul style="list-style-type: none"> • BTX • PLC 	<p>Liczba uwzględnionych badań (liczba pacjentów): 18 (4031)*</p> <p>Wyniki przeglądu: Wyniki przeprowadzonej meta-analizy wskazują, że profilaktyka z wykorzystaniem BTX poprawia stan pacjentów z przewlekłą migreną po 16 tyg. terapii. Korzyści ze stosowania BTX nie odnotowano u pacjentów z migreną epizodyczną.</p> <hr/> <p>Ograniczenia przeglądu: -</p>	Krytycznie niska
Bruloy 2019	Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu oceny skuteczności BTX w zmniejszaniu częstości bólów migrenowych	Populacja: Pacjenci z migreną Metodyka: RCT, podwójnie zaślepione, niezależnie od języka publikacji Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Centre Watch Clinical Trials), referencje bibliograficzne odnalezionych artykułów, kontakt z autorami badań w przypadku brakujących danych Data ostatniego przeszukania: sierpień 2018 r. Analiza danych: Jakościowa i ilościowa	<ul style="list-style-type: none"> • BTX • PLC 	<p>Liczba uwzględnionych badań (liczba pacjentów): 17 (3646)*</p> <p>Wyniki przeglądu: Wyniki meta-analizy wskazują, że BTX jest terapią istotnie statystycznie przewyższającą skutecznością PLC po 3 mies. terapii w profilaktyce migreny przewlekłej. W przypadku migreny epizodycznej zaobserwowano tendencję co do wyższej skuteczności BTX w porównaniu z PLC, przy czym wyniki te są niepewne z uwagi na istotną heterogeniczność. W meta-analizie wykazano również istotną statystycznie poprawę jakości życia w grupie BTX w porównaniu z PLC. Profilaktykę BTX należy uznać za terapię bezpieczną i dobrze tolerowaną, ze względu na sporadyczne występowanie łagodnych zdarzeń niepożądanych i powinna ona być oferowana pacjentom z migreną.</p> <hr/> <p>Ograniczenia przeglądu: Brak pozyskania przez autorów danych z poziomu pacjenta (<i>patient-level data</i>) dla niektórych badań, nieznaczne rozbieżności w definicjach punktów końcowych, heterogeniczność wyników w odniesieniu do niektórych badań, brak uwzględnienia w przeglądzie badań dla innych komparatorów dla BTX poza PLC.</p>	Krytycznie niska
Herd 2018	Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu oceny skuteczności BTX w profilaktyce migreny przewlekłej lub epizodycznej u dorosłych pacjentów	Populacja: Dorośli pacjenci z migreną przewlekłą lub epizodyczną Metodyka: RCT lub quasi-RCT, podwójnie zaślepione Przeszukiwane źródła danych: CENTRAL (via Cochrane Register of Studies Online), MEDLINE (via OVID), EMBASE (via OVID), The Cochrane Library, rejestry badań	<ul style="list-style-type: none"> • BTX • PLC • Topiramát • Kwas walproinowy • Histamina 	<p>Liczba uwzględnionych badań (liczba pacjentów): 28 (4190)*</p> <p>Wyniki przeglądu: Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że stosowanie toksyny botulinowej skutkuje zmniejszeniem liczby dni z bólem głowy o 2 dni w porównaniu do stosowania PLC w oparciu o dane umiarkowanej jakości pochodzące z dwóch dużych badań klinicznych.</p>	Wysoka

Akronim	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu / ograniczenia przeglądu	AMSTAR II
		<p>klinicznych (ClinicalTrials.gov, ICTRP), referencje istotnych z punktu widzenia analizy prac poglądowych, referencje bibliograficzne odnalezionych badań, kontakt z producentami BTX w celu pozyskania danych nieopublikowanych, kontakt z autorami badań</p> <p>Data ostatniego przeszukania: grudzień 2017</p> <p>Analiza danych: Jakościowa i ilościowa</p>		<p>Ograniczenia przeglądu: Wnioskowanie w oparciu wyłącznie o 9 mies. terapię BTX.</p>	
<p>Shamilton 2013</p>	<p>Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu oceny skuteczności różnych terapii profilaktycznych w migrenie przewlekłej i epizodycznej</p>	<p>Populacja: Dorośli pacjenci z przewlekłą lub epizodyczną migreną</p> <p>Metodyka: RCT, nRCT^c, opublikowane w języku angielskim</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE (via Ovid i PubMed), The Cochrane Library, SCIRUS, szara literatura (FDA), rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, ICTRP), kontakt z producentami leków</p> <p>Data ostatniego przeszukania: maj 2012 r.</p> <p>Analiza danych: Jakościowa i ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • BTX • PLC • Inne^a 	<p>Liczba uwzględnionych badań (liczba pacjentów): 20 (4237)^b</p> <p>Wyniki przeglądu: W migrenie przewlekłej stosowanie BTX było bardziej skuteczne niż stosowanie PLC w zmniejszaniu napadów migreny o $\geq 50\%$ w porównaniu z PLC, przy niejednoznacznych wynikach dotyczących poprawy jakości życia.</p> <p>Ograniczenia przeglądu: Ryzyko błędu publikacji (<i>publication bias</i>), ze względu na przeszukiwanie wybranych źródeł informacji medycznej oraz uwzględnienie wyłącznie anglojęzycznych publikacji, ograniczenia w obrębie włączonych do przeglądu badań, tj. selektywność autorów w odniesieniu do raportowania AE oraz niewyczerpujący opis metodologii badań.</p>	<p>Wysoka</p>
<p>Jackson 2012</p>	<p>Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu oceny skuteczności BTX w profilaktyce bólów głowy u dorosłych pacjentów</p>	<p>Populacja: Dorośli pacjenci z bólem głowy, w tym epizodyczną lub przewlekłą migreną lub epizodycznymi, przewlekłymi lub codziennymi bólami typu napięciowego</p> <p>Metodyka: RCT, trwające co najmniej 4 tyg.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Trial Registries (Database of Clinical Trials; Pain, Palliative and Supportive Care Trials Register, Central Register of Controlled Trials), referencje bibliograficzne odnalezionych przeglądów systematycznych i artykułów</p> <p>Data ostatniego przeszukania: 15 marzec 2012 r.</p> <p>Analiza danych: Jakościowa i ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • BTX • PLC • Topiramat • Amitriptylina • Kwas walproinowy • Prednizon 	<p>Liczba uwzględnionych badań (liczba pacjentów): 31 (5313)*</p> <p>Wyniki przeglądu: Stosowanie BTX w porównaniu do PLC jest związane z występowaniem niewielkich lub umiarkowanych korzyści terapeutycznych w przypadku przewlekłej migreny oraz codziennych bólów głowy. Korzyści ze stosowania BTX nie odnotowano w przypadku migreny epizodycznej oraz przewlekłych napięciowych bólów głowy.</p> <p>Ograniczenia przeglądu: W przeglądzie uwzględniono niewielką liczbę badań, z czego część badań była o małej liczebności oraz znaczącej heterogeniczności. Ponadto żadne z badań włączonych do analizy nie uwzględniało >3 podań BTX, a porównania BTX względem innych terapii profilaktycznych miały niewystarczającą moc do wnioskowania.</p>	<p>Niska</p>

Akronim	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu / ograniczenia przeglądu	AMSTAR II
Jabbari 2011	Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu oceny skuteczności BTX w leczeniu nawracającego bólu	<p>Populacja: Pacjenci z nawracającym bólem</p> <p>Metodyka: RCT, podwójnie zaślepienie</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE (przez PubMed), OvidSP Data ostatniego przeszukania: styczeń 2011 r.</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • BTX • PLC 	<p>Liczba uwzględnionych badań (liczba pacjentów): bd (bd)</p> <p>Wyniki przeglądu: Dostępne dowody naukowe wskazują, że podawanie BTX może łagodzić nawracający ból w wielu schorzeniach.</p> <p>W badaniach PREEMPT stwierdzono zmniejszenie liczby dni z ciężkim i umiarkowanym bólem głowy, co w opinii wielu klinicystów najlepiej odzwierciedla skuteczność leczenia w migrenie przewlekłej.</p> <p>Ograniczenia przeglądu: Analiza wyłącznie jakościowa, brak szczegółowych wniosków autorów w odniesieniu do skuteczności BTX w migrenie przewlekłej.</p>	Krytycznie niska

*Wysoka liczba włączonych badań wynika m.in. z braku ograniczeń przeglądu co do rodzaju migreny (przewlekła, epizodyczna) oraz dawkowania BTX (bez względu na schemat dawkowania).

a) W przeglądzie oceniano skuteczność terapii zarejestrowanych przez FDA w profilaktyce migreny przewlekłej lub epizodycznej oraz terapii stosowanych poza wskazaniem (*off-label*), a także terapii niefarmakologicznych.

b) Dotyczy wyłącznie badań dla zastosowania BTX w migrenie przewlekłej.

c) Badania nierandomizowane włączano wyłącznie do analizy bezpieczeństwa.

12. Wnioski końcowe

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że BTX jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu migreny przewlekłej. Dane dla populacji ogólnej z badań rejestracyjnych (program PREEMPT) wskazują, iż zastosowanie 2 cykli BTX + BSC prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia liczby dni z bólem głowy, liczby dni z migreną, epizodów bólu głowy, epizodów migreny, a także liczby dni z umiarkowanym lub ciężkim bólem głowy oraz łącznej liczby godzin z bólem głowy w porównaniu z PLC + BSC. Dodatkowo u pacjentów stosujących BTX + BSC w porównaniu do chorych otrzymujących PLC + BSC znamienne częściej dochodziło do uzyskania istotnych klinicznie odpowiedzi na leczenie, tj. zmniejszenia liczby dni z bólem głowy o $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ względem wartości początkowej (tj. sprzed rozpoczęcia terapii) oraz transformacji migreny przewlekłej w epizodyczną. Poprawę w odniesieniu do zmniejszenia liczby dni z umiarkowanym lub silnym bólem głowy oraz łącznej liczby godzin z bólem głowy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej również raportowano znacznie częściej dla grupy BTX + BSC niż dla PLC + BSC.

Korzyści ze stosowania wnioskowanej interwencji obejmują nie tylko zmniejszenie dolegliwości bólowych, ale również zmniejszenie zużycia leków przeciwbólowych, zmniejszenie zużycia tryptanów oraz poprawę jakości życia, w tym również poprawy istotną klinicznie. Dane z dłuższego okresu obserwacji wskazują na pogłębienie odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu 3 dodatkowych cykli BTX. Zastosowanie kolejnych dawek BTX przyczyniało się do jeszcze większej redukcji liczby dni z bólem głowy oraz migrenowym bólem głowy, a także większej redukcji liczby epizodów bólowych i migrenowych.

Wyniki dla populacji docelowej, tj. po niepowodzeniu ≥ 3 linii leczenia profilaktycznego są spójne z wynikami dla populacji ogólnej badań PREEMPT. Również dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach PREEMPT dla populacji docelowej, świadczące o wysokiej korzyści BTX w odniesieniu do zmniejszania dolegliwości bólowych, zmniejszeniu zużycia leczenia przeciwbólowego oraz poprawy jakości życia względem okresu sprzed terapii. Dostępne wyniki wskazują, że skuteczność BTX w rzeczywistej praktyce klinicznej może być nawet wyższa niż obserwowana w badaniach rejestracyjnych.

W grupie BTX + BSC ryzyko występowania AE ogółem, SAE ogółem oraz AE związanych z leczeniem było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie stosującej BTX + BSC, przy czym częstość ich występowania utrzymywała się na akceptowalnym poziomie. W badaniach PREEMPT u żadnego pacjenta nie doszło do zgonu, a SAE związane z podaniem BTX odnotowano tylko u 1 pacjenta, natomiast konieczność przerwania terapii z powodu AE wystąpiła u 4% pacjentów. Zarówno wyniki badań randomizowanych, jak i dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że większość odnotowywanych zdarzeń związanych z podawaniem BTX występowała rzadko i miała

charakter łagodny i przemijający. Najczęściej zgłaszane były: opadnięcie powieki oraz ogniskowe zmiany w miejscu podania, takie jak ból i sztywność ostrzykiwanych mięśni.

Podsumowując, BTX stanowi skuteczną i bezpieczną terapię profilaktyczną u pacjentów z migreną przewlekłą, w tym u chorych ze stwierdzoną nieskutecznością co najmniej 3 innych opcji stosowanych w migrenie przewlekłej. Wykazano, że jej stosowanie wiąże się z istotnym zmniejszeniem liczby dni i liczby epizodów z bólem głowy i migreną, a ponadto prowadzi do zmniejszenia zużycia leków przeciwbólowych oraz poprawy jakości życia pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z podawaniem BTX występują rzadko, mają łagodne nasilenie i przemijający charakter, niewymagający podejmowania interwencji.

13. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowania analizy klinicznej

1. Badania rejestracyjne dla BTX (PREEMPT) zostały przeprowadzone w populacji szerszej niż docelowa, tj. kwalifikowano do nich pacjentów niezależnie od liczby linii oraz rodzaju poprzedniego leczenia. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż dla najważniejszych punktów końcowych obu badań były dostępne wyniki dla podgrupy pacjentów stosujących uprzednio ≥ 3 linie leczenia profilaktycznego. Ponadto zawężenie populacji dla BTX do populacji wnioskowanej uzasadniają obowiązujące wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia migreny przewlekłej z wykorzystaniem BTX (EHF 2018) oraz stanowiska najważniejszych agencji HTA (NICE, CADTH, PBAC, SMC) w sprawie finansowania BTX ze środków publicznych.
2. Kryteria włączenia do badań PREEMPT obejmowały dorosłych pacjentów, spełniających kryteria rozpoznania migreny wg kryteriów ICHD-2, podczas gdy obecnie obowiązuje nowsza wersja kryteriów, tj. ICHD-3. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż zdefiniowane kryteria włączenia do badań PREEMPT należy uznać za zasadniczo spójne z kryteriami rozpoznania migreny przewlekłej wg kryteriów ICHD-3.
3. W badaniu PREEMPT 1 pomimo przeprowadzenia prawidłowego procesu randomizacji pacjentów do grup, istotnie statystycznie różniły się one wyjściową liczbą epizodów bólu głowy oraz migreny, a także łączną liczbą godzin z bólem głowy. Odnotowane różnice pomiędzy grupami nie powinny mieć jednak istotnego znaczenia, gdyż w analizie wyników oceniano zmianę względem wartości początkowej, a nie wartość końcową.
4. W trakcie ekstrakcji danych z badań PREEMPT napotkano na rozbieżności wyników pomiędzy różnymi publikacjami w odniesieniu do wybranych punktów końcowych i ich sposobu raportowania (np. zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej), przy czym należy zaznaczyć, iż różnice te nie były numerycznie duże i nie wpływały na kierunek wnioskowania. W celu zachowania spójności wyników przyjęto jednak zasadę, według której w pierwszej kolejności przedstawiano dane z publikacji głównej, a z publikacji dodatkowych i abstraktów ekstrahowano wyłącznie dane nieopisane w publikacjach głównych. W przypadku zidentyfikowania rozbieżności wyników z tego samego poziomu publikacji (np. pomiędzy abstraktami) w analizie uwzględniono dane z prac opublikowanych najwcześniej.
5. W trakcie ekstrakcji danych z RWD napotymano na rozbieżności wyników pomiędzy tekstem publikacji a informacjami zawartymi w tabelach (Stark 2019, Guerzoni 2017). Istnienie powyższych rozbieżności każdorazowo opatrywano odpowiednim wyjaśnieniem pod tabelą. Z badania Guerzoni 2017 pominięto ekstrakcję danych dla części punktów końcowych, ze względu na wysoką utratę z badania i wyniki przedstawione dla < 50 pacjentów.

14. Dyskusja

Migrena jest jedną z najczęściej występujących chorób nerwowo-naczyniowych i cechuje się występowaniem jednostronnego, pulsującego bólu głowy, zwykle o ciężkim nasileniu, któremu towarzyszą nudności lub wymioty oraz nadwrażliwość na bodźce, takie jak światło, dźwięk i zapach [48]. Przewlekła postać migreny definiowana jest jako występowanie co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu, z czego liczba dni bólem głowy o cechach migrenowych wynosi co najmniej 8 dni. Zgodnie z dostępnymi danymi epidemiologicznymi rozpowszechnienie migreny przewlekłej szacowane jest na 0,9–2,2% w populacji, a choroba ta dotyczy przeważnie osób młodych i aktywnych zawodowo, w tym w szczególności kobiet [49]. Mimo iż przewlekła migrena nie wiąże się ze skróceniem długości życia, to prowadzi do drastycznego obniżenia jego jakości, co skutkuje brakiem możliwości wykonywania codziennych aktywności życiowych i zawodowych przez chorych w trakcie trwania napadu bólowego. Schorzenie to znajduje się w pierwszej dziesiątce rankingu najczęstszych przyczyn utraty lat życia spowodowanej niepełnosprawnością, z czego na pierwszym miejscu wśród osób poniżej 50. roku życia [50]. Brak możliwości wykonywania aktywności zawodowej w trakcie trwania napadu migrenowego przekłada się na znaczne straty ekonomiczne, co spowodowane jest wysoką absencją chorobową, a także istotnym obniżeniem produktywności chorych w trakcie wykonywania obowiązków zawodowych. Szacowane przez Państwowy Instytut Higieny koszty pośrednie wywołane migreną w 2017 r. przekraczały 8 mld zł, natomiast roczne koszty prezenteizmu przypadające na jednego pacjenta z migreną przewlekłą wynosiły ponad 10 tys. zł [49].

Pomimo drastycznego obniżenia jakości życia pacjentów na skutek obecności migreny przewlekłej oraz jej konsekwencji ekonomicznych, w Polsce choroba ta bywa bagatelizowana i postrzegana jako nieistotny problem medyczny [51]. W konsekwencji polscy pacjenci chorujący na migrenę przewlekłą unikają kontaktu z wykwalifikowanymi specjalistami i poszukują odpowiedniego leczenia na własną rękę. Postępowanie to zwykle okazuje się być nieskuteczne, niezgodne z wytycznymi praktyki klinicznej i często zamiast przynosić ulgę, skutkuje nasileniem i zwiększeniem częstotliwości epizodów bólowych, prowadząc do rozwoju polekowych bólów głowy [52]. Tymczasem podstawą odpowiedniego prowadzenia pacjentów z migreną przewlekłą jest stosowanie odpowiedniej profilaktyki przeciwmigrenowej. Obowiązujące wytyczne w profilaktyce migreny przewlekłej w pierwszych liniach leczenia zalecają terapie z wykorzystaniem trzech stosunkowo tanich leków doustnych (miesięczny koszt terapii nie przekracza 50 zł), tj. amitryptyliny, kwasu walproinowego lub topiramatu, przy czym nie zawsze okazują się być one skuteczne, jak również zdarza się, że ich stosowanie jest niemożliwe z uwagi na przeciwwskazania lub występowanie nietolerowanych przez pacjentów działań niepożądanych, takich jak przyrost masy ciała, zaburzenia koncentracji czy zaburzenia poznawcze [8, 29, 53–56]. W warunkach polskich nie jest dostępne także leczenie toksyną botulinową oraz leczenie z wykorzystaniem przeciwciał anti-CGRP. Tym samym polscy pacjenci, u których doszło do niepowodzenia wszystkich ww. terapii profilaktycznych pozostają w stanie

niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych (*clinical unmet need*). Odpowiedzią na ww. niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną może być refundacja toksyny botulinowa typu A (Botox®), terapii zarejestrowanej w leczeniu migreny przewlekłej oraz preferowanej przez wytyczne praktyki klinicznej i finansowanej na świecie we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym [47, 56–60]. Obecnie Polska jest jednym z nielicznych krajów Europy, w których terapia z wykorzystaniem BTX nie jest finansowana w migrenie przewlekłej. A ponadto należy zauważyć, że jest to terapia tańsza aniżeli terapia przeciwciałami anti-CGRP, dla których miesięczny koszt terapii sięga ok 2 175-2 425 zł (w zależności od przeciwciała).

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Botox® w profilaktyce migreny przewlekłej u dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramet, amitryptylina) lub w przypadku nietolerancji albo przeciwwskazań do ich stosowania. W ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego wykazano, że ze względu na brak finansowania jakiegokolwiek opcji terapeutycznej w populacji docelowej, odpowiednim komparatorem w analizach HTA będzie najlepsza terapia podtrzymująca (BSC), rozumiana jako brak leczenia profilaktycznego. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 3 RCT (PREEMPT 1, PREEMPT 2, NCT01833130) dla porównania ocenianej interwencji z komparatorem, 4 RWD bez grupy kontrolnej (Aicua-Rapun 2016, Andreou 2018, Guerzoni 2017, Stark 2019) oraz 6 opracowań wtórnych. Ze względu na istotne ograniczenia badania NCT01833130 odstąpiono od jego prezentacji w głównej części analizy, a wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie BTX przeprowadzono w oparciu o badania programu PREEMPT, będące badaniami rejestracyjnymi dla BTX w migrenie przewlekłej, przy uzupełniającej roli danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Badania programu PREEMPT przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. kwalifikowano do nich pacjentów niezależnie od liczby linii oraz rodzaju uprzedniego leczenia. Należy jednak zauważyć, iż nie stanowi to istotnego ograniczenia analizy, gdyż dostępne są wyniki dla podgrupy pacjentów, należących do populacji docelowej, wskazujące na brak zależności pomiędzy skutecznością BTX a liczbą uprzednich linii leczenia doustnego. Ponadto, pomimo szerszego wskazania rejestracyjnego, wytyczne praktyki klinicznej EHF 2018 [56] zalecają, aby BTX był stosowany po niepowodzeniu 2–3 linii doustnego leczenia profilaktycznego i tak również BTX jest finansowany na świecie, na co wskazują wydane rekomendacje agencji HTA, takich jak NICE [61]. Dodatkowo, w uprzednio złożonym wniosku dla produktu leczniczego Botox® (337/2013), nie kwestionowano zasadności umiejscowienia BTX po wyczerpaniu możliwości terapeutycznych związanych z profilaktyką doustną.

W populacji ogólnej badań PREEMPT wykazano istotną statystycznie redukcję liczby dni oraz liczby epizodów bólów głowy oraz epizodów migreny po zastosowaniu 2 cykli leczenia BTX + BSC i to pomimo relatywnie dużej poprawy jaką obserwowano w grupie PLC, co należy tłumaczyć specyfiką choroby, gdyż migrena jako grupa chorób objawiająca się dolegliwościami bólowymi, cechuje się sporą podatnością na efekt placebo. W grupie PLC + BSC po 2 cyklach leczenia stwierdzono

znamienną statystycznie poprawę wyników względem wartości wyjściowych w odniesieniu do wszystkich ocenianych punktów końcowych związanych z liczbą dni bólu, co wskazuje na silny efekt placebo. Przykładowo, zmniejszenie liczby dni z bólem głowy po 2 cyklach leczenia wynosiło średnio ok. 8 dni w grupie BTX + BSC oraz ok. 6 dni w grupie PLC + BTX. Mając na uwadze, że migrena przewlekła definiowana jest jako występowanie bólu głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu, zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o średnio 8 dni po zastosowaniu BTX należy uznać nie tylko za efekt istotny statystycznie, ale i klinicznie, zwłaszcza, że jest ono na tyle wysokie, że może prowadzić do transformacji migreny przewlekłej w epizodyczną. Jednocześnie należy pamiętać, że osiągnięcie efektu terapeutycznego wywołanego przez placebo w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej nie jest możliwe, gdyż jego podawanie zamiast aktywnej substancji terapeutycznej byłoby wysoce nieetyczne. Tym samym, biorąc pod uwagę nie tylko istotne klinicznie zmniejszenie dolegliwości bólowych po zastosowaniu BTX względem wartości sprzed rozpoczęcia terapii, ale również potwierdzoną, istotną statystycznie przewagę BTX nad placebo, terapię BTX należy bezsprzecznie uznać za skuteczną opcję terapeutyczną w profilaktyce migreny przewlekłej.

Wnioskowanie o istotności statystycznej i klinicznej zaobserwowanych różnic potwierdzają również spójne wyniki dla pozostałych punktów końcowych, w tym w szczególności prawdopodobieństwa uzyskania istotnych klinicznie odpowiedzi na leczenie, tj. zmniejszenia liczby dni z bólem głowy o $\geq 30\%$ (RR = 1,15 [1,07; 1,24]), $\geq 50\%$ (RR = 1,34 [1,18; 1,53]) i $\geq 75\%$ (RR = 1,47 [1,18; 1,83]). Zaprezentowane powyżej dane wskazują, że wraz z przyjęciem bardziej restrykcyjnych kryteriów odpowiedzi na leczenie wzrastała różnica na korzyść BTX, co oznacza że poprawa w grupie BTX była głębsza i bardziej znacząca klinicznie.

Dodatkowo należy zauważyć, że korzyści ze stosowania wnioskowanej interwencji obejmowały nie tylko poprawę dolegliwości bólowych, ale również zmniejszenie zużycia leków przeciwbólowych oraz poprawę jakości życia. W populacji ogólnej badań PREEMPT po 2 cyklach leczenia w grupie BTX + BSC w porównaniu z PLC + BSC odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości przyjmowania tryptanów (MD = -1,1 [-1,74; -0,61], $p < 0,001$) oraz zmniejszenie liczby dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych (MD = -0,8 [-1,53; -0,15], $p = 0,016$). Pacjenci z grupy BTX + BSC uzyskiwali również większą poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszami HIT-6 i MSQ w porównaniu z PLC + BTX. Co istotne, różnica ta miała charakter nie tylko istotny statystycznie, ale również klinicznie, bowiem u pacjentów z grupy BTX + BSC w porównaniu z PLC + BTX istotnie częściej dochodziło do poprawy wyników kwestionariusza HIT-6 o wartość istotną klinicznie (RR = 1,62 [1,38; 1,89]). Porównywalny efekt obserwowano także w odniesieniu do zwiększenia odsetka pacjentów z istotną klinicznie poprawą wyniku w domenie RR (aktywność społeczna i związana z pracą (*role restrictive*)) kwestionariusza MSQ (RR = 1,47 [1,31; 1,64]) oraz z istotnym klinicznie zmniejszeniem nasilenia bólu wg kwestionariusza ADHS (RR 1,58 [1,33; 1,88]). Co więcej, dane pochodzące z dłuższego okresu obserwacji badań PREEMPT wskazują, że zastosowanie 3 dodatkowych cykli BTX powodowało pogłębienie odpowiedzi na leczenie w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych.

Wyniki odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego opracowań wtórnych są zasadniczo spójne z uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej. Należy jednak mieć na uwadze, iż celem wszystkich zakwalifikowanych do analizy opracowań była ocena BTX w różnych wskazaniach (tj. również w migrenie epizodycznej, a czasem również w innych dolegliwościach bólowych) i dawkach, a ponadto przeglądy te różniły się między sobą sposobem kumulacji danych, stąd między poszczególnymi pracami odnotowywano nieznaczne różnice dotyczące uzyskanych wyników oraz sposobu wnioskowania. Niemniej jednak najnowsze opracowania wtórne, w tym wysokiej jakości przegląd Cochrane (Herd 2018) jednoznacznie potwierdzają korzyści terapeutyczne ze stosowania BTX w profilaktyce migreny przewlekłej, analogicznie jak wyniki niniejszej analizy klinicznej.

BTX należy uznać za terapię o korzystnym profilu bezpieczeństwa. W grupie leczonej schematem BTX + BSC odnotowano wprawdzie istotnie wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych niż w grupie kontrolnej, co jest zrozumiałe biorąc pod uwagę, że komparatorem dla BTX było PLC. Zdarzenia niepożądane miały jednak w zdecydowanej większości charakter łagodny i przemijający. W badaniach PREEMPT u żadnego pacjenta nie doszło do zgonu, SAE związane z podaniem BTX odnotowano tylko u 1 pacjenta, a AE prowadzące do zaprzestania terapii u 4% chorych. Zdarzenia związane z leczeniem występowały stosunkowo rzadko (29%), a do najczęstszych należały: ból szyi (7%) oraz osłabienie mięśni (6%), opadnięcie powieki (3%) oraz ból lub sztywność ostrykiwanych mięśni (1–3%). Zarówno badania PREEMPT, jak i dane z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że większość odnotowywanych zdarzeń związanych z podawaniem BTX występowała sporadycznie oraz miała charakter łagodny i przemijający, niewymagający leczenia. Tym samym należy podkreślić, że BTX w porównaniu z doustnymi terapiami profilaktycznymi nie powoduje znaczących ogólnoustrojowych działań niepożądanych, takich jak przybieranie na wadze, ospałość, zmęczenie, zawroty głowy czy zmniejszanie libido [35]. Co więcej, terapia ta może być bezpiecznie stosowana nawet przez osoby w wieku >65 lat na co wskazują dostępne dane z rzeczywistej praktyki klinicznej, w których nie odnotowano żadnych istotnych zdarzeń niepożądanych, poza łagodnym bólem w miejscu iniekcji [62, 63]. O korzystnym profilu bezpieczeństwa świadczy również fakt, iż na stronach agencji monitorujących bezpieczeństwo produktów leczniczych nie zamieszczono żadnych alertów dotyczących stosowania BTX.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, że profilaktyka z wykorzystaniem BTX skutkuje zmniejszeniem dolegliwości bólowych, zmniejszeniem zużycia leków przeciwbólowych, poprawą jakość życia pacjentów z migreną przewlekłą. Tym samym refundacja preparatu Botox®, nie tylko zapewni polskim pacjentom dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii, ale również umożliwi im leczenie profilaktyczne zgodne z międzynarodowymi standardami.

15. Bibliografia

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000388/O/D20120388.pdf>.
 2. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf.
-
4. Higgins J, Savovic J, Elbers R. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial.* 2019.
 5. Shea B, Reeves B, Hamel C, Moher D, Tugwell P, Welch V, Henry D. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed.)* 358:j4008.
 6. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring J, DeGryse RE, VanDenburgh AM, Turkel CC. (2009) Botulinum neurotoxin type A for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the PREEMPT clinical program 32-week open-label phase. *Cephalgia* 29(Suppl. 1):7–8.
 7. Aurora S, Dodick D, Turkel C, DeGryse R, Silberstein S, Lipton R, Diener H, Brin M. (2010) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalgia* 30(7):793–803.
 8. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, VanDenburgh AM, Nolan ME, Turkel CC. (2011) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled analyses of the 56-week PREEMPT Clinical Program. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 51(9):1358–1373.
 9. Diener H, Dodick D, Aurora S, Turkel C, DeGryse R, Lipton R, Silberstein S, Brin M. (2010) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalgia* 30(7):804–814.
 10. Diener H-C, Dodick DW, Lipton RB, Manack Adams A, DeGryse RE, Silberstein SD. (2020) Benefits beyond headache days with onabotulinumtoxinA treatment: a pooled PREEMPT analysis. *Pain Ther* 9(2):683–694.
 11. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener H-C, Brin MF. (2010) OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Results From the Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phases of the PREEMPT Clinical Program. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 50(6):921–936.
 12. Dodick DW, Diener HC, Turkel CC, DeGryse RE, Brin MF. (2011) Onabotulinumtoxin a for treatment of chronic migraine: 75% responder analysis results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT clinical program. *Cephalgia* 31:87.
 13. Lipton RB, Varon SF, DeGryse RE, Turkel CC. (2010) OnabotulinumtoxinA treatment reduces adverse impact of chronic migraine (CM): PREEMPT clinical program HIT-6 results. *Headache* (50):47–48.
 14. Lipton RB, Varon SF, Grosberg B, McAllister PJ, Freitag F, Aurora SK, Dodick DW, Silberstein SD, Diener HC, DeGryse RE, Nolan ME, Turkel CC. (2011) OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. *Neurology* 77(15):1465–1472.
 15. Lipton RB, Rosen NL, Ailani J, DeGryse RE, Gillard PJ, Varon SF. (2016) OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine over one year of treatment: Pooled results from the PREEMPT randomized clinical trial program. *Cephalgia* 36(9):899–908.
 16. Matharu M, Halker R, Pozo-Rosich P, DeGryse R, Manack Adams A, Aurora SK. (2017) The impact of onabotulinumtoxinA on severe headache days: PREEMPT 56-week pooled analysis. *J Headache Pain* 18(1):78.
 17. Silberstein SD, Varon SF, Diener HC, DeGryse RE, Turkel CC. (2010) OnabotulinumtoxinA treatment improves quality of life in patients with chronic migraine (CM): MSQ results from PREEMPT. *Headache* 50:30–31.
 18. Silberstein SD, Aurora SK, DeGryse RE, Turkel CC. (2010) Onabotulinumtoxin-A treatment reduces pain intensity in adults with chronic migraine: pooled results from the double-blind, placebo-controlled phase of PREEMPT. *Journal of Headache and Pain* 11:S12.


19. Silberstein SD, Diener HC, Dodick DW, Yedigarova L, Lipton RB. (2020) Sustained benefits of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine: Results from a preempt pooled analysis. *Neurology* 94(15 Suppl):1699.
20. Silberstein S, Diener HC, Dodick DW, Luo L, Yedigarova L, Lipton RB. (2020) Sustained benefits of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine: results from a PREEMPT pooled analysis. *European Journal of Neurology* 27:444.
21. Silberstein S, Diener HC, Dodick DW, Luo L, Yedigarova L, Lipton RB. (2020) Sustained benefits of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine: results from a PREEMPT pooled analysis. *Headache* 60:125.
22. Materiały dostarczone przez Zamawiającego [dane poufne].
23. Use of a Treatment Benefit Questionnaire in Patients With Chronic Migraine Treated With OnabotulinumtoxinA (BOTOX®) (NCT01833130). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01833130> (26.11.2020).
24. Aicua-Rapun I, Martínez-Velasco E, Rojo A, Hernando A, Ruiz M, Carreres A, Porqueres E, Herrero S, Iglesias F, Guerrero AL. (2016) Real-life data in 115 chronic migraine patients treated with Onabotulinumtoxin A during more than one year. *J Headache Pain* 17(1):112.
25. Aicua-Rapun I, Martínez-Velasco E, Rojo A, Hernando A. Onabotulinum toxin A in chronic migraine beyond first-year. *European Journal of Neurology* 23(Suppl 2):633.
26. Andreou AP, Trimboli M, Al-Kaisy A, Murphy M, Palmisani S, Fenech C, Smith T, Lambru G. (2018) Prospective real-world analysis of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine post-National Institute for Health and Care Excellence UK technology appraisal. *Eur J Neurol* 25(8):1069-e83.
27. Guerzoni S, Pellesi L, Baraldi C, Cainazzo MM, Negro A, Martelletti P, Pini LA. (2017) Long-term treatment benefits and prolonged efficacy of onabotulinumtoxinA in patients affected by chronic migraine and medication overuse headache over 3 years of therapy. *Front. Neurol.* 8:586.
28. Guerzoni S, Pellesi L, Baraldi C, Cainazzo MM, Negro A, Martelletti P, Pini LA. (2018) Addendum: Long-term treatment benefits and prolonged efficacy of onabotulinumtoxinA in patients affected by chronic migraine and medication overuse headache over 3 years of therapy. *Front. Neurol.* 9:641.
29. Stark C, Stark R, Limberg N, Rodrigues J, Cordato D, Schwartz R, Jukic R. (2019) Real-world effectiveness of onabotulinumtoxinA treatment for the prevention of headaches in adults with chronic migraine in Australia: a retrospective study. *J Headache Pain* 20(1):81.
30. Stark C, Stark R, Limberg N, Andrews C, Rodrigues J, Cordato D, Schwartz R, Michelle FJ, Jonathan T. (2017) The real-world efficacy of botulinum toxin type a (Botox®) for the prophylaxis of headaches in adult patients with chronic migraine in Australian clinical practice: a retrospective chart review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88(5):e1.60-e1.
31. Jabbari B, Machado D. (2011) Treatment of refractory pain with botulinum toxins—an evidence-based review. *Pain Med* 12(11):1594–1606.
32. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. (2012) Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA* 307(16):1736–1745.
33. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. (2012) Botulinum a toxin for headaches, a meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine* 27:S134.
34. Shamliyan TA, Kane RL, Taylor FR. (2013) Migraine in adults: preventive pharmacologic treatments. Agency for Healthcare Research and Quality (US) Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138287/> (17.11.2020).
35. Bruloy E, Sinna R, Grolleau J-L, Bout-Roumazelles A, Berard E, Chaput B. (2019) Botulinum toxin versus placebo: a meta-analysis of prophylactic treatment for migraine. *Plastic and Reconstructive Surgery* 143(1):239–250.
36. Guyuron B. (2019) Discussion: botulinum toxin versus placebo. *Plastic and Reconstructive Surgery* 143(1):251–253.
37. Teunis T. (2019) Botulinum toxin versus placebo: a meta-analysis of prophylactic treatment for migraine. *Plastic and Reconstructive Surgery* 144(6):1119e–1120e.
38. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives N, Sinclair A, Clarke CE. (2018) Systematic Cochrane review of botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cephalgia* 38:68–69.
39. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives N, Clarke CE, Sinclair A. (2018) Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (6):CD011616.
40. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives NJ, Clarke CE, Sinclair A. (2019) Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine. *BMJ Open* 9(7):e027953.
41. Puljak L. (2019) Can botulinum toxin help prevent migraine in adults?: A Cochrane review summary with commentary. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 98(3):245–246.

42. Savoy M. (2020) OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine in adults. *American Family Physician* 101:144–145.
43. Sinclair AJ, Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives N, Clarke CE. (2017) Systematic Cochrane review of botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Journal of Headache and Pain* 18(Suppl 1):26–27.
44. Shen B, Wang L. (2020) Impact of the botulinum-A toxin on prevention of adult migraine disorders. *Journal of Integrative Neuroscience* 19(1):201.
45. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (9.11.2020).
46. ChPL Botox (toksyna botulinowa typu A) 200 j. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=26784> (3.11.2020).
47. ChPL Botox (toksyna botulinowa typu A) 100 j. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20166> (3.11.2020).
48. Miller S, Matharu M. (2014) Migraine is underdiagnosed and undertreated. *The Practitioner* 258(1774):19–24.
49. (2019) Społeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia. NIZP PZH Dostęp: <https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/RAPORT-MIGRENA-ca%C5%82y.pdf> (9.10.2020).
50. Martelletti P, Schwedt TJ, Lanteri-Minet M, Quintana R, Carboni V, Diener H-C, Ruiz de la Torre E, Craven A, Rasmussen AV, Evans S, Laflamme AK, Fink R, Walsh D, Dumas P, Vo P. (2018) My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. *J Headache Pain* 19(1):115.
51. (2020) Migrena to straty dla PKB. Dostęp: <https://www.rp.pl/Diagnostyka-i-terapię/308039937-Migrena-to-straty-dla-PKB.html> (30.10.2020).
52. Stępień A. Migrena *Neurologia* Tom III. 2016.
53. Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, Orejudos A, Manack Adams A. (2018) Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain* 19(1):13.
54. Ahmed F, Gaul C, García-Moncó JC, Sommer K, Martelletti P. (2019) An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study. *J Headache Pain* 20(1):26.
55. Santoro A, Copetti M, Miscio AM, Leone MA, Fontana A. (2020) Chronic migraine long-term regular treatment with onabotulinumtoxinA: a retrospective real-life observational study up to 4 years of therapy. *Neurol Sci* 41(7):1809–1820.
56. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, Mitsikostas D, Ahmed F, Pozo-Rosich P, Martelletti P. (2018) Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 19(1):91.
57. NICE. (2020) Management of migraine (with or without aura). Dostęp: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches>.
58. SMC. (2017) 2nd Resubmission. Botulinum toxin A, 50 Allergan units, 100 Allergan units, 200 Allergan units, powder for solution for injection (Botox®). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1356/botulinum_toxin_a_botox_2nd_resub_final_jan_2017_for_website.pdf (2.11.2020).
59. CADTH. (2020) CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: onabotulinumtoxinA. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0584%20Botox%20Resubmission%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20October%2022%2C%202019_for%20posting.pdf (2.11.2020).
60. PBAC. (2013) Botulinum Toxin Type A, injection, 100 units/vial, Botox® - July 2013. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/botulinum-psd-07-2013.pdf> (2.11.2020).
61. NICE. (2012) Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta260/resources/botulinum-toxin-typea-for-the-prevention-of-headaches-in-adults-with-chronic-migraine-pdf-82600545273541> (2.11.2020).
62. Castanon M, Ameijde E, Sanchez J. (2018) Effectiveness and safety of onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine in patients older than 65. *The Journal of Headache and Pain* 19(Suppl 1):89.
63. Lal S, Tsakatdze N, Wilson M. (2012) Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in elderly: a retrospective analysis. *Headache* 52:880–881.

16. Spis tabel, wykresów i rysunków

16.1. Spis tabel

Tabela 1.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO	11
Tabela 2.	Badania włączone do analizy klinicznej.....	19
Tabela 3.	Podsumowanie charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach PREEMPT	23
Tabela 4.	Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach PREEMPT podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	24
Tabela 5.	Podsumowanie informacji dotyczących metodyki badań obserwacyjnych	26
Tabela 6.	Podsumowanie charakterystyki wyjściowej pacjentów z badań obserwacyjnych	26
Tabela 7.	Porównanie BTX + BSC względem PLC + BSC w odniesieniu do bólów głowy – dane ciągłe	27
Tabela 8.	Porównanie BTX + BSC względem PLC + BSC w odniesieniu do bólów głowy – dane dychotomiczne	28
Tabela 9.	Porównanie BTX + BSC względem PLC + BSC w odniesieniu do bólów głowy w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu ≥ 3 linii leczenia profilaktycznego – dane ciągłe	29
Tabela 10.	Porównanie BTX + BSC względem PLC + BSC w odniesieniu do bólów głowy w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu ≥ 3 linii leczenia profilaktycznego – dane dychotomiczne	29
Tabela 11.	Porównanie BTX + BSC względem PLC + BSC w odniesieniu do zużycia leków przeciwbólowych	30
Tabela 12.	Porównanie BTX + BSC względem PLC + BSC w odniesieniu do jakości życia – dane ciągłe	30
Tabela 13.	Porównanie BTX + BSC względem PLC + BSC w odniesieniu do poszczególnych pytań kwestionariusza HIT-6 w badaniach PREEMPT 1 i 2 (analiza zbiorcza).....	31
Tabela 14.	Porównanie BTX + BSC względem PLC + BSC w odniesieniu dla poszczególnych pytań kwestionariusza MSQ w badaniach PREEMPT 1 i 2 (analiza zbiorcza)	31
Tabela 15.	Porównanie BTX + BSC względem PLC + BSC w odniesieniu do jakości życia – dane dychotomiczne	31
Tabela 16.	Porównanie ogólnego profilu bezpieczeństwa BTX + BSC względem PLC + BSC	32
Tabela 17.	Porównanie szczegółowego profilu bezpieczeństwa BTX + BSC względem PLC + BSC	33
Tabela 18.	Skuteczność BTX na koniec fazy zaślepionej oraz przedłużonej w badaniach PREEMPT (analiza zbiorcza) – dane ciągłe	34
Tabela 19.	Skuteczność BTX na koniec fazy zaślepionej oraz przedłużonej w badaniach PREEMPT (analiza zbiorcza) – dane dychotomiczne	35
Tabela 20.	Skuteczność BTX w badaniach RWD w odniesieniu do zmniejszania bólu głowy – punkty ciągłe	36
Tabela 21.	Skuteczność BTX w badaniach RWD w odniesieniu do zmniejszania bólu głowy – punkty dychotomiczne	36
Tabela 22.	Skuteczność BTX w badaniach RWD w odniesieniu do zmniejszania liczby dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych	37
Tabela 23.	Skuteczność BTX w badaniach RWD w odniesieniu do zaprzestawania nadużywania leków przeciwbólowych	37
Tabela 24.	Skuteczność leczenia BTX w badaniach RWD w odniesieniu do jakości życia	38
Tabela 25.	Bezpieczeństwo BTX w badaniach RWD	39
Tabela 26.	Porównanie skuteczności BTX w badaniach RCT i RWD (dane po 2. cyklach i najdłuższego dostępnego okresu obserwacji)	40
Tabela 27.	Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 09.11.2020 r.)	41
Tabela 28.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla interwencji [46, 47]	42

Tabela 29. Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych.....	44
	
Tabela 33. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu PREEMPT 1	70
Tabela 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu PREEMPT 2	73
Tabela 35. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu NCT01833130	76
Tabela 36. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg skali NICE.....	80
Tabela 37. Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych	80
Tabela 38. Badania wykluczone.....	82
Tabela 39. Definicje punktów końcowych i opis kwestionariuszy użytych w badaniach włączonych do analizy	110
Tabela 40. Porównanie skuteczności BTX względem PLC w badaniu NCT01833130	112
Tabela 41. Porównanie bezpieczeństwa BTX względem PLC w badaniu NCT01833130.....	112
Tabela 42. Zestawienie uwag zaprezentowanych w AWA dla uprzednio złożonych analiz HTA w 2013 r. (zlecenie 337/2013) wraz z komentarzem dotyczącym i zasadności dla niniejszych analiz.....	113
Tabela 43. Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration	115
Tabela 44. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg skali NICE.....	118
Tabela 45. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	118
Tabela 46. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	122
Tabela 47. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	123

16.2. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	21
Rysunek 2. Schemat badań PREEMPT	24

16.3. Spis wykresów

Wykres 1. Zużycie leków przeciwbólowych w badaniu Stark 2019 przed i po zastosowaniu BTX.....	38
---	----

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

B.1. Charakterystyka RCT

PREEMPT (PREEMPT 1 i PREEMPT 2) ^a						
Program dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych fazy III, mających na celu ocenę skuteczność i bezpieczeństwa BTX+BSC względem PLC+BSC w populacji pacjentów z przewlekłą migreną						
Kryteria wykluczenia						
1) wiek 18–65 lat; 2) rozpoznanie migreny przewlekłej wg kryteriów ICHD-2 za wyjątkiem „skomplikowanej migreny” (migrena porażno-połowicza, migrena typu podstawnego, migrena okoporażna, zawał migrenowy); 3) dostępność danych z dzienniczka pacjenta z 28-dniowego okresu przed randomizacją dla ≥ 20 dni; 3) występowanie bólu głowy przez ≥ 15 dni z bólem głowy, trwający każdego dnia ≥ 4 h, z czego $\geq 50\%$ dni dotyczy migrenowego bólu głowy lub prawdopodobnej migreny w trakcie 28-dniowego okresu przed randomizacją; 4) ≥ 4 odrębne epizody bólu głowy, trwającego co ≥ 4 h w trakcie 28-dniowego okresu przed randomizacją						
Kryteria wykluczenia						
1) istotne klinicznie choroby współistniejące, np. choroby nerwowo-mięśniowe (np. miastenia, zespół Eaton-Lamberta, stwardnienie zanikowe boczne); 2) rozpoznanie innych pierwotnych lub wtórnych bólów głowy; 2) stosowanie jakiegokolwiek profilaktyki bólów głowy w okresie 28 dni przed randomizacją; 3) nasilenie depresji wg kwestionariusz BDI > 24 pkt; 4) f bromialgia; 5) zaburzenia psychiczne, mogące mieć wpływ na uczestnictwo pacjenta w badaniu; 6) uprzednia ekspozycja na toksynę botulinową dowolnego serotypu; 7) ciąża						
Oceniane punkty końcowe						
I-rzędowy PK: zmiana częstości epizodów bólu głowy w okresie 28 dni względem wartości początkowej w 24. tyg. (PREEMPT 1), zmiana liczby dni z bólem głowy w okresie 28 dni względem wartości początkowej w 24 tyg. (PREEMPT 2)						
II-rzędowe PK: liczba epizodów migreny, liczba epizodów bólu głowy, liczba dni z bólem głowy, liczba dni z migreną, liczba dni z umiarkowanym/silnym bólem głowy, łączna liczba godzin bólu głowy, jakość życia (kwestionariusze: HIT-6, MSQ, HIS), zużycie leków przeciwbólowych, bezpieczeństwo (nie podano wg jakiej terminologii)						
Charakterystyka populacji						
Cecha populacji	PREEMPT1 ^a		PREEMPT 2		PREEMPT 1 i 2 ^a	
	BTX+BSC	PLC+BSC	BTX+BSC	PLC+BSC	BTX+BSC	PLC+BSC
Liczba pacjentów	341	338	347	358	688	696
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	41,2 (bd)	42,1 (bd)	41,0 (bd)	40,9 (bd)	41,1 (10,4)	41,5 (10,7)
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	20,3 (bd)	20,6 (bd)	18,5 (bd)	17,6 (bd)	19,4 (bd)	19,0 (bd)
Odsetek kobiet [%]	89	86	86	85	88	85
Rasa kaukaska [%]	89	91	90	90	90	91
BMI, średnia [kg/m²]	26,7	27,3	26,7	27,1	26,7	27,2
Liczba dni z bólem głowy w mies., średnia (SD)	20,0 (3,7)	19,8 (3,7)	19,9 (3,6)	19,7 (3,7)	19,9 (3,7)	19,8 (3,7)
Liczba dni z migreną w mies., średnia (SD)	19,1 (4,0)	19,1 (4,1)	19,2 (3,9)	18,7 (4,1)	19,1 (4,0)	18,9 (4,1)
Liczba epizodów bólu głowy w mies., średnia (SD)	12,3 (5,2)	13,4 (5,7)	12,0 (5,3)	12,7 (5,3)	12,2 (5,3)	13,0 (5,5)
Liczba epizodów migreny w mies., średnia (SD)	11,5 (5,1)	12,7 (5,7)	bd	bd	11,4 (5,0)	12,2 (5,4)
Liczba dni z umiarkowanym/silnym bólem głowy w mies., średnia (SD)	18,1 (4,2)	18,3 (4,2)	18,1 (4,0)	17,7 (4,3)	18,1 (4,1)	18,0 (4,3)
Łączna liczba godzin z bólem głowy w mies., średnia (SD)	295,7 (116,8)	274,9 (110,9)	296,2 (121,0)	287,2 (118,1)	295,9 (118,9)	281,2 (114,7)
HIT-6 w pkt, średnia (SD)	65,4 (bd)	65,8 (bd)	65,6 (bd)	65,0 (bd)	65,5 (4,1)	65,4 (4,3)
Ciężkie upośledzenie jakości życia (HIT-6 ≥ 60 pkt) [%]	94	95	93	91	94	93

PREEMPT (PREEMPT 1 i PREEMPT 2) ^a							
Liczba linii uprzednich terapii profilaktycznych [%]	0	40	36	36	34	38	35
	1						
	2	60	64	64	66	38	29
	≥3					35	36
Rodzaj uprzednio stosowanych terapii profilaktycznych	Topiramát	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Kwas walproinowy	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Amitryptylina	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Inne	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Kontynuacja stosowania doustnych terapii profilaktycznych w trakcie leczenia BTX [%]		0	0	0	0	0	0
Nadużywanie leków przeciwbólowych [%]		66	70	63	63	65	66
Interwencja i komparator							
Schemat badania	<p>Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1: BTX: domięśniowo, w łącznej dawce 155 U w 31 stałych miejsc regionu głowy i szyi („<i>fixed-site protocol</i>”), z możliwością podania maks. 40 dodatkowych jednostek do decyzji lekarza („<i>follow-the-pain strategy</i>”) – maksymalnie 195 U w 39 miejsc regionu głowy i szyi, co 12 tyg. PLC: domięśniowo, co 12 tyg., schemat dawkowania jak w BTX</p>						
Kointerwencje	Leczenie przeciwbólowe						
Okres interwencji	<p>BTX: 2 cykle BTX co 12 tyg. (faza podwójnie zaślepią), następnie 3 dodatkowe cykle BTX co 12 tyg. (faza przedłużona) PLC: 2 cykle PLC co 12 tyg. (faza podwójnie zaślepią), następnie 3 cykle BTX co 12 tyg. (faza przedłużona)</p>						
Okres obserwacji	56 tyg. (24 tyg. faza podwójnie zaślepią + 36 tyg. faza przedłużona)						
Metodyka							
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA						
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>						
Randomizacja	TAK, randomizacja centralna, blokowa (wielkość bloku = 4) ze stratyfikacją ze względu na nadużywanie leków przeciwbólowych (tak / nie), definiowane jako przyjmowanie prostych analgetyków przez ≥15 dni lub innych leków lub terapii skojarzonej przez ≥10 dni (≥2 dni/tydz.) w ciągu 28-dniowego okresu przed randomizacją						
Ukrycie kodu alokacji	TAK (prawidłowe)						
Zaślepienie	TAK, podwójne (zaślepieniu podlegali pacjenci, badacz oraz osoby oceniające wyniki)						
Analiza wyników	<p>Skuteczność: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT) Bezpieczeństwo: analiza w populacji zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianych interwencji w dniu 0. (mITT)</p>						
Utrata z badania		BTX+BSC			PLC+BSC		
	PREEMPT1	Zaprzestanie leczenia (przed 24 tyg.): 45/341 (13%), w tym utrata z badania 6/341 (2%)			Zaprzestanie leczenia (przed 24 tyg.): 43/338 (13%), w tym utrata z badania 15/341 (4%)		
	PREEMPT2	Zaprzestanie leczenia (przed 24 tyg.): 36/347 (10%), w tym utrata z badania 7/347 (2%)			Zaprzestanie leczenia (przed 24 tyg.): 24/358 (7%), w tym utrata z badania 8/348 (2%)		
	Analiza zbiorcza	Zaprzestanie leczenia (przed 24 tyg.): 81/688 (12%), w tym utrata z badania 13/688 (2%) Zaprzestanie leczenia (przed 56 tyg.): 175/688 (25%), w tym utrata z badania 24/688 (3%)			Zaprzestanie leczenia (przed 24 tyg.): 67/696 (10%), w tym utrata z badania 23/696 (3%) Zaprzestanie leczenia (przed 56 tyg.): 204/696 (29%), w tym utrata z badania 52/696 (7%)		
Metody implementacji danych utraconych		mLOCF					
Ocena ryzyka błędu systematycznego		Przedstawiono w Rozdz. B.2					

PREEMPT (PREEMPT 1 i PREEMPT 2)^a

Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (PREEMPT1: Kanada, USA PREEMPT2: Kanada, USA, Chorwacja, Szwajcaria, Niemcy, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Allergan Inc.

Miesiąc definiowany jako 28 dni (4 tyg.).

a) Ze względu na identyczną metodykę badania oraz fakt, iż autorzy badań PREEMPT kumulowali ich wyniki, traktując je jako 1 badanie, zdecydowano o przedstawieniu wspólnej charakterystyki dla badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2.

b) W badaniu stwierdzono istotne statystycznie różnice w charakterystykach wyjściowych pomiędzy BTX a PLC w odniesieniu do liczby epizodów bólu głowy, liczby epizodów migreny oraz skumulowanej liczby godzin z bólem głowy.

NCT01833130

Jednoośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy IV oceniające ewaluujące użyteczność kwestionariusza ACM w określeniu korzyści z leczenia BTX względem PLC u dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną

Kryteria włączenia

1) wiek 18–65 lat; 2) przewlekła migrena w wywiadzie przez co najmniej 6 mies. przed skринingiem; 2) ≥15 dni z bólem głowy podczas w okresie 28-dniowego skринingu (≥4 epizody bólu głowy trwające ≥4 godziny i ≥50 % dni z bólem głowy klasyfikowane jako migrenowy ból głowy)

Kryteria wykluczenia

1) choroby powodujące przewlekły ból twarzy jak np. choroba stawu skroniowo-żuchwowego lub fibromialgia; 2) stosowanie profilaktyki przeciw bólowi głowy w ciągu 4 tyg. przed skринingiem; 3) rozpoznanie miastonii, zespołu Eatona-Lamberta lub stwardnienia zanikowego bocznego; 4) uprzednie stosowanie toksyny botulinowej dowolnego serotypu z dowolnej przyczyny; 5) infekcje skóry lub trądzik w miejscach iniekcji; 6) akupunktura, przezskórna elektryczna stymulacja nerwów, trakcja czaszki, szyny dentystryczne w terapii bólu głowy, nocyceptywnie zahamowanie nerwu trójdzielnego, blokada nerwu potylicznego lub wstrzyknięcie środków znieczulających/steroidów w ciągu 4 tyg. przed skринingiem

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: zmiana wyniku kwestionariusza ACM-I względem wartości początkowej w 24 tyg.

II-rzędowe PK: jakość życia (kwestionariusze: ACM-S, ACM-I, HIT-6, MSQ), bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	BTX	PLC
Liczba pacjentów	19	26
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	43,7 (13,1)	42,2 (11,8)
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	bd	bd
Odsetek kobiet [%]	84	89
Rasa kaukaska [%]	bd	bd
BMI, średnia [kg/m²]	bd	bd
Liczba dni z bólem głowy w mies., średnia (SD)	bd	bd
Liczba dni z migreną w mies., średnia (SD)	bd	bd
Liczba epizodów bólu głowy w mies., średnia (SD)	bd	bd
Liczba epizodów migreny w mies., średnia (SD)	bd	bd
Liczba dni z umiarkowanym/silnym bólem głowy w mies., średnia (SD)	bd	bd
Łączna liczba godzin z bólem głowy w mies., średnia (SD)	bd	bd
HIT-6 w pkt, średnia (SD)	64,7 (4,2)	65,3 (5,5)
Ciężkie upośledzenie jakości życia (HIT-6 ≥60 pkt) [%]	bd	bd
Liczba linii uprzednich terapii profilaktycznych [%]	0	bd
	1	bd
	2	bd
	≥3	bd
Rodzaj uprzednio stosowanych	Topiramát	bd
	Kwas walproinowy	bd

NCT01833130			
terapii profilaktycznych	Amitryptylina	bd	bd
	Inne	bd	bd
Kontynuacja stosowania doustnych terapii profilaktycznych w trakcie leczenia BTX [%]		0	0
Nadużywanie leków przeciwbólowych [%]		bd	bd
Interwencja i komparator			
Schemat badania	Porównanie w układzie grup równoległych w stosunku 1:1: BTX: domięśniowo, w łącznej dawce 155 U w dniu 1. i w 12 tyg. PLC: domięśniowo, w dniu 1. i w 12 tyg.		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji	2 cykle BTX lub PLC (co 12 tyg.)		
Okres obserwacji	24 tyg.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		
Testowana hipoteza	bd		
Randomizacja	TAK (brak szczegółów)		
Ukrycie kodu alokacji	bd		
Zaślepienie	TAK, podwójne (zaślepieniu podlegali pacjenci, badacz oraz osoby oceniające wyniki)		
Analiza wyników	Skuteczność: analiza w populacji zgodnej z intencją leczenia, z wyłączeniem pacjentów, u których doszło do błędu w randomizacji (mITT) Bezpieczeństwo: analiza w populacji zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianych interwencji w dniu 0. (mITT)		
Utrata z badania	Błędna randomizacja: 7/52 (13%)		
Metody implementacji danych utraconych	bd		
Ocena ryzyka błędu systematycznego	Przedstawiono w Rozdz. B.2		
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (USA)		
Sponsor badania	Allergan		

B.2. Charakterystyka RWD

Aicua-Rapun 2016
Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa BTX u pacjentów z przewlekłą migreną, u których doszło do niepowodzenia leczenia doustnymi terapiami profilaktycznymi lub ich nietolerancji
Kryteria włączenia
1) dorośli pacjenci spełniający kryteria rozpoznania migreny przewlekłej zgodnie z kryteriami ICHD-3 beta; 2) pacjenci którzy otrzymali co najmniej 5 cykli BTX w trzech szpitalach w regionie Kastylii i Leon (Hiszpania) w okresie I 2012 – I 2016; 3) brak odpowiedzi na co najmniej 2 uprzednie linie leczenia profilaktycznego, w tym topiramatem (lub innym neuromodulatorem, o ile leczenie topiramatem nie było tolerowane) i β -blokerem
Kryteria wykluczenia
1) ciąża lub karmienie piersią; 2) nadużywanie alkoholu
Oceniane punkty końcowe
transformacja migreny przewlekłej w epizodyczną, liczba dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych / tryptanów

Aicua-Rapun 2016		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	BTX	
Liczba pacjentów	115	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	45,3 (12)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	3,6 (3,2)	
Odsetek kobiet [%]	85	
Rasa kaukaska [%]	bd	
BMI, średnia [kg/m ²]	bd	
Liczba dni z bólem głowy w mies., średnia (SD)	bd	
Liczba dni z migreną w mies., średnia (SD)	bd	
Liczba epizodów bólu głowy w mies., średnia (SD)	bd	
Liczba epizodów migreny w mies., średnia (SD)	bd	
Liczba epizodów umiarkowanego/silnego bólu głowy w mies., średnia (SD)	bd	
Łączna liczba godzin z bólem głowy w mies., średnia (SD)	bd	
HIT-6 w pkt, średnia (SD)	bd	
Ciężkie upośledzenie jakości życia (HIT-6 ≥60 pkt) [%]	bd	
Liczba linii uprzednich terapii profilaktycznych [%]	0	0
	1	0
	2	0
	≥3	100
	Rodzaj uprzednio stosowanych terapii profilaktycznych [%]	Topiramát
	Kwas walproinowy	bd
	Amitryptylina	bd
	Inne	bd
Kontynuacja stosowania doustnych terapii profilaktycznych w trakcie leczenia BTX [%]	93	
Nadużywanie leków przeciwbólowych [%]	80	
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	BTX (Botox®) co 12 tyg., schemat dawkowania zgodny z badaniem PREEMPT, dawka: 155 U (63%), 195 U (37%)	
Kointerwencje	Doustne leczenie profilaktyczne (93%), leczenie przeciwbólowe	
Okres interwencji	Średnia liczba cykli BTX: 7,6 (zakres: 5–13)	
Okres obserwacji		
Data zbierania danych	I 2012 – I 2016	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IVA	
Kierunek obserwacji	Retrospektywny	
Testowana hipoteza wyjściowa	nd	
Utrata z badania	0/115 (0)	
Ocena wiarygodności wg NICE	4/8	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Hiszpania)	
Sponsor badania	Allergan Inc. ^a	

a) Dawkę 195 U stosowano głównie u pacjentów, u których czas trwania odpowiedzi był krótszy niż 3 mies.

b) Wyłącznie w odniesieniu do kosztów związanych z opłatami za publikację artykułu w czasopiśmie, autorzy badania nie otrzymali żadnego honorarium.

Andreou 2018

Jednośrodkowe, prospektywne badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa BTX u pacjentów z przewlekłą migreną, zgodnie z wytycznymi NICE

Kryteria włączenia

1) dorośli pacjenci z rozpoznaniem migreny przewlekłej zgodnie z kryteriami ICHD-3 beta; 2) leczenie BTX w Headache Centre (Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londyn, Wielka Brytania) w okresie V 2013 – XII 2016 zgodnie z wytycznymi NICE; 3) nieskuteczność leczenia co najmniej III liniami leczenia profilaktycznego lub brak ich tolerancji; 4) brak poprawy dolegliwości bólowych po zaprzestaniu leczenia przeciwbólowego w przypadku pacjentów ze współwystępującym nadużywaniem leków przeciwbólowych; 5) dostępność wypełnionego dzienniczka bólu głowy oraz kwestionariusza HIT-6 w momencie włączenia do badania

Kryteria wykluczenia

bd

Oceniane punkty końcowe

Transformacja migreny przewlekłej w epizodyczną, zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o co najmniej 30%, liczba dni z bólem głowy, liczba dni z migrenowym bólem głowy, liczba dni wolnych od bólu głowy, zaprzestanie nadużywania leków przeciwbólowych, liczba dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych, jakość życia (HIT-6), bezpieczeństwo

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	BTX	
Liczba pacjentów	200	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	46 (12)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	5,9 (5,0)	
Odsetek kobiet [%]	79	
Rasa kaukaska [%]	bd	
BMI, średnia [kg/m ²]	bd	
Liczba dni z bólem głowy w mies., mediana (IQR)	24 (18–30)	
Liczba dni z migreną w mies., mediana (IQR)	13 (9–19)	
Liczba epizodów bólu głowy w mies., średnia (SD)	bd	
Liczba epizodów migreny w mies., średnia (SD)	bd	
Liczba epizodów umiarkowanego/silnego bólu głowy w mies., średnia (SD)	bd	
Łączna liczba godzin z bólem głowy w mies., średnia (SD)	bd	
HIT-6 w pkt, mediana (IQR)	70 (65–72)	
Ciężkie upośledzenie jakości życia (HIT-6 ≥60 pkt) [%]	bd	
Liczba linii uprzednich terapii profilaktycznych [%]	0	0
	1	0
	2	0
	≥3	100
	Rodzaj uprzednio stosowanych terapii profilaktycznych [%]	
	Topiramát	bd
	Kwas walproinowy	bd
	Amitryptylina	bd
	Inne	bd
Kontynuacja stosowania doustnych terapii profilaktycznych w trakcie leczenia BTX [%]	bd	
Nadużywanie leków przeciwbólowych [%]	45	
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	BTX (Botox®) co 12 tyg., schemat dawkowania zgodny z badaniem PREEMPT, dawka: 155 U (49%); >155–185U (51%)	
Kointerwencje	Leczenie przeciwbólowe	
Okres interwencji	2 – ≥13 cykli BTX (6 – >36 mies.)	
Okres obserwacji		

Andreou 2018	
Data zbierania danych	V 2013 – XII 2016
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVA
Kierunek obserwacji	Prospektywny
Testowana hipoteza wyjściowa	nd
Utrata z badania	bd
Ocena wiarygodności wg NICE	6/8
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Wielka Brytania)
Sponsor badania	Allergan ^a

a) Wyłącznie w odniesieniu do kosztów rozwoju elektronicznej bazy danych dla pacjentów leczonych BTX, firma nie miała wpływu na zbieranie i analizę danych oraz zawartość manuskryptu i jej publikację.

Guerzoni 2017	
Jednośrodkowe, retrospektywne badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, mające na celu długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa BTX u pacjentów z przewlekłą migreną, nadużywających leków przeciwbólowych	
Kryteria włączenia	
1) pacjenci z rozpoznaniem przewlekłej migreny wg kryteriów ICHD-III beta i współwystępującym nadużywaniem leków przeciwbólowych; 2) niepowodzenie leczenia co najmniej III liniami leczenia profilaktycznego; 3) przebyta szpitalna detoksyfikacja przed rozpoczęciem iniekcji BTX; 4) leczenie BTX w centrum leczenia bólu i uzależnień Uniwersytetu w Modenie (Włochy) w okresie I 2013 – II 2017	
Kryteria wykluczenia	
bd	
Oceniane punkty końcowe ^a	
zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o co najmniej 50%, bezpieczeństwo	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	BTX
Liczba pacjentów	90
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	45,2 (10,1)
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	bd
Odsetek kobiet [%]	84
Rasa kaukaska [%]	bd
BMI, średnia [kg/m ²]	bd
Liczba dni z bólem głowy w mies., średnia (SD)	bd
Liczba dni z migreną w mies., średnia (SD)	bd
Liczba epizodów bólu głowy w mies., średnia (SD)	bd
Liczba epizodów migreny w mies., średnia (SD)	bd
Liczba epizodów umiarkowanego/silnego bólu głowy w mies., średnia (SD)	bd
Łączna liczba godzin z bólem głowy w mies., średnia (SD)	bd
HIT-6 w pkt, mediana (IQR)	bd
Ciężkie upośledzenie jakości życia (HIT-6 \geq 60 pkt) [%]	bd
	0
	1
	2
	\geq 3
Liczba linii uprzednich terapii profilaktycznych [%]	0
	0
	0
	100
Rodzaj uprzednio stosowanych terapii	Topiramát
	bd

Guerzoni 2017	
profilaktycznych [%]	Kwas walproinowy bd
	Amitryptylina bd
	Inne bd
Kontynuacja stosowania doustnych terapii profilaktycznych w trakcie leczenia BTX [%]	38
Nadużywanie leków przeciwbólowych [%]	100 ^b
Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	BTX (Botox®) co 12 tyg., schemat dawkowania zgodny z badaniem PREEMPT, dawka: 155 U (100%); 195 U (9%) ^c
Kointerwencje	Doustne leczenie profilaktyczne (38%), w tym leki przeciwnadciśnieniowe (4%), antydepresanty (17%), leki przeciwpadaczkowe (17%); leczenie przeciwbólowe
Okres interwencji	
Okres obserwacji	7–13 cykli BTX (18–36 mies.)
Data zbierania danych	I 2013 – II 2017
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVB
Kierunek obserwacji	Retrospektywny
Testowana hipoteza wyjściowa	nd
Utrata z badania	3/90 (3)
Ocena wiarygodności wg NICE	4/8
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Włochy)
Sponsor badania	Allergan SpA-Italy ^d
<p>a) W badaniu oceniano również inne punkty końcowe, przy czym ze względu na fakt, iż odnosiły się one do populacji pacjentów o liczebności <50, nie uwzględniono ich w analizie klinicznej.</p> <p>b) Najczęściej nadużywanymi lekami przeciwbólowymi były tryptany (79%), następnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (46%). Leki złożone nadużywało 3% pacjentów.</p> <p>c) Pacjenci otrzymali dawkę 195 U tylko podczas jednego cyklu leczenia.</p> <p>d) Wyłącznie w odniesieniu do pokrycia opłat za publikację manuskryptu.</p>	
Stark 2019	
<p>Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BTX w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną w ramach PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme)</p>	
Kryteria włączenia	
<p>1) wiek ≥18 lat; 2) pacjent będący pod opieką neurologiczną; 3) bóle głowy występujące co najmniej 15 dni w mies., w tym co najmniej 8 dni z migrenowym bólem głowy, trwające co najmniej 6 mies.; 4) niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej III lekami profilaktycznymi lub przeciwwskazania do ich stosowania lub ich nietolerancja; 5) prawidłowe postępowanie w polekowych bólach głowy; 6) otrzymanie co najmniej 2 cykli BTX po 1 III 2014 r. i odbycie co najmniej jednej wizyty monitorującej po ich otrzymaniu</p>	
Kryteria wykluczenia	
<p>1) pacjenci otrzymujący BTX finansowany z innych źródeł niż PBS; 2) pacjenci otrzymujący BTX w innych celach niż profilaktyka bólów głowy oraz których ból głowy nie był spowodowany migreną przewlekłą lub mógł być przypisany do innej jednostki chorobowej; 3) stosowanie innych toksyn botulinowych niż onabotulina typu A lub innych leków mogących oddziaływać na transmisję nerwowo-mięśniową (np. aminoglikozydy)</p>	
Oceniane punkty końcowe	
<p>zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o co najmniej 50%, liczba dni z bólem głowy, liczba dni z migreną, liczba dni z ciężkim bólem głowy, liczba dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych, odsetek pacjentów stosujących leczenie przeciwbólowe, jakość życia (HIT-6), absenteizm, bezpieczeństwo</p>	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	BTX
Liczba pacjentów	211
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	44,6 (12,5)

Stark 2019		
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	14,5 (12,3) ^a	
Odsetek kobiet [%]	89	
Rasa kaukaska [%]	bd	
BMI, średnia [kg/m ²]	bd	
Liczba dni z bólem głowy w mies., średnia (SD)	25,2 (5,3)	
Liczba dni z migreną w mies., średnia (SD)	15,3 (7,9) ^b	
Liczba epizodów bólu głowy w mies., średnia (SD)	bd	
Liczba epizodów migreny w mies., średnia (SD)	bd	
Liczba epizodów umiarkowanego/silnego bólu głowy w mies., średnia (SD)	bd	
Łączna liczba godzin z bólem głowy w mies., średnia (SD)	bd	
Wyjściowy HIT-6 w pkt, średnia (SD)	68,2 (4,8) ^c	
Ciężkie upośledzenie jakości życia (HIT-6 \geq 60 pkt) [%]	98 ^c	
Liczba linii uprzednich terapii profilaktycznych [%]	0	0
	1	0
	2	0
	\geq 3	100
Rodzaj uprzednio stosowanych terapii profilaktycznych [%]	Topiramát	72
	Kwas walproinowy	30
	Amitryptylina	72
	Inne	bd ^d
Kontynuacja stosowania doustnych terapii profilaktycznych w trakcie leczenia BTX [%]	66	
Nadużywanie leków przeciwbólowych [%]	61	
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	BTX (Botox®) co 12 tyg., oczekiwany schemat dawkowania zgodny z badaniem PREEMPT, dawka: 155-195 U ^e	
Kointerwencje	Doustne leczenie profilaktyczne (66%), leczenie przeciwbólowe: proste analgetyki (74%), tryptany (65%), opioidy (23%)	
Okres interwencji	Średnia liczba cykli BTX: 4,2 (zakres: 2–11)	
Okres obserwacji, mediana (zakres)	26 tyg. (12–83 tyg.), 60 tyg. (23–251 tyg.)	
Data zbierania danych	IV 2016 – I 2017	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVA	
Kierunek obserwacji	Retrospektywny	
Testowana hipoteza wyjściowa	nd	
Utrata z badania	0/211 (0)	
Ocena wiarygodności wg NICE	5/8	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia)	
Sponsor badania	Allergan plc	

a) Dane dla 124 pacjentów.

b) Dane dla 197 pacjentów.

c) Dane dla 100 pacjentów.

d) Inne stosowane przez pacjentów leki profilaktyczne obejmowały: propranolol (68%), pizotifen (58%), werapamil (20%), kandesartan (12%), cyproheptadynę (9%), metysergid (7%), pregabalinę (6%).

e) Zgodnie z badaniem u niektórych pacjentów w pierwszym i ostatnim cyklu stosowano niższe lub wyższe dawki BTX (zakres: 50–200U; 50–205 U).

B.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2)

Tabela 33.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu PREEMPT 1

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	PREEMPT 1
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	BTX+BSC
Komparator:	PLC+BSC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana częstości epizodów bólu głowy względem wartości początkowej w 24 tyg.
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	MD [95% CI] = 0,1 [-1,12; 0,39]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna, blokowa (wielkość bloku = 4) ze stratyfikacją ze względu na nadużywanie leków przeciwbólowych (tak / nie)	I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Alokacja utajniona prawidłowo (kod alokacji dostępny wyłącznie na centralnym serwerze)	I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Istotnie statystycznie różnice w charakterystykach wyjściowych pomiędzy BTX a PLC w odniesieniu do liczby epizodów bólu głowy, liczby epizodów migreny oraz skumulowanej liczby godzin z bólem głowy.	I
Ocena ryzyka błędu		Pewne ryzyko
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie. Stosowano PLC identyczne z interwencją.	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza zgodna z intencją leczenia (ITT)	I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	W przypadku brakujących danych zastosowano metodę imputacji: mLOCF	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Informacje o epizodach bólu głowy zbierano codziennie za pomocą systemu IVRS (<i>interactive voice response system</i>)	I
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji, jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki była zaślepiona	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano w czasie zdefiniowanym protokołem, tj. po 24 tyg. od rozpoczęcia leczenia (po 2 cyklach terapii).	I
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np.	Analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z pierwotnym planem	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	analizy statystycznej.
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	N
Ocena ryzyka błędu	Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia	

Tabela 34.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu PREEMPT 2

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	PREEMPT 2
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	BTX+BSC
Komparator:	PLC+BSC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej w 24 tyg.
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	MD [95% CI] = -2,3 [-3,25; -1,31]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna, blokowa (wielkość bloku = 4) ze stratyfikacją ze względu na nadużywanie leków przeciwbólowych (tak / nie)	I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Alokacja utajniona prawidłowo (kod alokacji dostępny wyłącznie na centralnym serwerze)	I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic w charakterystykach wyjściowych pomiędzy ramionami.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie. Stosowano PLC identyczne z interwencją.	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza zgodna z intencją leczenia (ITT)	I

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	W przypadku brakujących danych zastosowano metodę imputacji: mLOCF	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Informacje o epizodach bólu głowy zbierano codziennie za pomocą systemu IVRS (<i>interactive voice response system</i>)	I
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji, jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki była zaślepią	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z	Ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano w czasie zdefiniowanym protokołem, tj. po	I

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	24 tyg. od rozpoczęcia leczenia (po 2 cyklach terapii).
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z pierwotnym planem analizy statystycznej.
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	
Niskie	
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Tabela 35.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2) w badaniu NCT01833130

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	NCT01833130
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	BTX
Komparator:	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	zmiana wyniku kwestionariusza ACM-I względem wartości początkowej w 24 tyg.
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	MD [95% CI] = -4,70 [-21,15; 11,75]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**
- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak szczegółów dotyczących sposobu randomizacji i ukrycia kodu alokacji	<u>BI</u>
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak szczegółowych charakterystyk wyjściowych	<u>BI</u>
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Zastosowano podwójne zaślepienie.	<u>N</u>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Stosowano PLC identyczne z ocenianą interwencją.	<u>N</u>
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie stwierdzono.	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (mITT)	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	W badaniu odnotowano wysoką utratę danych z badania dla pierwszorzędowego punktu końcowego w obydwu grupach (>5%)	<u>N</u>
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brak szczegółowych informacji	<u>N</u>
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Brak szczegółowych informacji	<u>BI</u>
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Mało prawdopodobne, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości (porównywalne braki w obydwu grupach)	<u>PN</u>
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	W obydwu do oceny użyto tych samych kwestionariuszy	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki była zaślepiena	<u>N</u>
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Oceny pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano zgodnie z planem analizy po 24 tyg. od rozpoczęcia leczenia.	<u>I</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pomiar I-rzędowego punktu końcowego odbywał się zgodnie z określoną techniką i w określonym czasie.	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

B.4. Ocena wiarygodności RWD wg NICE

Tabela 36.
Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg skali NICE

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Aicua-Rapun 2016	Andreou 2018	Guerzoni 2017	Stark 2019
1.	Czy badanie było wieloosrodkowe?	1	0	0	1
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0	1	1	1
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	0	1	0	0
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0	1	0	0
SUMA		4/8	6/8	4/8	5/8

B.5. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Tabela 37.
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych

Domena	Jackson 2012	Jabbari 2011	Herd 2018	Shen 2020	Bruloy 2019	Shamilyan 2013
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK	Częściowo TAK	TAK	Częściowo TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK

Domena	Jackson 2012	Jabbari 2011	Herd 2018	Shen 2020	Bruloy 2019	Shamilyan 2013
wykluczenia?						
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK	NIE	TAK	TAK	Częściowo TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	NIE	NIE	TAK
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE	>1 x NIE	0 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	0 X NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	>1 x NIE	>1 x NIE	1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	1 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	Niska	Krytycznie niska	Wysoka	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Wysoka

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przeгляд wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przeгляд umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przeгляд niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przeгляд krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

Aneks C. Badania wykluczone

Tabela 38.
Badania wykluczone

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
1.	Alpuente 2018	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu BTX	OnabotulinumtoxinA: How and when do our patients improve?	Journal of Headache and Pain. 2018;19:
2.	Alpuente 2019	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu BTX	Short and Mid-term predictors of response to OnabotulinumtoxinA: A practical approach from a Spanish Headache Specialized Unit	Journal of Headache and Pain. 2019;20:
3.	Christopher 2011	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu BTX	Onbotulinumtoxina for the treatment of chronic migraine: Long-term outcome	Annals of Neurology. 2011;70:S60
4.	Donisi 2020	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu BTX	Exploring Emotional Distress, Psychological Traits and Attitudes in Patients with Chronic Migraine Undergoing OnabotulinumtoxinA Prophylaxis versus Withdrawal Treatment.	Toxins (Basel). 2020 Sep 8;12(9):577. doi: 10.3390/toxins12090577.
5.	Forbes 2015	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu BTX	Use of physiotherapy by 83 people with chronic migraine undergoing treatment with botulinum toxin Type A (BTX-A)	Cephalalgia. 2015;35:59
6.	Forbes 2015	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu BTX	Treating chronic migraine with botulinum toxin Type A (BTX-A)-do affective disorders influence 12 month outcome?	Cephalalgia. 2015;35:59
7.	Gonzalez Martinez 2018	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu BTX	Do personality traits influence onabotulinumtoxin a response in patients with chronic migraine?	Cephalalgia. 2018;38:104-105
8.	Guerra 2013	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu BTX	Predictors to treatment response in patients with chronic migraines: Can the course of the disease be changed?	Cephalalgia. 2013;33:57-58
9.	Lee 2011	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu BTX	Maintained efficacy of onabotulinum toxin a in refractory chronic migraine	Pain Medicine. 2011;12:513
10.	Maasumi 2015	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu BTX	On abotulinumtoxin-a injection and patient reported outcome	Cephalalgia. 2015;35:154
11.	Monteiro 2013	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu BTX	Botulinum toxin type A for the treatment of cephalic cutaneous allodynia in chronic migraine: a randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot trial	Movement disorders. 2013;28:S425
12.	Ramirez 2013	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu BTX	Efficacy of botulinum toxin type a botox® for chronic migraine, results from a headache center in medellin- Colombia	Cephalalgia. 2013;33:257
13.	Reddy 2015	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu BTX	Assessing migraine: An enquiry into prophylactic treatment patterns by diagnosis: The amend study	Neurology. 2015;84:
14.	Riggins 2019	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu BTX	Does the presence of cranial autonomic symptoms in chronic migraine patients predict efficacy of botox injections?	Neurology. 2019;92:
15.	Roka 2015	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu BTX	Botox (onabotulinumtoxin) for treatment of post traumatic chronic migraine headaches (PTCMH) in veterans	Neurology. 2015;84:
16.	Sierra Mencia 2020	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu BTX	Is tolerability to onabotulinumtoxin A injection correlated with adverse events or clinical response A prospective cohort study	European Journal of Neurology. 2020;27:1090

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
17.	Silberstein 2010	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu BTX	Headache prophylaxis with BoNTA: patient characteristics.	Headache. 2010 Jan;50(1):63-70. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01481.x. Epub 2009 Jun 22.
18.	Susie 2018	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu BTX	Headache outcome measures in medically refractory chronic migraine patients treated with OnabotulinumtoxinA	Journal of Headache and Pain. 2018;19:
19.	Torres-Ferrus 2018	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu BTX	PrevenBox: Evaluation of concomitant use of preventive medications with OnabotulinumtoxinA in migraine	Journal of Headache and Pain. 2018;19:
20.	Berger 2014	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Identification of chronic migraineurs in health insurance claims data	Headache. 2014;54:17
21.	Pavlovic 2019	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Evaluation of the 6-Item Identify Chronic Migraine (ID-CM) screener in a large medical group	Cephalalgia. 2019;39:283-284
22.	Velasco-Juanes 2018	Interwencja	BTX w różnych dawkach (brak wyników w podgrupie otrzymującej 155U)	Clinical treatment of chronic and episodic migraine with onabotulinumtoxinA in a real-world setting	Drugs and Therapy Perspectives. 2018;34:335-343
23.	Volcy Gomez 2014	Interwencja	Mieszana populacja pod względem stosowanych interwencji (brak wyników w podgrupie pacjentów stosujących BTX)	An innovative model care in a headache unit in Colombia: Clinical results from a pilot phase	Headache. 2014;54:44-45
24.	Cohen 2020	Interwencja	Niezgodna interwencja (BTX w skojarzeniu z przeciwciałami anti-CGRP)	Efficacy and tolerability of cgrp monoclonal antibody medications in patients with chronic migraine undergoing treatment with onabotulinumtoxinA	Headache. 2020;60:13
25.	Cowan 2020	Interwencja	Niezgodna interwencja (BTX w skojarzeniu z przeciwciałami anti-CGRP)	Profiling physicians prescribing concurrent anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody and onabotulinumtoxinA for migraine prevention: Results from an annual us patient chart audit	Headache. 2020;60:23-24
26.	Dodick 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja (Dysport, 250 U)	OnabotulinumtoxinA for chronic migraine treatment: 75% responder analysis from double-blind, randomized, placebo-controlled phase of PREEMPT	Journal of headache and pain. 2013;14:
27.	Tiseo 2019	Interwencja	Niezgodna interwencja (erenumab)	Safety and efficacy of erenumab for the preventive treatment of migraine: A real-world, prospective, observational study from a Headache Center	Neurological Sciences. 2019;40:S230
28.	Lee 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja (leczenie chirurgiczne)	Positive botulinum toxin type a response is a prognosticator for migraine surgery success.	Plast Reconstr Surg. 2013 Apr;131(4):751-7. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182818b7f.
29.	Liu 2012	Interwencja	Niezgodna interwencja (leczenie chirurgiczne, BTX w nieznannej dawce była podawana wyłącznie w celach diagnostycznych)	A comparison of outcome of surgical treatment of migraine headaches using a constellation of symptoms versus botulinum toxin type A to identify the trigger sites.	Plast Reconstr Surg. 2012 Feb;129(2):413-9. doi: 10.1097/PRS.0b013e31823aebc7.
30.	Mazza 2016	Interwencja	Niezgodna technika podawania BTX (podanie podskórne)	Subcutaneous botulinum toxin type A treatment for prophylaxis of headaches in chronic migraine: a new therapeutic strategy	Cephalalgia. 2016;36:35
31.	Bartkova 2016	Interwencja	Niezgodne dawkowanie BTX (100-150 U)	Onabotulinumtoxin-A in chronic refractory migraine: A pilot study	European Journal of Neurology. 2016;23:637
32.	Diel 2019	Interwencja	Niezgodne dawkowanie BTX (100-150 U)	Photophobia and sensations of dryness in patients with migraine occur independent of baseline tear volume and improve following botulinum toxin A injections.	Br J Ophthalmol. 2019 Aug;103(8):1024-1029. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312649. Epub 2018 Sep 29.

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
33.	Jimenez Sanders 2015	Interwencja	Niezdadne dawkowanie BTX (100-175 U)	Safety and efficacy of botulinum toxin for chronic migraine in the elderly	Cephalalgia. 2015;35:53
34.	NCT00660192 2008	Interwencja	Niezdadne dawkowanie BTX (100-200 U)	Investigation of Efficacy and Safety of Botulinum Toxin A (Botox-Allergan Inc) in Migraine Headaches	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00660192 . 2008;:
35.	Castanón 2018	Interwencja	Niezdadne dawkowanie BTX (100-250 U)	Effectiveness and safety of OnabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine in patients older than 65	Journal of Headache and Pain. 2018;19:
36.	Mathew 2005	Interwencja	Niezdadne dawkowanie BTX (100-260 U)	Botulinum toxin type A (BOTOX®) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Headache. 2005;45:293-307
37.	Mathew 2011	Interwencja	Niezdadne dawkowanie BTX (100 U)	Onabotulinum toxin-a in chronic migraine (CM); 10 years experience in 376 patients evaluated prospectively	Cephalalgia. 2011;31:80
38.	Grazzi 2013	Interwencja	Niezdadne dawkowanie BTX (100 U, 150 U)	Onabotulinum toxin A for treatment of chronic migraine with medication overuse.	Neurol Sci. 2013 May;34 Suppl 1:S27-8. doi: 10.1007/s10072-013-1381-1.
39.	Dodick 2005	Interwencja	Niezdadne dawkowanie BTX (105-260 U)	Botulinum toxin type a for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study.	Headache. 2005 Apr;45(4):315-24. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05068.x.
40.	Grazzi 2012	Interwencja	Niezdadne dawkowanie BTX (150 U)	Botulinum A toxin for treatment of chronic migraine	Neurological Sciences. 2012;33:S220
41.	Heydarova 2019	Interwencja	Niezdadne dawkowanie BTX (200 U)	Comparison of Onabotulinumtoxin A with other preventive medications (amitriptyline, topiramate and candesartan) in the management of chronic migraine	European journal of neurology. 2019;26:629-
42.	Menezes 2007	Interwencja	Niezdadne dawkowanie BTX (250 U)	Botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: an open-label trial.	Arq Neuropsiquiatr. 2007 Sep;65(3A):596-8. doi: 10.1590/s0004-282x2007000400009.
43.	Ferlisi 2019	Interwencja	Niezdadne dawkowanie BTX (395 U)	OnabotulinumtoxinA affects visual cortical excitability in chronic migraineurs: Preliminary results of a study with sound induced flash illusions	Neurological Sciences. 2019;40:S247-S248
44.	Kazemian 2017	Interwencja	Niezdadne dawkowanie BTX (680 U)	Safety and efficacy of botulinum toxin A in MS patients with intractable chronic migraine	Multiple Sclerosis Journal. 2017;23:960
45.	Ranoux 2017	Interwencja	Niezdadne dawkowanie BTX (70-150 U)	OnabotulinumtoxinA injections in chronic migraine, targeted to sites of pericranial myofascial pain: an observational, open label, real-life cohort study.	J Headache Pain. 2017 Dec;18(1):75. doi: 10.1186/s10194-017-0781-7. Epub 2017 Jul 21.
46.	Lal 2012	Interwencja	Niezdadne dawkowanie BTX u 91% pacjentów (100 U, BTX w dawce 155 U otrzymało tylko 2 pacjentów)	Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in the elderly: A retrospective analysis	Headache. 2012;52:880-881
47.	Vu 2018	Interwencja	Niezdadny rodzaj BTX (Xeomin)	Evaluation of incobotulinumtoxinA as prophylactic treatment of chronic headache in veterans	Neurology. 2018;90:
48.	Song 2015	Interwencja	Niezdadny rodzaj i dawkowanie BTX (BTXA, 7250 U)	Efficacy of type a botulinum toxin injections and infrared polarized light on treating chronic migraine.	Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19(11):1976-82.

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
49.	Hollanda 2014	Interwencja	Niezdgodny rodzaj i dawkowanie BTX (Prosigne, 48-96 U)	Botulinum toxin type a for cephalic cutaneous allodynia in chronic migraine: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial.	Neurol Int. 2014 Dec 5;6(4):5133. doi: 10.4081/ni.2014.5133. eCollection 2014 Oct 23.
50.	Lopez- 2014	Interwencja	Niezdgodny schemat dawkowania BTX (jak dla połowiczego kurczu twarzy)	Effect of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin/A) in migraine and trigeminal neuralgia, when is injected with a scheme of chemodenevation for the treatment of hemifacial spasm	Movement disorders.. 2014;29:S510-S511
51.	Mazza 2015	Interwencja	Niezdgodny schemat dawkowania BTX (podanie podskórne w okolice nerwu trójdzielnego lub podskórne/domięśniowe w okolicę potyliczną/szyjną)	Predictor factors influencing the response to botulinum toxin type a bonta) in chronic migraine: A new therapeutic strategy	Neurological Sciences. 2015;36:S173
52.	Mazza 2015	Interwencja	Niezdgodny schemat dawkowania BTX (podanie podskórne w okolice nerwu trójdzielnego lub podskórne/domięśniowe w okolicę potyliczną/szyjną)	Predictor factors influencing the response to botulinum toxin type a (BoNTA) in chronic migraine: A new therapeutic strategy	Cephalalgia. 2015;35:38-39
53.	Janis 2017	Interwencja	Odmienny schemat dawkowania BTX (strategia <i>nerve-directed</i>)	Targeted Peripheral Nerve-directed Onabotulinumtoxin A Injection for Effective Long-term Therapy for Migraine Headache.	Plast Reconstr Surg Glob Open. 2017 Mar 28;5(3):e1270. doi: 10.1097/GOX.0000000000001270. eCollection 2017 Mar.
54.	Khalil 2014	Interwencja	Zbyt mała liczba podań BTX (na 284 pacjentów BTX podano 455 cykli - średnio 1,6 cykl na pacjenta) - Hull Migraine Clinic	Prospective analysis of the use of OnabotulinumtoxinA (BOTOX) in the treatment of chronic migraine; real-life data in 254 patients from Hull, U.K.	J Headache Pain. 2014 Sep 1;15(1):54. doi: 10.1186/1129-2377-15-54.
55.	Blumenkron 2006	Język	Język hiszpański	Efficacy of botulinum toxin type A in patients with migraine	Medicina interna de mexico. 2006;22:25-31
56.	Pérez-Pereda 2019	Język	Język hiszpański	Real need for headache services and their resource consumption: A retrospective observational study on a cohort in cantabria	Revista de Neurologia. 2019;68:510-516
57.	DRKS00009607 2015	Język	Język niemiecki	Relevance of cervical muscles for the joint position error- an observational study with Botulinumtoxin for patients with migraine	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009607 . 2015;:
58.	Naderinabi 2017	Komparator	Niezdgodne komparatory (akupunktura, kwas walproinowy)	Acupuncture and botulinum toxin A injection in the treatment of chronic migraine: a randomized controlled study	Caspian journal of internal medicine. 2017;8:196-204
59.	Naprienko 2020	Komparator	Niezdgodne komparatory (akupunktura, topiramet)	The Burden of Migraine in Real Clinical Practice: Clinical and Economic Aspects	Neuroscience and Behavioral Physiology. 2020;50:20-26
60.	Deodato 2019	Komparator	Niezdgodny komparator (fizjoterapia)	Comparative assessment of efficacy of physical therapy and onabotulinumtoxin A on headache parameters and pressure pain threshold in chronic migraine	Neurological Sciences. 2019;40:S240
61.	Granato 2017	Komparator	Niezdgodny komparator (fizjoterapia)	Efficacy of onabotulinumtoxin a and physical therapy combined treatment in chronic migraine	Journal of headache and pain. 2017;18:
62.	Granato 2018	Komparator	Niezdgodny komparator (fizjoterapia)	Physical Therapy and Onabotulinumtoxin A in chronic migraine: a three-arm randomized perspective study	Journal of headache and pain. 2018;19:
63.	NA 2018	Komparator	Niezdgodny komparator (niskodawkowana laseroterapia)	Botulinum toxin a (BT-A) versus low-level laser therapy (LLLT) in chronic migraine treatment: a comparison	Arquivos de neuro-psiquiatria. 2018;76:663-667

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
64.	Hollier 2020	Metodyka	Analiza efektywności kosztowej	Updated cost-effectiveness analysis of onabotulinumtoxinA for the prevention of headache in adults with chronic migraine who have previously received three or more preventive treatments in the UK	Journal of Medical Economics. 2020;23:113-123
65.	Diener 2014	Metodyka	Analiza zbiorcza dla bezpieczeństwa BTX w różnych dawkach	Pooled analysis of the safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine.	Eur J Neurol. 2014 Jun;21(6):851-9. doi: 10.1111/ene.12393. Epub 2014 Mar 15.
66.	Tassorelli 2017	Metodyka	Badanie ankietowe wśród neurologów dotyczących administracji BTX	Onabotulinumtoxin A for the management of chronic migraine in current clinical practice: results of a survey of sixty-three Italian headache centers.	J Headache Pain. 2017 Dec;18(1):66. doi: 10.1186/s10194-017-0773-7. Epub 2017 Jun 30.
67.	Begasse de Dhaem 2020	Metodyka	Badanie ankietowe wśród lekarzy dotycząca dawkowania BTX	Modifications to the PREEMPT Protocol for OnabotulinumtoxinA Injections for Chronic Migraine in Clinical Practice.	Headache. 2020 Apr 25. doi: 10.1111/head.13823.
68.	NCT01071096 2010	Metodyka	Badanie cross-over	Calcitonin Gene-related Peptide Levels in Chronic Migraine	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01071096 . 2010;:
69.	Pijpers 2019	Metodyka	Ocena skuteczności BTX względem PLC po jednym cyklu leczenia	Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial.	Brain. 2019 May 1;142(5):1203-1214. doi: 10.1093/brain/awz052.
70.	Cattin 2003	Metodyka	Opis 4 przypadków	Botulinum toxin as a preventive treatment for migraine and chronic tension headache.	N Z Med J. 2003 May 16;116(1174):U440.
71.	Blumenfeld 2020	Metodyka	Wtórne porównanie wyników badań PREEMPT i COMPEL	Clinically meaningful benefits of onabotulinumtoxinA beyond headache days in chronic migraine: Analysis of the compel and pooled preempt studies	Neurology. 2020;94:
72.	Aurora S 2015	Metodyka	Wtórne zestawienie danych pochodzących z badań PREEMPT i COMPEL	Descriptive comparison of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for headache prophylaxis in adult chronic migraine patients from two long-term, multicenter studies: compel vs. Preempt	Cephalalgia.. 2015;35:47
73.	Ho 2020	Metodyka	Zbyt krótki okres obserwacji (12 tyg.)	Cognitive effects of onabotulinumtoxinA in chronic migraine	BMJ Neurology Open. 2020;2:
74.	V kelis 2018	Populacja	Analiza w podgrupie pacjentów którzy odpowiedzieli na leczenie BTX po 3 cyklu	Sustained onabotulinumtoxinA therapeutic benefits in patients with chronic migraine over 3 years of treatment.	J Headache Pain. 2018 Sep 17;19(1):87. doi: 10.1186/s10194-018-0918-3.
75.	Blumenfeld 2018	Populacja	Badanie przeprowadzone w mieszanej populacji pod względem uprzednich linii leczenia profilaktycznego (brak wyników w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu III linii) - badanie COMPEL	Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study.	J Headache Pain. 2018 Feb 5;19(1):13. doi: 10.1186/s10194-018-0840-8.
76.	Winner 2019	Populacja	Badanie przeprowadzone w mieszanej populacji pod względem uprzednich linii leczenia profilaktycznego (brak wyników w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu III linii) - badanie COMPEL	Long-Term Safety and Tolerability of OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Chronic Migraine: Results of the COMPEL Study.	Drug Saf. 2019 Aug;42(8):1013-1024. doi: 10.1007/s40264-019-00824-3.
77.	Aicua 2015	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	OnabotulinumtoxinA in chronic migraine after one year. Data considering medication overuse and concurrent preventatives in 62 patients	Cephalalgia. 2015;35:61-62
78.	Alessiani 2018	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Short-term psychodynamic psychotherapy versus onabotulinumtoxinA as preventive therapy in chronic migraine: A real world study	Journal of Headache and Pain. 2018;19:

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
79.	Ashkanani 2020	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Onabotulinumtoxin a improves psychological aspects in chronic migraine patients	Neurology. 2020;94:
80.	Barad 2019	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Response to BotulinumtoxinA in a migraine cohort with multiple comorbidities and widespread pain.	Reg Anesth Pain Med. 2019 Jun;44(6):660-668. doi: 10.1136/rapm-2018-100196.
81.	Belvis 2018	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Effectiveness of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine. if early introduction: Faster, cheaper and more satisfactory	Journal of Headache and Pain. 2018;19:
82.	Boudreau 2015	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Prophylactic onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine and comorbid depression: An open-label, multicenter, pilot study of efficacy, safety and effect on headache-related disability, depression, and anxiety.	Int J Gen Med. 2015 Feb 18;8:79-86. doi: 10.2147/IJGM.S70456. eCollection 2015.
83.	Boudreau 2016	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	A prospective, observational study of patient-reported outcomes in adult chronic migraine patients treated with onabotulinumtoxinA: Predict study methods and baseline data	Headache. 2016;56:28
84.	Boudreau 2017	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Impact of chronic migraine on health resource utilization, quality of life, and work productivity: Baseline results from a prospective, observational study (PREDICT)	Cephalalgia. 2017;37:105
85.	Boudreau 2019	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Impact of onabotulinumtoxinA on quality of life, health resource utilization, and work productivity in people with chronic migraine: Interim results from a prospective, observational study (PREDICT)	Neurology. 2019;92:
86.	Boudreau 2019	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	OnabotulinumtoxinA, quality of life, health resource utilization, and work productivity in chronic migraine: Interim results from PREDICT	Canadian Journal of Neurological Sciences. 2019;46:S16
87.	Boudreau 2020	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	OnabotulinumtoxinA treatment improved health-related quality of life in adults with chronic migraine: Results from a prospective, observational study (predict)	Neurology. 2020;94:
88.	Boudreau 2020	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Onabotulinumtoxin a treatment improved health-related quality of life in adults with chronic migraine in the PREDICT Study: Results from study completers	European Journal of Neurology. 2020;27:154
89.	Boudreau 2020	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Healthcare resource utilization and health-related quality of life in adult patients with chronic migraine: Results from the predict study	Headache. 2020;60:16-17
90.	Byun 2017	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Prolonged Effect of OnabotulinumtoxinA on Chronic Migraine in 87 Koreans.	J Clin Neurol. 2017 Jan;13(1):98-100. doi: 10.3988/jcn.2017.13.1.98. Epub 2016 Nov 17.
91.	Cesaretti 2016	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	OnabotulinumtoxinA in the treatment for chronic migraine: Four years follow-up in the experience of Careggi Hospital	Clinical Neurophysiology. 2016;127:e144-e145
92.	Corbelli 2019	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Sustained efficacy and safety of ONABOTULINUM TOXIN TYPE A in chronic migraine patients: A multicentric prospective real-life study	Neurological Sciences. 2019;40:S248
93.	Dikmen 2017	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	What happens when chronic migraine patients quit onabotulinumtoxinA?	Cephalalgia. 2017;37:85-86
94.	Dini 2016	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Plasma Levels of Oxidative Stress Markers, before and after BoNT/A Treatment, in Chronic Migraine	Toxins. 2019;11:608

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
95.	Dominguez 2016	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: long-term outcome and predictors of efficacy in a large multicentre study in Spain	Cephalalgia. Conference: 5th european headache and migraine trust international congress, EHMTIC 2016. United kingdom. Conference start: 20160915. Conference end: 20160918. 2016;36:28-29
96.	Evangelista 2017	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	The profile of super-responders to onabotulinumtoxin A for chronic migraine: Data from an observational study	Journal of Headache and Pain. 2017;18:
97.	Grazzi 2016	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Botulinum a toxin for treatment of chronic migraine with medication overuse	Cephalalgia. 2016;36:21-22
98.	Grazzi 2019	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Catastrophizing attitude changes accompanying Onabotulinumtoxin A treatment in Chronic Migraine with Medication Overuse: Interim findings	Cephalalgia. 2019;39:262
99.	Guerzoni 2015	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	P045. OnabotulinumtoxinA: long term treatment for chronic migraine with medication overuse.	J Headache Pain. 2015 Dec;16(Suppl 1):A183. doi: 10.1186/1129-2377-16-S1-A183.
100.	Guerzoni 2015	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Increased efficacy of regularly repeated cycles with OnabotulinumtoxinA in MOH patients beyond the first year of treatment.	J Headache Pain. 2015;17:48. doi: 10.1186/s10194-016-0634-9. Epub 2016 May 4.
101.	Hepp 2015	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	The real-world impact of onabotulinumtoxinA on headache-related er visits and hospitalizations in the management of chronic migraine	Neurology. 2015;84:
102.	Lambru 2016	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Long-term experience of onabotulinumtoxinA in a large series of chronic migraine patients	Cephalalgia. 2016;36:47
103.	Lee 2015	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Characteristics of onabotulinumtoxin-a responder among chronic migraine patients	Cephalalgia. 2015;35:50
104.	Lee 2016	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Factors associated with favorable outcome in botulinum toxin A treatment for chronic migraine: A clinic-based prospective study.	J Neurol Sci. 2016 Apr 15;363:51-4. doi: 10.1016/j.jns.2016.01.054. Epub 2016 Jan 26.
105.	Maasumi 2015	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Effect of OnabotulinumtoxinA Injection on Depression in Chronic Migraine.	Headache. 2015 Oct;55(9):1218-24. doi: 10.1111/head.12657. Epub 2015 Sep 18.
106.	Matharu 2017	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Utilization and safety of onabotulinumtoxinA for the prophylactic treatment of chronic migraine from an observational study in Europe.	Cephalalgia. 2017 Dec;37(14):1384-1397. doi: 10.1177/0333102417724150. Epub 2017 Jul 31.
107.	Michael 2016	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Predictors of early positive response to treatment of chronic migraine with onabotulinumtoxinA	Headache. 2016;56:30-31
108.	Moreno 2017	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Pharmacogenetics in chronic migraine: Role of CALCA and TRPV1 genes in therapeutic response to Onabotulinumtoxin A	European Journal of Neurology. 2017;24:25
109.	Pascual 2015	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Long-term experience with onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine: Lessons after one year	Cephalalgia. 2015;35:54

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
110.	Peretz 2016	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	A study of adverse events attributed to onabotulinum toxin a for chronic migraine prophylaxis	Headache. 2016;56:25-26
111.	Perez 2017	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Wearing-off effect of onabotulinumtoxina in chronic migraine: Evaluation in a series of 117 patients	European Journal of Neurology. 2017;24:547
112.	Rothrock 2011	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Onabotulinumtoxina for the treatment of chronic migraine: Long-term outcome	Headache. 2011;51:60
113.	Rothrock 2014	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Predictors of early treatment response in patients with chronic migraine receiving onabotulinumtoxina injection therapy	Headache. 2014;54:1429
114.	Rothrock 2016	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Can botox be stopped?: Discontinuing onabotulinumtoxina therapy following remission to infrequent episodic migraine	Headache. 2016;56:30
115.	Santoro 2015	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	P025. Two-year follow-up with OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: a real life evaluation of 113 patients.	J Headache Pain. 2015 Dec;16(Suppl 1):A182. doi: 10.1186/1129-2377-16-S1-A182.
116.	Trimboli 2016	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych	Dose-response analysis of onabotulinumtoxin a in chronic migraine	Cephalalgia. 2016;36:46
117.	Boudreau 2018	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych 3 liniami leczenia profilaktycznego	Impact of onabotulinumtoxina on quality of life, health resource utilization, and work productivity in people with chronic migraine: Interim results from a prospective, observational study (PREDICT)	Headache. 2018;58:94
118.	Yalinay Dikmen 2015	Populacja	Brak informacji u pacjentów uprzednio leczonych	Onabotulinumtoxina in chronic migraine	Cephalalgia. 2015;35:42
119.	Lin 2014	Populacja	Mała liczebność w podgrupie pacjentów stosujących BTX w dawce 155U (N = 27)	Efficacy, safety, and predictors of response to botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: a retrospective study.	J Chin Med Assoc. 2014 Jan;77(1):10-5. doi: 10.1016/j.jcma.2013.09.006. Epub 2013 Oct 23.
120.	Volcy 2011	Populacja	Mieszana populacja pacjentów z bólami głowy (brak wyników w podgrupie pacjentów z migreną przewlekłą)	Clinical characteristics and clinical responses to botulinum toxin type a (Botox®) in patients with chronic daily headache in Medellin, Colombia	Headache. 2011;51:15
121.	Yerry 2015	Populacja	Mieszana populacja pod względem bólów głowy (brak wyników w podgrupie dla pacjentów z przewlekłą migreną)	Onabotulinum toxin a for the treatment of headache in service members with a history of mild traumatic brain injury: a cohort study.	Headache. 2015 Mar;55(3):395-406. doi: 10.1111/head.12495. Epub 2015 Feb 3.
122.	Secades 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem częstości napadów migreny (brak wyników w podgrupie pacjentów z migreną przewlekłą)	Synergic effect of anesthetic block and botulinum toxin in migraine in clinical practice	European Journal of Neurology. 2020;27:1087-1088
123.	Cernuda-Morollón 2015	Populacja	Mieszana populacja pod względem dawkowania BTX (100-200U)	Long-term experience with onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine: What happens after one year?	Cephalalgia. 2015 Sep;35(10):864-8. doi: 10.1177/0333102414561873. Epub 2014 Nov 27.
124.	Alpuente 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem liczby uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie stosującej uprzednio III linię)	Early efficacy and late gain in chronic and high-frequency episodic migraine with onabotulinumtoxinA.	Eur J Neurol. 2019 Dec;26(12):1464-1470. doi: 10.1111/ene.14028. Epub 2019 Jul 18.

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
125.	Altuna 2016	Populacja	Mieszana populacja pod względem liczby uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie stosującej uprzednio III linie)	Communication of results of the employment of Onabotulinumtoxin A in chronic migraine	European Journal of Neurology. 2016;23:633
126.	Aydinlar 2017	Populacja	Mieszana populacja pod względem liczby uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie stosującej uprzednio III linie)	OnabotulinumtoxinA effectiveness on chronic migraine, negative emotional states and sleep quality: a single-center prospective cohort study.	J Headache Pain. 2017 Dec;18(1):23. doi: 10.1186/s10194-017-0723-4. Epub 2017 Feb 17.
127.	Burch 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem liczby uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie stosującej uprzednio III linie)	Longitudinal preventive medication use patterns in patients receiving onabotulinumtoxin treatment: A chart review study	Headache. 2019;59:41-42
128.	Cesaretti 2015	Populacja	Mieszana populacja pod względem liczby uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie stosującej uprzednio III linie)	O034. Type of pain and onabotulinumtoxin-A in chronic migraine: four years of follow-up.	J Headache Pain. 2015 Dec;16(Suppl 1):A89. doi: 10.1186/1129-2377-16-S1-A89.
129.	de Tommaso 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem liczby uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie stosującej uprzednio III linie)	Effects of Botulinum Toxin A on Allodynia in Chronic Migraine: An Observational Open-Label Two-Year Study.	Eur Neurol. 2019;81(1-2):37-46. doi: 10.1159/000499764. Epub 2019 Apr 23.
130.	Demiryurek 2016	Populacja	Mieszana populacja pod względem liczby uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie stosującej uprzednio III linie)	Effects of onabotulinumtoxinA treatment on efficacy, depression, anxiety, and disability in Turkish patients with chronic migraine.	Neurol Sci. 2016 Nov;37(11):1779-1784. doi: 10.1007/s10072-016-2665-z. Epub 2016 Jul 14.
131.	Negro 2015	Populacja	Mieszana populacja pod względem liczby uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie stosującej uprzednio III linie)	P070. A 2-year prospective evaluation study on onabotulinumtoxinA 155 U in chronic migraine.	J Headache Pain. 2015 Dec;16(Suppl 1):A137. doi: 10.1186/1129-2377-16-S1-A137.
132.	Negro 2015	Populacja	Mieszana populacja pod względem liczby uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie stosującej uprzednio III linie)	O068. A 2 years prospective evaluation study on onabotulinumtoxinA 195 U in chronic migraine.	J Headache Pain. 2015 Dec;16(Suppl 1):A177. doi: 10.1186/1129-2377-16-S1-A177.
133.	Negro 2015	Populacja	Mieszana populacja pod względem liczby uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie stosującej uprzednio III linie)	OnabotulinumtoxinA 155 U in medication overuse headache: a two years prospective study.	Springerplus. 2015 Dec 30;4:826. doi: 10.1186/s40064-015-1636-9. eCollection 2015.
134.	Negro 2015	Populacja	Mieszana populacja pod względem liczby uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie stosującej uprzednio III linie)	A two years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195 U in medication overuse headache: a real-world experience.	J Headache Pain. 2015;17:1. doi: 10.1186/s10194-016-0591-3. Epub 2016 Jan 21.
135.	Ornello 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem liczby uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie stosującej uprzednio III linie)	Sustained response to onabotulinumtoxin A in patients with chronic migraine: real-life data.	J Headache Pain. 2020 Apr 25;21(1):40. doi: 10.1186/s10194-020-01113-6.
136.	Rao 2017	Populacja	Mieszana populacja pod względem liczby uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie stosującej uprzednio III linie)	Botulinum toxin type A (BTX A) in chronic refractory migraine	Journal of the Neurological Sciences. 2017;381:175
137.	Rothrock 2011	Populacja	Mieszana populacja pod względem liczby uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie stosującej uprzednio III linie)	Clinical response to onabotulinumtoxin injection therapy for treatment-refractory chronic migraine: "Real world" experience	Cephalalgia. 2011;31:101

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
138.	Schiano di Cola 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem liczby uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie stosującej uprzednio III linie)	OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: long-term efficacy in a prophylactic medication free cohort.	Neurol Sci. 2018 Jun;39(Suppl 1):159-160. doi: 10.1007/s10072-018-3391-5.
139.	Torres-Ferrus 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem liczby uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie stosującej uprzednio III linie)	Influence of headache pain intensity and frequency on migraine-related disability in chronic migraine patients treated with OnabotulinumtoxinA.	J Headache Pain. 2020 Jul 11;21(1):88. doi: 10.1186/s10194-020-01157-8.
140.	V kelis 2016	Populacja	Mieszana populacja pod względem liczby uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie stosującej uprzednio III linie)	Onabotulinumtoxin-A treatment in Greek patients with chronic migraine.	J Headache Pain. 2016 Dec;17(1):84. doi: 10.1186/s10194-016-0676-z. Epub 2016 Sep 17.
141.	Velazquez 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem przyczyn bólu głowy i leczenia, w tym 1 pacjent leczony BTX	Primary headaches in epilepsy outpatients clinic	Cephalalgia. 2019;39:72-73
142.	Pavlovic 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem rodzaju migreny i stosowanej interwencji (brak wyników w podgrupie pacjentów stosujących BTX)	Economic burden, migraine treatment patterns, and opioid utilization among potentially undiagnosed chronic migraine, diagnosed chronic, and diagnosed episodic migraine patients in a large medical group	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2018;24:S55
143.	Young NP 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem rodzaju migreny i stosowanych interwencji (brak wyników w podgrupie pacjentów stosujących BTX)	Episodic and Chronic Migraine in Primary Care	Headache. 2019;:
144.	Kawata 2017	Populacja	Mieszana populacja pod względem stosowanych interwencji (brak wyników w podgrupie pacjentów stosujących BTX)	Treatment patterns and healthcare resource use in migraine patients newly initiating a preventive treatment: Interim results from the assessment of tolerability and effectiveness in migraineurs using preventive treatment (ATTAIN) study	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2017;23:S54-S55
145.	Kawata 2017	Populacja	Mieszana populacja pod względem stosowanych interwencji (brak wyników w podgrupie dla pacjentów otrzymujących BTX)	Characteristics of patients newly initiating a preventive treatment for migraine: Baseline data from the Assessment of Tolerability and Effectiveness in MigrAIneurs using preventive treatment (ATTAIN) study	Cephalalgia. 2017;37:273-274
146.	Diener HC 2012	Populacja	Mieszana populacja pod względem stosowanych interwencji (BTX = 8 pacjentów, brak informacji o dawkowaniu)	OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients without medication overuse	Journal of headache and pain. 2012;14:204
147.	Ahmed 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie po niepowodzeniu III linii)	An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study.	J Headache Pain. 2019 Mar 7;20(1):26. doi: 10.1186/s10194-019-0976-1.
148.	Alpuente 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie po niepowodzeniu III linii)	Short and Mid-Term Predictors of Response to OnabotulinumtoxinA: Real-Life Experience Observational Study.	Headache. 2020 Apr;60(4):677-685. doi: 10.1111/head.13765. Epub 2020 Feb 22.
149.	Alpuente 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie po niepowodzeniu III linii)	Evaluation of the concomitant use of oral preventive treatments and onabotulinumtoxinA in chronic migraine: the PREVENBOX study.	Eur J Neurol. 2020 May 18. doi: 10.1111/ene.14331.

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
150.	Caronna 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie po niepowodzeniu III linii)	OnabotulinumtoxinA: An Effective Tool in the Therapeutic Arsenal for Chronic Migraine With Medication Overuse.	Front Neurol. 2018 Oct 16;9:808. doi: 10.3389/fneur.2018.00808. eCollection 2018.
151.	Packard 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie po niepowodzeniu III linii)	Effectiveness of preventive onabotulinumtoxin A injections for migraine headaches is dependent on the circadian time of administration.	Chronobiol Int. 2020 Dec 13:1-8. doi: 10.1080/07420528.2020.1856128.
152.	Santoro 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie po niepowodzeniu III linii)	Chronic migraine long-term regular treatment with onabotulinumtoxinA: a retrospective real-life observational study up to 4 years of therapy.	Neurol Sci. 2020 Jul;41(7):1809-1820. doi: 10.1007/s10072-020-04283-y. Epub 2020 Feb 12.
153.	Sastre Real 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem uprzednich linii leczenia (brak wyników w podgrupie po niepowodzeniu III linii)	OnabotulinumtoxinA Is an Effective Treatment for Chronic Migraine in Patients With Comorbid Fibromyalgia.	Front Neurol. 2020 Oct 15;11:575130. doi: 10.3389/fneur.2020.575130
154.	Wong 2020	Populacja	Niezgodna populacja (kobiety w ciąży)	OnabotulinumtoxinA for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients.	J Headache Pain. 2020 Oct 29;21(1):129. doi: 10.1186/s10194-020-01196-1.
155.	Domínguez 2020	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu co najmniej II terapii profilaktycznych (brak informacji o odsetku pacjentów po niepowodzeniu III linii leczenia)	Iron Deposits in Periaqueductal Gray Matter Are Associated with Poor Response to OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine.	Toxins (Basel). 2020 Jul 28;12(8):479. doi: 10.3390/toxins12080479.
156.	García-Azorín 2017	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu co najmniej II terapii profilaktycznych (brak informacji o odsetku pacjentów po niepowodzeniu III linii leczenia)	Optimal response to onabotulinumtoxinA in chronic migraine: Evaluation in a series of 124 patients	Journal of Headache and Pain. 2017;18:
157.	Hernandez 2020	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu co najmniej II terapii profilaktycznych (brak informacji o odsetku pacjentów po niepowodzeniu III linii leczenia)	Do patients with chronic migraine and daily headache respond to preventatives Analysis of a series of 265 patients treated with OnabotulinumtoxinA	European Journal of Neurology. 2020;27:614
158.	Pedraza 2015	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu co najmniej II terapii profilaktycznych (brak informacji o odsetku pacjentów po niepowodzeniu III linii leczenia)	OnabotulinumtoxinA treatment for chronic migraine: experience in 52 patients treated with the PREEMPT paradigm.	Springerplus. 2015 Apr 13;4:176. doi: 10.1186/s40064-015-0957-z. eCollection 2015.
159.	Sarchielli 2017	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu co najmniej II terapii profilaktycznych (brak informacji o odsetku pacjentów po niepowodzeniu III linii leczenia)	Stopping Onabotulinum Treatment after the First Two Cycles Might Not Be Justified: Results of a Real-life Monocentric Prospective Study in Chronic Migraine.	Front Neurol. 2017 Dec 4;8:655. doi: 10.3389/fneur.2017.00655. eCollection 2017.
160.	Vernieri 2019	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu co najmniej II terapii profilaktycznych (brak informacji o odsetku pacjentów po niepowodzeniu III linii leczenia)	Onabotulinumtoxin-A in Chronic Migraine: Should Timing and Definition of Non-Responder Status Be Revised? Suggestions From a Real-Life Italian Multicenter Experience.	Headache. 2019 Sep;59(8):1300-1309. doi: 10.1111/head.13617. Epub 2019 Aug 27.
161.	Vo 2007	Populacja	Populacja mieszana pod względem rodzaju migreny (brak wyników w podgrupie dla migreny przewlekłej)	Botulinum toxin type-a in the prevention of migraine: a double-blind controlled trial.	Aviat Space Environ Med. 2007 May;78(5 Suppl):B113-8.

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
162.	Marcus 2019	Populacja	Populacja mieszana pod względem stosowanych interwencji (brak wyników dla BTX)	Undiagnosed chronic migraine is associated with higher economic burden compared with diagnosed chronic migraine: Results from a claims-based retrospective study	Neurology. 2019;92:
163.	Cernuda-Morollón 2014	Populacja	Populacja po niepowodzeniu co najmniej II linii leczenia (brak informacji o odsetku pacjentów po niepowodzeniu III linii)	CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine.	Headache. 2014 Jun;54(6):987-95. doi: 10.1111/head.12372. Epub 2014 May 6.
164.	Domínguez 2018	Populacja	Populacja po niepowodzeniu co najmniej II linii leczenia (brak informacji o odsetku pacjentów po niepowodzeniu III linii)	OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: predictors of response. A prospective multicentre descriptive study.	Eur J Neurol. 2018 Feb;25(2):411-416. doi: 10.1111/ene.13523. Epub 2017 Dec 18.
165.	Domínguez 2018	Populacja	Populacja po niepowodzeniu co najmniej II linii leczenia (brak informacji o odsetku pacjentów po niepowodzeniu III linii)	CGRP and PTX3 as Predictors of Efficacy of Onabotulinumtoxin Type A in Chronic Migraine: An Observational Study.	Headache. 2018 Jan;58(1):78-87. doi: 10.1111/head.13211. Epub 2017 Nov 13.
166.	Moreno-Mayordomo 2019	Populacja	Populacja po niepowodzeniu co najmniej II linii leczenia (brak informacji o odsetku pacjentów po niepowodzeniu III linii)	CALCA and TRPV1 genes polymorphisms are related to a good outcome in female chronic migraine patients treated with OnabotulinumtoxinA.	J Headache Pain. 2019 Apr 23;20(1):39. doi: 10.1186/s10194-019-0989-9.
167.	Rothrock 2014	Populacja	Populacja po niepowodzeniu co najmniej II linii leczenia (brak informacji o odsetku pacjentów po niepowodzeniu III linii)	Real-world economic impact of onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine.	Headache. 2014 Nov-Dec;54(10):1565-73. doi: 10.1111/head.12456. Epub 2014 Oct 9.
168.	Schiano di Cola 2019	Populacja	Populacja po niepowodzeniu co najmniej II linii leczenia (brak informacji o odsetku pacjentów po niepowodzeniu III linii)	Response Predictors in Chronic Migraine: Medication Overuse and Depressive Symptoms Negatively Impact Onabotulinumtoxin-A Treatment.	Front Neurol. 2019 Jul 10;10:678. doi: 10.3389/fneur.2019.00678. eCollection 2019.
169.	Yalinay Dikmen 2018	Populacja	Populacja po niepowodzeniu co najmniej II linii leczenia (brak informacji o odsetku pacjentów po niepowodzeniu III linii)	A single-center retrospective study of onabotulinumtoxinA for treatment of 245 chronic migraine patients: survey results of a real-world experience.	Acta Neurol Belg. 2018 Sep;118(3):475-484. doi: 10.1007/s13760-018-0978-9. Epub 2018 Jul 10.
170.	Grazzi 2015	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N = 42)	Onabotulinum toxin A (Botox) for chronic migraine treatment: an Italian experience.	Neurol Sci. 2015 May;36 Suppl 1:33-5. doi: 10.1007/s10072-015-2140-2.
171.	Rao 2013	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N=40)	Botulinum a toxin (Botox), in chronic migraine: Our experience in 100 patients	Journal of the Neurological Sciences. 2013;333:e503
172.	Grazzi 2018	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N = 10)	Onabotulinumtoxin A for chronic migraine with medication overuse: clinical results and changes in catastrophising attitude. Preliminary data.	Neurol Sci. 2018 Jun;39(Suppl 1):173-174. doi: 10.1007/s10072-018-3387-1.
173.	Grazzi 2018	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N = 12)	Onabotulinumtoxin A for chronic migraine with medication overuse: Preliminary clinical results and changes in catastrophising	Journal of Headache and Pain. 2018;19:
174.	Grazzi 2017	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N = 16)	Onabotulinumtoxin A for chronic migraine with medication overuse: clinical results of a long-term treatment.	Neurol Sci. 2017 May;38(Suppl 1):141-143. doi: 10.1007/s10072-017-2864-2.
175.	Paolantonio 2013	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N = 4)	Ultrasound guided onabotulinum injections in chronic migraine: Analysis of first data of our experience	Journal of the Neurological Sciences. 2013;333:e514-e515

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
176.	Santoro 2017	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N = 42)	Quarterly repeat cycles of onabotulinumtoxinA in chronic migraine patients: the benefits of the prolonged treatment on the continuous responders and quality-of-life conversion rate in a real-life setting.	Neurol Sci. 2017 Oct;38(10):1779-1789. doi: 10.1007/s10072-017-3054-y. Epub 2017 Jul 19.
177.	Grazzi 2017	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (N = 8)	Mindfulness and pharmacological prophylaxis after withdrawal from medication overuse in patients with Chronic Migraine: an effectiveness trial with a one-year follow-up	Journal of headache and pain. 2017;18:
178.	Russo 2016	Populacja	Zbyt mała liczebność próby (wyn ki dla okresu obserwacji 24 tyg. tylko dla 23 pacjentów)	The use of onabotulinum toxin A (Botox(®)) in the treatment of chronic migraine at the Parma Headache Centre: a prospective observational study.	Neurol Sci. 2016 Jul;37(7):1127-31. doi: 10.1007/s10072-016-2568-z. Epub 2016 Apr 5.
179.	Grogan 2016	Populacja	Zbyt mała liczebność próby otrzymujących BTX zgodnie z ChPL (N = 5)	To preempt or not to preempt: Is there an ideal botulinum toxin injection strategy for migraine prevention?	Neurology. 2016;86:
180.	Castrillo Sanz 2018	Populacja	Zbyt niski odsetek pacjentów po III liniach leczenia profilaktycznego (16%)	Experience with botulinum toxin in chronic migraine.	Neurologia. 2018 Oct;33(8):499-504. doi: 10.1016/j.nrl.2016.09.004. Epub 2016 Oct 21.
181.	DeGryse 2010	Punkty końcowe	Brak nowych wyn ków (abstrakt do badania PREEMPT - dotyczy różnych sposobów implementacji brakujących danych)	Modified last observation carried forward is a superior method of imputation	Value in Health. 2010;13:A397
182.	Aurora 2009	Punkty końcowe	Brak nowych wyn ków (abstrakt do badania PREEMPT 1)	Botulinum neurotoxin type A for treatment of chronic migraine: PREEMPT 1 trial double-blind phase	Cephalalgia. 2009;29:29
183.	Adams 2019	Punkty końcowe	Brak nowych wyn ków (abstrakt do badania PREEMPT)	Early and sustained effect of onabotulinumtoxinA for chronic migraine treatment: pooled analysis of preempt data	Neurology. 2019;92:
184.	Aurora 2011	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT - analiza w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali wszystkie 5 cykli leczenia)	OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy and tolerability in patients who received all 5 treatment cycles in the PREEMPT clinical program	Headache. 2011;51:61
185.	Aurora 2012	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT - analiza w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali wszystkie 5 cykli leczenia)	OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all 5 treatment cycles in PREEMPT	Journal of headache and pain. 2012;14:199
186.	Aurora 2010	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT - dane dla bezpieczeństwa w zależności od dawki)	OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: safety and tolerability of the effective treatment paradigm in the PREEMPT clinical program	Headache. 2010;50:14-15
187.	Diener 2019	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT - dotyczy podgrupy pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie)	The impact of onabotulinumtoxinA vs placebo on efficacy outcomes in responder and nonresponder subgroups of patients with chronic migraine: preempt pooled analysis	Headache. 2019;59:35-
188.	Diener HC 2011	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT - dotyczy podgrupy pacjentów nienadużywających leków przeciwbólowych)	Onabotulinumtoxin-A for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients without medication overuse	European journal of neurology. 2011;18:191

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
189.	Diener HC 2013	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT - dotyczy podgrupy pacjentów nienadużywających leków przeciwbólowych)	OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients without medication overuse	Journal of headache and pain. 2013;14:
190.	Matharu M 2016	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT - dotyczy podgrupy pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie)	The impact of onabotulinumtoxina on severe headache days: preempt 24-week pooled analysis	Cephalalgia. Conference: 5th european headache and migraine trust international congress, EHMTIC 2016. United kingdom. Conference start: 20160915. Conference end: 20160918. 2016;36:34-35
191.	NA 2019	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT - dotyczy podgrupy pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie)	The impact of onabotulinumtoxinA vs placebo on efficacy outcomes in responder and nonresponder subgroups of patients with chronic migraine: PREEMPT pooled analysis	Cephalalgia. 2019;39:260-261
192.	NA 2019	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT - dotyczy podgrupy pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie)	The impact of onabotulinumtoxinA vs placebo on efficacy outcomes in responder and nonresponder subgroups of patients with chronic migraine: PREEMPT pooled analysis	European journal of neurology. 2019;26:426-
193.	Gillard 2011	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT - dotyczy użyteczności stanów zdrowia)	Quality of life among patients suffering from migraine: Health utility by frequency of headache days	Value in Health. 2011;14:A207
194.	Silberstein 2009	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT -dotyczy podgrupy pacjentów nadużywających leczenie przeciwbólowe)	Botulinum neurotoxin type A for treatment of chronic migraine: analysis of the PREEMPT chronic migraine subgroup with baseline acute headache medication overuse	Cephalalgia. 2009;29:31
195.	Silberstein 2010	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT -dotyczy podgrupy pacjentów nadużywających leczenie przeciwbólowe)	Onabotulinumtoxin-A for treatment of chronic migraine: 56-week analysis of the PREEMPT chronic migraine subgroup with baseline acute headache medication overuse	Journal of headache and pain. 2010;11:S13
196.	Aurora 2016	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	The impact of onabotulinumtoxina on severe headache days: preempt 24-week pooled analysis	PM and R. Conference: 2016 annual assembly of the american academy of physical medicine and rehabilitation, AAPM and r 2016. United states. Conference start: 20161020. Conference end: 20161023. 2016;8:S296
197.	Aurora 2011	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine (CM): analysis of the PREEMPT chronic migraine subgroup with and without prior migraine prophylactic treatment	Cephalalgia. 2011;31:18-19
198.	Blumenfeld 2010	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	Onabotulinumtoxin-A for chronic migraine: PREEMPT trials establish a safe and effective dose and injection paradigm	Journal of headache and pain. 2010;11:S12
199.	Blumenfeld 2013	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: PREEMPT trials establish a safe and effective dose and injection paradigm	Toxicon. 2013;68:106-107

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
200.	Dodick 2009	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	Botulinum neurotoxin type a for treatment of chronic migraine: double-blind, randomized, placebo-controlled PREEMPT trials	Cephalalgia. 2009;29:1350
201.	Dodick 2010	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	Onabotulinumtoxin-A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT clinical program	Journal of headache and pain. 2010;11:S14
202.	Dodick 2010	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	OnabotulinumtoxinA treatment reduces headache duration in adults with chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT clinical program	Headache. 2010;50:58-59
203.	Dodick 2012	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: 75% responder analysis results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT clinical program	Neurology. 2012;78:
204.	Dodick 2013	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	Headache symptoms of the PREEMPT population	Journal of headache and pain. 2013;14:
205.	Dodick 2013	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT clinical program	Toxicon. 2013;68:110
206.	Dodick 2018	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	Early and sustained effect of onabotulinumtoxinA for chronic migraine treatment: analysis of preempt data	Toxicon. 2018;156:S23-S24
207.	Dodick 2018	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	Onset of effect of onabotulinumtoxinA for chronic migraine treatment: Analysis of PREEMPT data	Journal of Headache and Pain. 2018;19:
208.	Dodick 2020	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	Sustained clinical benefits following onabotulinumtoxina treatment in patients with chronic migraine: a post hoc analysis of the pooled preempt studies	Headache. 2020;60:26-
209.	Dodick 2009	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	Botulinum neurotoxin type A for treatment of chronic migraine: the double-blind phase of the PREEMPT clinical program	Cephalalgia. 2009;29:34
210.	Lipton 2009	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	Botulinum neurotoxin type A treatment improves health-related quality of life and reduces the impact of chronic migraine: results from the double-blind phase of the PREEMPT clinical program	Cephalalgia. 2009;29:32-33
211.	Lipton 2010	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	Demographic characteristics of chronic migraine sufferers in PREEMPT and the AMPP study	Headache. 2010;50:32
212.	Lipton 2010	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	Onabotulinumtoxin-A treatment improves HRQOL and reduces the impact of chronic migraine: 56 week results from the PREEMPT clinical program	Journal of headache and pain. 2010;11:S13
213.	Lipton 2010	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	Onabotulinumtoxin-A treatment reduces adverse impact of chronic migraine (CM): PREEMPT clinical program HIT-6 results	Journal of headache and pain. 2010;11:S11
214.	NA 2018	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	Onset of effect of onabotulinumtoxina for chronic migraine treatment: analysis of preempt data	Cephalalgia. 2018;Conference: 17th Biennial Migraine Trust International Symposium. United Kingdom. 38:72-75

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
215.	NA 2018	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	Onset of effect of onabotulinumtoxinA for chronic migraine treatment: analysis of preempt data	Headache. 2018;Conference: 60th Annual Scientific Meeting American Headache Society, AHS 2018. United States. 58:96-97
216.	Silberstein 2010	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	Onabotulinumtoxin-A treatment improves quality of life in patients with chronic migraine (CM): MSQ results from PREEMPT	Journal of headache and pain. 2010;11:S11-2
217.	Silberstein 2010	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	OnabotulinumtoxinA treatment reduces pain intensity and suffering in adults with chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT clinical program	Headache. 2010;50:8
218.	Silberstein 2013	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (abstrakt do badań PREEMPT)	The percent of chronic migraine patients who responded to onabotulinumtoxinA treatment per treatment cycle in the PREEMPT clinical program	Journal of headache and pain. 2013;14:
219.	Rendas-Baum 2013	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (publikacja dodatkowa do badania PREEMPT - dotyczy walidacji kwestionariusza MSQ u pacjentów z migreną przewlekłą)	The psychometric properties of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ) in chronic migraine patients.	Qual Life Res. 2013 Jun;22(5):1123-33. doi: 10.1007/s11136-012-0230-7. Epub 2012 Jul 15.
220.	Aurora 2014	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (publikacja dodatkowa do badań PREEMPT - analiza w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali 5 cykli leczenia)	OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program.	Acta Neurol Scand. 2014 Jan;129(1):61-70. doi: 10.1111/ane.12171. Epub 2013 Sep 20.
221.	Silberstein 2013	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (publikacja dodatkowa do badań PREEMPT - analiza w podgrupie u pacjentów nadużywających leczenie przeciwbólowe)	OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline.	J Neurol Sci. 2013 Aug 15;331(1-2):48-56. doi: 10.1016/j.jns.2013.05.003. Epub 2013 Jun 19.
222.	Silberstein 2020	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (publikacja dodatkowa do badań PREEMPT - analiza w podgrupie pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie)	The Impact of OnabotulinumtoxinA vs. Placebo on Efficacy Outcomes in Headache Day Responder and Nonresponder Patients with Chronic Migraine.	Pain Ther. 2020 Oct 7. doi: 10.1007/s40122-020-00199-9.
223.	Dodick 2019	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (publikacja dodatkowa do badań PREEMPT - dane dla pierwszych 4 tyg. leczenia)	Early onset of effect of onabotulinumtoxinA for chronic migraine treatment: Analysis of PREEMPT data.	Cephalalgia. 2019 Jul;39(8):945-956. doi: 10.1177/0333102418825382. Epub 2019 May 21.
224.	Silberstein 2015	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (publikacja dodatkowa do badań PREEMPT - dane wyłącznie dla BTX dla 3 pierwszych cykli leczenia)	Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Sep;86(9):996-1001. doi: 10.1136/jnnp-2013-307149. Epub 2014 Dec 12.
225.	Chen 2011	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (publikacja dodatkowa do badań PREEMPT)	OnabotulinumtoxinA: preventive treatment for chronic migraine.	Curr Pain Headache Rep. 2011 Feb;15(1):4-7. doi: 10.1007/s11916-010-0150-6.
226.	NCT00168428 2005	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (raport CT do badania PREEMPT)	A Study Using Botulinum Toxin Type A as Headache Prophylaxis for Migraine Patients With Frequent Headaches	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00168428 . 2005;:

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
227.	Packard A 2020	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (oceniano wyłącznie ból w miejscu iniekcji w zależności od pory dnia podania)	Effect of circadian phase on the discomfort and post injection complaints in preventive onabotulinumtoxin A injections for migraines	European journal of neurology. 2020;27:304-
228.	Anderson 2020	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Effects of Procedural Discomfort and Expectation of Benefit on Therapy Continuation in Chronic Migraine Patients Treated With OnabotulinumtoxinA.	Headache. 2020 Nov;60(10):2357-2363. doi: 10.1111/head.14008. Epub 2020 Oct 31.
229.	Ansari 2014	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Factors that may affect the response of patients with chronic migraine to onabotulinumtoxin(BT-A) treatment: A retrospective analysis	Headache. 2014;54:28
230.	Benhaddi 2018	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Epidemiology of chronic and episodic migraine in Europe	Journal of Headache and Pain. 2018;19:
231.	Khan 2019	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Tolerability of three additional neck injection sites during onabotulinumtoxinA therapy following the preempt injection paradigm for chronic migraine	Headache. 2019;59:42
232.	Packard 2020	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Effect of circadian rhythm on the pain associated with preventive onabotulinumtoxinA injections for migraines.	Chronobiol Int. 2020 Dec;37(12):1766-1771.
233.	Rogante 2019	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Illness Perception and Job Satisfaction in Patients Suffering from Migraine Headaches: Trait Anxiety and Depressive Symptoms as Potential Mediators.	Headache. 2019 Jan;59(1):46-55. doi: 10.1111/head.13461. Epub 2018 Dec 13.
234.	Ta 2020	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Real-world persistence in patients treated with onabotulinumtoxinA or calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies (CGRP MABS) for migraine: A large us administrative claims database study	Headache. 2020;60:80
235.	Tung 2020	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Persistence to onabotulinumtoxinA vs calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies (CGRP MABS) among migraine patients in a us electronic health record database	Headache. 2020;60:78
236.	Blumenfeld 2014	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (abstrakt dotyczy walidacji kwestionariuszy)	Psychometric evaluation of the assessment of chronic migraine impacts (ACM-I) and assessment of chronic migraine symptoms (ACM-S)	Headache. 2014;54:19
237.	Khan 2020	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (badanie częstości zespołu wear-off)	Wearing Off Effect of OnabotulinumtoxinA Near the End of Treatment Cycle for Chronic Migraine: A 4-Year Clinical Experience.	Headache. 2020 Feb;60(2):430-440. doi: 10.1111/head.13713. Epub 2019 Nov 22.
238.	Ruscheweyh 2020	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (badanie dotyczy częstości zespołu wear-off)	Wear-Off of OnabotulinumtoxinA Effect Over the Treatment Interval in Chronic Migraine: A Retrospective Chart Review With Analysis of Headache Diaries.	Headache. 2020 Aug 14. doi: 10.1111/head.13925.
239.	Masters-Israilov 2019	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (badanie dotyczy wyłącznie oceny częstości występowania zespołu wear-off)	OnabotulinumtoxinA Wear-off Phenomenon in the Treatment of Chronic Migraine.	Headache. 2019 Nov;59(10):1753-1761. doi: 10.1111/head.13638. Epub 2019 Sep 16.
240.	Quintas 2019	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (badanie dotyczyło częstości występowania zespołu wear-off)	Wearing Off Response to OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: Analysis in a Series of 193 Patients.	Pain Med. 2019 Sep 1;20(9):1815-1821. doi: 10.1093/pm/pny282.
241.	Raguer 2019	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (badanie dotyczyło pobudliwości kory po zastosowaniu)	P83-T ONAMIG: Effect of BOTOX® over cortical excitability (measured by transcranial magnetic stimulation)in chronic migraine	Clinical Neurophysiology. 2019;130:e63

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
242.	Canzonetta 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (porównanie produktywności pacjentów stosujących BTX ze zdrowymi ochotnikami)	Chronic migraine treatment and work productivity	Journal of Headache and Pain. 2017;18:
243.	Pellesi 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (w badaniu ocenie poddano wyłącznie adherence dla różnych terapii profilaktycznych)	Adherence to prophylaxis pharmacotherapies in patients with Medication Overuse Headache: A 10-year experience in a singlecentre	Journal of Headache and Pain. 2017;18:
244.	Ching 2019	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (badanie mające na celu ocenę nawrotu migreny przewlekłej po zaprzestaniu leczenia BTX)	Prognosis Following Discontinuation of OnabotulinumA Therapy in "Super-responding" Chronic Migraine Patients.	Headache. 2019 Sep;59(8):1279-1285. doi: 10.1111/head.13630. Epub 2019 Sep 9.
245.	Rothrock 2019	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (badanie mające na celu ocenę nawrotu migreny przewlekłej po zaprzestaniu leczenia BTX)	Prognosis following discontinuation of onabotulinumtoxina therapy in "super-responding" chronic migraine patients	Headache. 2019;59:158
246.	Liberini 2014	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (dotyczy techniki iniekcji BTX)	Technique of injection of onabotulinumtoxin A for chronic migraine: the PREEMPT injection paradigm.	Neurol Sci. 2014 May;35 Suppl 1:41-3. doi: 10.1007/s10072-014-1740-6.
247.	Packard 2020	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (w badaniu oceniano ból w miejscu iniekcji w zależności od pory dnia podania BTX)	Effect of circadian rhythm on the pain associated with preventive onabotulinumtoxinA injections for migraines.	Chronobiol Int. 2020 Sep 1:1-6. doi: 10.1080/07420528.2020.1802290.
248.	Gamble 2012	Punkty końcowe	Brak wyników	Qualitative research descr bing patients' perspectives of successful prophylactic treatment with botulinum toxin type a for chronic migraine	Value in Health. 2012;15:A677
249.	NCT02291380 2014	Punkty końcowe	Brak wyników	A Study to Evaluate Botulinum Toxin Type A for Injection(HengLi®)for Prophylactic Treatment of Chronic Migraine	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02291380 . 2014;:
250.	NCT04069897 2019	Punkty końcowe	Brak wyników	Botulinum Toxin Type A Blockade of the Sphenopalatine Ganglion in Treatment-refractory Chronic Migraine	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04069897 . 2019;:
251.	Şentürk 2017	Punkty końcowe	Brak wyników	Management and treatment challenges for patients with chronic migraine, application of OnabotulinumtoxinA: Early results of 70 patients	European Journal of Neurology. 2017;24:390
252.	NCT03193346 2017	Punkty końcowe	Brak wyników (badanie przedwcześnie zakończone)	BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) as Headache Prophylaxis in Chinese Participants With Chronic Migraine	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03193346 . 2017;:
253.	Blumenfeld 2020	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Benefits of long-term onabotulinumtoxina treatment in chronic migraine: Results from the compel study	Neurology. 2020;94:
254.	Lipton 2019	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Psychometric evaluation of the functional impact of migraine questionnaire within the compel trial	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2019;25:S58-S59
255.	Rothrock 2020	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Healthcare resource utilization in adult patients treated with onabotulinumtoxina for chronic migraine: Results from the compel study	Neurology. 2020;94:
256.	Rothrock 2020	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Responder rates to onabotulinumtoxina in patients with chronic migraine: A post hoc analysis of the compel study	Neurology. 2020;94:

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
257.	Pozo-Rosich 2018	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Dominguez 2018	Predictors of response to botulinum neurotoxin (BoNT) in chronic migraine	Toxicon. 2018;156:S93
258.	Ahmed 2013	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Hull prospective analysis of Botulinum Toxin type A (Botox) use in the treatment of chronic migraine	Journal of Headache and Pain. 2013;14:
259.	Ahmed 2013	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Does medication overuse matter? Response to botulinum toxin type a in chronic migraine in patients with or without medication overuse	Cephalalgia. 2013;33:253-254
260.	Ahmed 2015	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Long term outcome of patients with chronic migraine treated with onabotulinumtoxina. A prospective two year follow up of 170 patients treated in hull, UK	Cephalalgia. 2015;35:35
261.	Ahmed 2016	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Does medication overuse matter? Response to onabotulinumtoxina in chronic migraine (CM) with or without medication overuse; Update from real-life data	Cephalalgia. 2016;36:12
262.	Ahmed 2016	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Hull prospective analysis of onabotulinumtoxina in the treatment of chronic migraine; Real life data in 536 patients; An update	Cephalalgia. 2016;36:11-12
263.	Ahmed 2017	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Hull prospective analysis of OnabotulinumtoxinA (Botox) in the treatment of chronic migraine; A real-life data in 742 patients; Updated results on over six years of experience	Cephalalgia. 2017;37:112
264.	Ahmed 2018	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Does medication overuse matter? response to onabotulinumtoxina in chronic migraine (CM) patients with or without medication overuse; Update from real-life data	Cephalalgia. 2018;38:85-86
265.	Ahmed 2018	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Hull prospective analysis of onabotulinumtoxina (BOTOX) in the treatment of chronic migraine; A real-life data in 796 patients; Updated results on over seven years of experience	Cephalalgia. 2018;38:85
266.	Ahmed 2018	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Analysis of patterns of response to onabotulinumtoxina in chronic migraine in predicting long-term outcome	Cephalalgia. 2018;38:87-88
267.	Ahmed 2018	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Five year outcome on 211 patients receiving onabotulinumtoxina for chronic migraine; Data from hull migraine clinic	Cephalalgia. 2018;38:86-87
268.	Ahmed 2018	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Long term outcome for onabotulinumtoxinatherapy in chronic migraine; Atwo year follow up of 508 patients from the hull migraine clinic	Cephalalgia. 2018;38:86
269.	Ahmed 2019	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o liczbie cykli BTX)	Hull Prospective Analysis of OnabotulinumtoxinA (Botox) in the treatment of Chronic Migraine; a real-life data in 972 patients; updated results on over 8 years of experience	Cephalalgia. 2019;39:276-277
270.	Ahmed 2019	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Medication overuse does not affect response to onabotulinumtoxina treatment in patients with chronic migraine; update from real-life data from hull headache clinic	Cephalalgia. 2019;39:259

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
271.	Ahmed 2019	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Five year outcome on 310 patients receiving OnabotulinumtoxinA for Chronic Migraine; data from Hull Migraine Clinic	Cephalalgia. 2019;39:274
272.	Ahmed 2019	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Long term outcome for OnabotulinumtoxinA therapy in Chronic Migraine; a two year follow up of 655 patients from Hull Headache Clinic	Cephalalgia. 2019;39:273-274
273.	Ahmed 2019	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Analysis of patterns of response to onabotulinumtoxina in chronic migraine in predicting long-term outcome	Cephalalgia. 2019;39:259-260
274.	Buture 2016	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Analysis of patterns of response to onabotulinumtoxina in chronic migraine in predicting long term outcome	Cephalalgia. 2016;36:17
275.	Buture 2016	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Long term outcome for onabotulinumtoxina in chronic migraine; Two year follow up of 302 patients from the hull migraine clinic	Cephalalgia. 2016;36:16-17
276.	Buture 2017	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	OnabotulinumtoxinA in chronic migraine; Predicting response to treatment based on headache days at baseline	Cephalalgia. 2017;37:114
277.	Buture 2017	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Analysis of patterns of response to OnabotulinumtoxinA in chronic migraine in predicting long-term outcome	Cephalalgia. 2017;37:113-114
278.	Buture 2017	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Long term outcome for OnabotulinumtoxinA therapy in chronic migraine; A two year follow up of 403 patients from the hull migraine clinic	Cephalalgia. 2017;37:113
279.	Buture 2019	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o cyklach leczenia)	Botox in chronic migraine; predicting response to treatment based on headache days at baseline	Cephalalgia. 2019;39:242-243
280.	Khalil 2013	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Hull prospective analysis of botulinum toxin type a (botox) use in the treatment of chronic migraine	Cephalalgia. 2013;33:254-255
281.	Khalil 2014	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	EHMTI-0102. Prospective analysis of the use of onabotulinumtoxina (botox®) In the treatment of chronic migraine; real-life data in 299 patients from hull UK1	Journal of Headache and Pain. 2014;15:
282.	Khalil 2014	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	EHMTI-0223. Botox in the prevention of chronic migraine; 18-months follow up outcome in 67 patients	Journal of Headache and Pain. 2014;15:
283.	Khalil 2015	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Botox in chronic migraine prevention: Predicting response to treatment based on headache days at baseline	Cephalalgia. 2015;35:38

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
284.	Khalil 2015	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Prospective analysis of the use of onabotulinumtoxinA (Botox) in the treatment of chronic migraine; real-life data in 419 patients from hull, U.K.: An update!	Cephalalgia. 2015;35:36-37
285.	Khalil 2016	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	OnabotulinumtoxinA in chronic migraine; Predicting response to treatment based on headache days at baseline	Cephalalgia. 2016;36:118-119
286.	Khalil 2017	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Does medication overuse matter? Response to OnabotulinumtoxinA in chronic migraine (CM) patients with or without medication overuse; Update from real-life data	Cephalalgia. 2017;37:112-113
287.	Khalil 2018	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	OnabotulinumtoxinA in chronic migraine; Predicting response to treatment based on headache days at baseline	Cephalalgia. 2018;38:91-92
288.	Zafar 2014	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	EHMTI-0133. Does medication overuse matter? Response to botulinum toxin type A in chronic migraine in patients with or without medication overuse	Journal of Headache and Pain. 2014;15:
289.	Zafar 2014	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	EHMTI-0090. Botox in the prevention of chronic migraine; comparing NICE criteria versus hull criteria for evaluating responder rate	Journal of Headache and Pain. 2014;15:
290.	Matharu 2015	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Matharu 2017	OnabotulinumtoxinA prophylaxis in chronic migraine utilization and patient characteristics: Observational study in the European Union	Toxicon. 2015;93:S42-S43
291.	Matharu 2015	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Matharu 2017	Interim analysis of the real-world utilization and safety of onabotulinumtoxinA for the prophylactic treatment of chronic migraine in an observational study in the European Union	Cephalalgia. 2015;35:39
292.	Matharu 2016	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Matharu 2017	Real-world utilization and safety of onabotulinumtoxinA for chronic migraine headache prophylaxis: Interim analysis from an observational study in the european union	Neurology. 2016;86:
293.	Matharu 2016	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Matharu 2017	Real-world treatment utilization and safety of onabotulinumtoxinA for chronic migraine from an observational study in the European union	Cephalalgia. 2016;36:27
294.	Matharu 2017	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Matharu 2017	Real-world treatment utilisation and safety of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: Results from an observational study in the European Union	European Journal of Neurology. 2017;24:115
295.	Moreno 2016	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Moreno-Mayordomo 2019	Calca gene polymorphism influences therapeutic response to onabotulinumtoxinA in female chronic migraine patients	Cephalalgia. 2016;36:80
296.	Pijpers 2017	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Pijpers 2019	Botulinum toxin A and acute detoxification in chronic migraine and medication overuse: a randomised, double-blind, placebocontrolled trial	Cephalalgia. 2017;37:103-
297.	Ahmed 2015	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania REPOSE	A 24-month, prospective, non-interventional study to describe the long term, real-life use of botox® for the symptomatic treatment of adults with chronic migraine observed in practice (repose study): 6 months interim analysis	Headache. 2015;55:264
298.	Ahmed 2016	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania REPOSE	Interim analysis from the long-term study of the real-life use of onabotulinumtoxin A for the symptomatic treatment of chronic migraine (REPOSE study)	European Journal of Neurology. 2016;23:377-378

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
299.	Ahmed 2017	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania REPOSE	Real-life use of onabotulinumtoxinA for the symptomatic treatment of chronic migraine: the repose study	Cephalalgia. Conference: 18th congress of the international headache society, IHC 2017. Canada. 2017;37:94
300.	Ahmed 2018	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania REPOSE	Real-life use of onabotulinumtoxinA for the symptomatic treatment of chronic migraine: The repose study	Neurology. 2018;90:
301.	Kollewe 2018	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania REPOSE	Healthcare resource utilisation in patients treated with OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: The REPOSE study	Journal of Headache and Pain. 2018;19:
302.	Kollewe 2019	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania REPOSE	Reduction in healthcare resource utilization in patients treated with onabotulinumtoxinA for chronic migraine: Results from the repose study	Neurology. 2019;92:
303.	Kollewe 2019	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania REPOSE	Reduction in Healthcare Resource Utilisation in Patients Treated With OnabotulinumtoxinA for Chronic Migraine: Results From the REPOSE Study	Cephalalgia. 2019;39:21-22
304.	Kollewe 2016	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania REPOSE	Healthcare resource utilisation with onabotulinumtoxinA for the symptomatic treatment of chronic migraine: repose study 12-month interim analysis	Cephalalgia. Conference: 5th european headache and migraine trust international congress, EHMTIC 2016. United kingdom. Conference start: 20160915. Conference end: 20160918. 2016;36:26
305.	Pascual 2016	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania REPOSE	Real-life use of onabotulinumtoxinA for the symptomatic treatment of chronic migraine: 12-month repose study interim analysis	Cephalalgia. Conference: 5th european headache and migraine trust international congress, EHMTIC 2016. United kingdom. Conference start: 20160915. Conference end: 20160918. 2016;36:39-40
306.	Rothrock 2013	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania Rothrock 2014	Real-world economic impact of onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine	Journal of Headache and Pain. 2013;14:
307.	Blumenfeld 2015	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in a long-term, open-label study for the prophylaxis of headaches in adult chronic migraine patients: An interim analysis of the compel study	Neurology. 2015;84:
308.	Blumenfeld 2015	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for the prophylaxis of headaches in adult chronic migraine patients: an interim analysis of the prospective, long-term, multicenter, open-label study, COMPEL	Journal of pain.. 2015;16:S92
309.	Blumenfeld 2016	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in an openlabel study for the prophylactic treatment of chronic migraine in adult patients: compel	Cephalalgia. Conference: 5th european headache and migraine trust international congress, EHMTIC 2016. United kingdom. Conference start: 20160915. Conference end: 20160918. 2016;36:27-28
310.	Blumenfeld 2017	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Effects of OnabotulinumtoxinA treatment on chronic migraine comorbidities of depression and anxiety	Cephalalgia. 2017;37:227-228

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
311.	Blumenfeld 2017	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	The effects of onabotulinumtoxinA treatment on the chronic migraine comorbidities of sleep and fatigue	Headache. Conference: 59th annual scientific meeting of the american headache society. United states. 2017;57:141-142
312.	Blumenfeld 2017	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in an open-label study for the prophylactic treatment of chronic migraine in adult patients: compel	PM and R. Conference: 2017 annual assembly of the american academy of physical medicine and rehabilitation, AAPM and r 2017. United states. 2017;9:S171
313.	Blumenfeld 2018	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Effect of onabotulinumtoxinA prevention on comorbidities of depression and anxiety in chronic migraine: Analysis in headache day frequency responders vs headache day frequency nonresponders	Journal of Headache and Pain. 2018;19:
314.	Blumenfeld 2018	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	The effects of onabotulinumtoxinA treatment on the chronic migraine comorbidities of sleep and fatigue	Neurology. 2018;90:
315.	Blumenfeld 2018	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Effects of onabotulinumtoxinA treatment on chronic migraine comorbidities of depression and anxiety: Psychiatric comorbidities responder analysis	Neurology. 2018;90:
316.	Blumenfeld 2018	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	OnabotulinumtoxinA treatment for chronic migraine reduces depression and anxiety in headache day frequency responders and nonresponders	Toxicon. 2018;156:S10-S11
317.	Brin 2018	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Long-term safety and tolerability of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine patients: Compel analysis by treatment cycle	Neurology. 2018;90:
318.	Lopez 2018	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Effects of onabotulinumtoxinA treatment on disability and quality of life in patients with chronic migraine with baseline headache every day: A compel subanalysis	Neurology. 2018;90:
319.	Lopez 2018	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Effects of onabotulinumtoxinA treatment on headache frequency, intensity, and impact in patients with and without daily headaches at baseline: A compel subanalysis	Cephalalgia. 2018;38:79-81
320.	Lopez 2017	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Effects of onabotulinumtoxinA treatment on disability and quality of life in patients with chronic migraine with baseline headache every day: a COMPEL subanalysis	Headache. Conference: 59th annual scientific meeting of the american headache society. United states. 2017;57:166-167
321.	Rothrock 2019	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Healthcare resource utilization in adult patients treated with onabotulinumtoxinA for chronic migraine: Results from the COMPEL study	Journal of Headache and Pain. 2019;20:
322.	Tepper 2018	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Effect of onabotulinumtoxinA on the frequency and impact of headaches in patients with chronic migraine with or without a history of acute pain medication overuse: Results of the COMPEL study	Journal of Headache and Pain. 2018;19:
323.	Tepper 2018	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	The long-term efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine in patients with medication overuse: Results of the COMPEL study	European Journal of Neurology. 2018;25:78
324.	Winner 2017	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Long-term safety and tolerability of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine patients: COMPEL analysis by treatment cycle	Cephalalgia. 2017;37:93-94

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
325.	Winner 2018	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Long-term safety and tolerability of onabotulinumtoxinatreatment in chronic migraine patients: Compel analysis by treatment cycle	Headache. 2018;58:105
326.	Winner 2018	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Long-term safety and tolerability of onabotulinumtoxina treatment in chronic migraine patients taking oral preventive medications: Compel analysis by treatment cycle	Cephalalgia. 2018;38:75-76
327.	Winner 2018	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	OnabotulinumtoxinA is well tolerated in chronic migraine patients taking oral preventive medications: Long-term compel analysis by treatment cycle	Toxicon. 2018;156:S114
328.	Young 2018	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Effects of onabotulinumtoxina treatment on disability and quality of life in patients with chronic migraine with baseline allodynia: A compel subanalysis	Neurology. 2018;90:
329.	Young 2018	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Effects of onabotulinumtoxina on headache frequencyand impact in patients with chronic migraine with or without baseline allodynia: A compel subanalysis	Cephalalgia. 2018;38:76-78
330.	Young 2017	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania COMPEL	Effects of onabotulinumtoxinatreatment on disability and quality of life in patients with chronic migraine with baseline allodynia: a COMPEL subanalysis	Headache. Conference: 59th annual scientific meeting of the american headache society. United states. 2017;57:170-171
331.	Bloudek 2011	Typ publ kacji	Abstrakt dotyczący przeglądu danych dla stanów użyteczności w przewlekłej migrenie	Headache day health states and transition probabilities for patients with chronic migraine with and without headache prophylaxis	Value in Health. 2011;14:A207
332.	Favoni 2019	Typ publ kacji	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu	Can onabotulinumtoxina be successfully stopped in chronic migraine responders?	Cephalalgia. 2019;39:242
333.	Blumenfeld 2012	Typ publ kacji	Brak wyników (protokół)	Rationale for study and design of compel: An open-label, multicenter study of the long-term efficacy, safety, and tolerability of onabotulinumtoxina for headache prophylaxis in adults with chronic migraine	Headache. 2012;52:881
334.	Blumenfeld 2015	Typ publ kacji	COMPEL	Unmet clinical needs in chronic migraine: Rationale for study and design of COMPEL, an open-label, multicenter study of the long-term efficacy, safety, and tolerability of onabotulinumtoxinA for headache prophylaxis in adults with chronic migraine.	BMC Neurol. 2015 Jul 3;15:100. doi: 10.1186/s12883-015-0353-x.
335.	Aurora 2011	Typ publ kacji	Komentarz	Reply: Clinical trials on onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine.	J Headache Pain. 2011 Apr;12(2):137-8. doi: 10.1007/s10194-011-0334-4. Epub 2011 Apr 3.
336.	Bruloy 2019	Typ publ kacji	Komentarz	Reply: Botulinum Toxin versus Placebo: A Meta-Analysis of Prophylactic Treatment for Migraine.	Plast Reconstr Surg. 2019 Dec;144(6):1120e-1121e. doi: 10.1097/PRS.00000000000006232.
337.	Galvez-Jimenez 2001	Typ publ kacji	Komentarz	Re: "Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment" (Si berstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S, for the BOTOX Migraine Clinical Research Group. Headache. 2000;40:445-450).	Headache. 2001 Jun;41(6):607. doi: 10.1046/j.1526-4610.2001.041006607.x.

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
338.	Russell 2011	Typ publikacji	Komentarz	Clinical trials on onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine.	J Headache Pain. 2011 Apr;12(2):135-6. doi: 10.1007/s10194-011-0333-5. Epub 2011 Mar 27.
339.	Young 2019	Typ publikacji	Komentarz	The Effect of Onabotulinum Toxin on Aura Frequency and Severity in Patients With Hemiplegic Migraine - A Comment.	Headache. 2019 Jan;59(1):110. doi: 10.1111/head.13445.
340.	Kocaman 2019	Typ publikacji	Korekta do wykluczonego na etapie abstraktów badania Kocaman 2019 (N = 30)	Erratum: Evaluation of OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Concomitant Chronic Migraine and Temporomandibular Disorders.	Noro Psikiyatr Ars. 2019 Mar;56(1):83. doi: 10.29399/npa.23634.
341.	NA 2016	Typ publikacji	Książka abstraktów	5th European Headache and Migraine Trust International Congress, EHMTIC 2016	Cephalalgia. 2016;36:
342.	Barbanti 2018	Typ publikacji	List	Predictors of response to onabotulinumtoxin A in chronic migraine.	Eur J Neurol. 2018 Mar;25(3):e40. doi: 10.1111/ene.13550.
343.	Blumenfeld 2020	Typ publikacji	List	Response to "Modifications to the PREEMPT Protocol for OnabotulinumtoxinA Injections for Chronic Migraine in Clinical Practice".	Headache. 2020 Oct 27. doi: 10.1111/head.13996.
344.	Caputi 2004	Typ publikacji	List	Effectiveness of BoNT-A in the treatment of migraine and its ability to repress CGRP release.	Headache. 2004 Sep;44(8):837-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04158_1.x.
345.	Carter 2019	Typ publikacji	List	Onabotulinumtoxin A Injections for Chronic Migraine Prophylaxis.	Am Fam Physician. 2019 Aug 15;100(4):198.
346.	de Ru 2013	Typ publikacji	List	Botulinum toxin-A is an effective and safe treatment for chronic migraine.	Headache. 2013 Jul-Aug;53(7):1165-7. doi: 10.1111/head.12120.
347.	Diener H 2020	Typ publikacji	List	Consecutive headache-free days after long-term treatment with onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine: a post hoc analysis of the pooled preempt studies	Headache. 2020;60:10-
348.	Domínguez 2018	Typ publikacji	List	Unilateral pain and shorter duration of chronic migraine are significant predictors of response to onabotulinumtoxin A.	Eur J Neurol. 2018 Apr;25(4):e48. doi: 10.1111/ene.13570.
349.	Dressler 2020	Typ publikacji	List	OnabotulinumtoxinA should be considered in medication overuse withdrawal in patients with chronic migraine.	Brain. 2020 Jan 1;143(1):e5. doi: 10.1093/brain/awz366.
350.	Markert 2011	Typ publikacji	List	OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine.	Headache. 2011 Jun;51(6):1002-3; author reply 1003-5. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01898_1.x.
351.	NA 2015	Typ publikacji	Opis przypadku	NA	NA
352.	Blumenfeld 2010	Typ publikacji	Praca poglądowa	Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program.	Headache. 2010 Oct;50(9):1406-18. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01766.x.
353.	Blumenfeld 2012	Typ publikacji	Praca poglądowa	OnabotulinumtoxinA for chronic migraine.	Headache. 2012 Jan;52(1):142-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.02081.x.

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
354.	Burstein 2020	Typ publ kacji	Praca poglądowa	Mechanism of Action of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Narrative Review.	Headache. 2020 Jun 30;60(7):1259-72. doi: 10.1111/head.13849.
355.	Cady 2010	Typ publ kacji	Praca poglądowa	OnabotulinumtoxinA (botulinum toxin type-A) in the prevention of migraine.	Expert Opin Biol Ther. 2010 Feb;10(2):289-98. doi: 10.1517/14712590903586221.
356.	Chilson 2005	Typ publ kacji	Praca poglądowa	Role of botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of migraine headaches.	Ann Pharmacother. 2005 Dec;39(12):2081-5. doi: 10.1345/aph.1G239. Epub 2005 Nov 1.
357.	Evers 2002	Typ publ kacji	Praca poglądowa	Treatment of headache with botulinum toxin A--a review according to evidence-based medicine criteria.	Cephalalgia. 2002 Nov;22(9):699-710. doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.00390.x.
358.	Gady 2013	Typ publ kacji	Praca poglądowa	Botulinum toxin A and headache treatment.	Conn Med. 2013 Mar;77(3):165-6.
359.	Lenaerts 2019	Typ publ kacji	Praca poglądowa	OnabotulinumtoxinA in Migraine and Other Headaches: Review and Update.	Curr Treat Options Neurol. 2019 Apr 4;21(4):21. doi: 10.1007/s11940-019-0561-6.
360.	NA 1999	Typ publ kacji	Praca poglądowa	Botulinum toxin A (Allergan). AGN 191622, Botox.	Drugs R D. 1999 Dec;2(6):381-2. doi: 10.2165/00126839-199902060-00003.
361.	Rothrock 2011	Typ publ kacji	Praca poglądowa	OnabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine.	Headache. 2011 Apr;51(4):659-60. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01880.x.
362.	Solomon 2013	Typ publ kacji	Praca poglądowa	OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: the unblinding problem.	Headache. 2013 May;53(5):824-6. doi: 10.1111/head.12065. Epub 2013 Mar 6.
363.	Negro 2017	Typ publ kacji	Praca poglądowa w postaci abstraktu	OnabotulinumtoxinA for migraine treatment	Journal of Headache and Pain. 2017;18:
364.	She 2020	Typ publ kacji	Protokół przeglądu systematycznego	Calcitonin gene-related peptide antagonists versus botulinum toxin A for the preventive treatment of chronic migraine protocol of a systematic review and network meta-analysis: A protocol for systematic review.	Medicine (Baltimore). 2020 Jan;99(5):e18929. doi: 10.1097/MD.00000000000018929.
365.	Pellesi 2020	Typ publ kacji	Przeгляд dotyczący mechanizmów działania BTX i przeciwciał anti-CGRP (brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa)	Dual Therapy With Anti-CGRP Monoclonal Ant bodies and Botulinum Toxin for Migraine Prevention: Is There a Rationale?	Headache. 2020 Jun;60(6):1056-1065. doi: 10.1111/head.13843. Epub 2020 May 21.
366.	Sandrini 2017	Typ publ kacji	Przeгляд systematyczny dla BTX w różnych schorzeniach bólowych	Botulinum neurotoxin type A for the treatment of pain: not just in migraine and trigeminal neuralgia.	J Headache Pain. 2017 Dec;18(1):38. doi: 10.1186/s10194-017-0744-z. Epub 2017 Mar 21.
367.	Probyn 2017	Typ publ kacji	Przeгляд systematyczny dotyczący czynników prognostycznych w przewlekłych bólach głowy	Prognostic factors for chronic headache	Neurology. 2017;89:291-301

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
368.	Gupta 2006	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny nieuwzględniający badania PREEMPT	Botulinum toxin--a treatment for migraine? A systematic review.	Pain Med. 2006 Sep-Oct;7(5):386-94. doi: 10.1111/j.1526-4637.2006.00216.x.
369.	Schulte-Mattler 2008	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny nieuwzględniający wyników badania PREEMPT	Evidence based medicine on the use of botulinum toxin for headache disorders.	J Neural Transm (Vienna). 2008;115(4):647-51. doi: 10.1007/s00702-007-0832-3. Epub 2007 Nov 12.
370.	Krymchantowski 2002	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny opublikowany przed 2010 r. (nie uwzględnia wyników badania PREEMPT)	New and emerging prophylactic agents for migraine	CNS Drugs. 2002;16:611-634
371.	Singh 2015	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu	Effectiveness of onabotulinumtoxin a therapy in the management of episodic and chronic migraine: A meta-analysis	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2015;21:S43
372.	Vo 2017	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu	Benefit-risk assessment of migraine prophylaxis treatments using likelihood of being helped or harmed (LHH)	Journal of Headache and Pain. 2017;18:
373.	Shuhendler 2009	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny w niezgodnej populacji (migrena epizodyczna)	Efficacy of botulinum toxin type A for the prophylaxis of episodic migraine headaches: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials.	Pharmacotherapy. 2009 Jul;29(7):784-91. doi: 10.1592/phco.29.7.784.
374.	Patterson-Lomba 2019	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu	Comparison of responder rates between fremanezumab, erenumab and onabotulinumtoxinA among patients with migraine with <U+2265>3 prior treatment failures: A Network Meta-Analysis	Journal of Headache and Pain. 2019;20:
375.	Mohindru 2013	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu dla różnych toksyn botulinowych	Analysis of clinical and non-clinical, peer-reviewed published studies investigating the use of commercially available botulinum toxins: An online literature review	Journal of Neural Transmission. 2013;120:1145
376.	Dima 2019	Typ publ kacji	Przegląd systematyczny, którego celem była ocena skuteczności BTX w migrenie okołomiesiączkowej	Botulinum Toxin a Valuable Prophylactic Agent for Migraines and a Possible Future Option for the Prevention of Hormonal Variations-Triggered Migraines.	Toxins (Basel). 2019 Aug 8;11(8):465. doi: 10.3390/toxins11080465.
377.	Szok 2015	Typ publ kacji	Przegląd w ramach którego przeszukano tylko 1 bazę (MEDLINE)	Treatment of Chronic Migraine with OnabotulinumtoxinA: Mode of Action, Efficacy and Safety.	Toxins (Basel). 2015 Jul 17;7(7):2659-73. doi: 10.3390/toxins7072659.
378.	Mimeh 2019	Typ publ kacji	Przegląd w ramach którego przeszukano tylko 1 bazę (PubMed)	A Critical Review of Botulinum Toxin Type A in the Prophylactic Treatment of Chronic Migraine in Adults.	Aesthet Surg J. 2019 Jul 12;39(8):898-907. doi: 10.1093/asj/sjy224.
379.	Blumenfeld 2018	Typ publ kacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania COMPEL	Effects of onabotulinumtoxinA treatment for chronic migraine on common comorbidities including depression and anxiety	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2018;:
380.	Min Kyung 2019	Typ publ kacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania COMPEL	Long-term safety and efficacy of onabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine in a south korean population: Compel study	Neurology Asia. 2019;24:127-137
381.	Young 2019	Typ publ kacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania COMPEL	Effects of onabotulinumtoxinA treatment in patients with and without allodynia: results of the COMPEL study.	J Headache Pain. 2019 Jan 22;20(1):10. doi: 10.1186/s10194-018-0952-1.

Lp.	Nazwa badania	Przyczyna wykluczenia	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Publikacja
382.	Young 2019	Typ publ kacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania COMPEL	Effects of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine patients with and without daily headache at baseline: results from the COMPEL Study.	J Headache Pain. 2019 Feb 1;20(1):12. doi: 10.1186/s10194-018-0953-0.
383.	Buture 2016	Typ publ kacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Hull Migraine Clinic (brak wyników)	OnabotulinumtoxinA (Botox) in chronic migraine with and without medication overuse	Current Neurobiology. 2016;7:13-15
384.	Davies 2017	Typ publ kacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania REPOSE	Real-life use of onabotulinumtoxinA for symptom relief in patients with chronic migraine: REPOSE study methodology and baseline data.	J Headache Pain. 2017 Sep 6;18(1):93. doi: 10.1186/s10194-017-0802-6.
385.	Vernieri 2018	Typ publ kacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Vernieri 2019	OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: a real-life Italian multicenter experience.	Neurol Sci. 2018 Jun;39(Suppl 1):171-172. doi: 10.1007/s10072-018-3393-3.
386.	Ahmed 2015	Typ publ kacji	Publikacja dodatkowa do badania Hull Migraine Clinic (brak informacji o odsetku pacjentów uprzednio leczonych)	Does analgesic overuse matter? Response to OnabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine with or without medication overuse.	Springerplus. 2015 Oct 9;4:589. doi: 10.1186/s40064-015-1386-8. eCollection 2015.
387.	EUCTR2011-005124-18-NL 2012	Typ publ kacji	Raport EUCT (brak wyników)	Chronification and reversibility of migraine	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005124-18-NL . 2012;:
388.	IRCT20180203038600N1 2019	Typ publ kacji	Raport IRCT (brak wyników)	Comparison of two methods of BOTOX injection (FTP & FSFD) to improve of chronic migrainous headache patients	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180203038600N1 . 2019;:
389.	Wang 2020	Typ publ kacji	Rozdział z książki	OnabotulinumtoxinA injection in the treatment of chronic migraine.	Prog Brain Res. 2020;255:171-206. doi: 10.1016/bs.pbr.2020.05.013. Epub 2020 Jun 30.

Aneks D. Definicje punktów końcowych

Tabela 39.
Definicje punktów końcowych i opis kwestionariuszy użytych w badaniach włączonych do analizy

Badanie	Definicja
Liczba dni z bólem głowy	
PREEMPT	Liczba dni kalendarzowych w okresie 28 dni (0:00 do 23:59), w trakcie których pacjent raportował ≥ 4 h ciągłego bólu głowy.
Andreou 2018	Liczba dni w miesiącu z bólem głowy trwającym ≥ 4 h i o intensywności co najmniej 4/10, gdzie 0 oznacza brak bólu, natomiast 10 najgorszy doświadczony ból
Stark 2019	Liczba dni, w trakcie których pacjent raportował (w dzienniczku bólu lub lekarzowi) ≥ 4 h ciągłego bólu głowy.
Epizod bólu głowy	
PREEMPT	Ból głowy raportowany przez pacjenta z wyróżnionym początkiem i końcem, trwającym ≥ 4 h. Częstość epizodów określano dla ostatnich 28 dni.
Liczba dni z migreną	
PREEMPT	Liczba dni kalendarzowych w okresie 28 dni (0:00 do 23:59), w trakcie których pacjent raportował ≥ 4 h ciągłego bólu głowy, spełniającego kryteria rozpoznania migreny wg kryteriów ICHD-2 (1.1., 1.2 lub 1.6).
Andreou 2018	Nie zdefiniowano.
Stark 2019	Nie zdefiniowano.
Epizod migreny	
PREEMPT	Ból głowy raportowany przez pacjenta z wyróżnionym początkiem i końcem, trwającym ≥ 4 h, spełniający kryteria migreny wg ICHD-II (1.1, 1.2 lub 1.6) Częstość epizodów określano dla ostatnich 28 dni.
Liczba dni z umiarkowanym/ciężkim bólem głowy	
PREEMPT	Nie zdefiniowano.
Liczba dni z ciężkim bólem głowy	
PREEMPT	Nie zdefiniowano.
Stark 2019	Nie zdefiniowano.
Łączna liczba godzin z bólem głowy	
PREEMPT	Nie zdefiniowano.
Transformacja migreny przewlekłej w epizodyczną	
PREEMPT	Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy do < 15 w miesiącu (na podstawie danych z ostatnich 28 dni).
Aicua-Rapun 2016	Nie zdefiniowano.
Andreou 2018	Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy do < 15 dni w miesiącu.
Przeciętny ból głowy klasyfikowany jako ciężki	
PREEMPT	Nie zdefiniowano.
Liczba dni wolnych od bólu głowy	
Andreou 2018	Nie zdefiniowano.
Częstość przyjmowania leków przeciwbólowych	
PREEMPT	Nie zdefiniowano.
Częstość przyjmowania tryptanów	
PREEMPT	Nie zdefiniowano.
Liczba dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych	
PREEMPT	Nie zdefiniowano.
Aicua-Rapun 2016	Nie zdefiniowano.

Badanie	Definicja
Andreou 2018	Liczba dni w miesiącu, w których pacjent zastosował jakikolwiek lek przeciwbólowy w celu przerwania bólu głowy, w tym tryptany.
Stark 2019	Nie zdefiniowano.
Liczba dni ze stosowaniem tryptanów	
Aicua-Rapun 2016	Nie zdefiniowano.
Zaprzestanie nadużywania leków przeciwbólowych	
Aicua-Rapun 2016	Nie zdefiniowano.
Andreou 2018	Nie zdefiniowano.
HIT-6 (Headache Impact Score)	
PREEMPT	Kwestionariusz składający się z 6 pytań dotyczących bólu, ograniczeń społecznych, ograniczeń w pełnieniu ról, funkcjonowania poznawczego, witalności i stresu psychologicznego. Dla każdego z pytań możliwe do zaznaczenia są odpowiedzi: nigdy (6 pkt), rzadko (8 pkt) czasami (10 pkt), bardzo często (11 pkt) oraz zawsze (13 pkt). Całkowity wynik kwestionariusza HIT-6 mieści się w przedziale 36–78 pkt, gdzie wyższy wynik oznacza większe upośledzenie jakości życia, tj. ≤49 pkt – brak lub minimalny wpływ bólu głowy na jakość życia, 50–55 pkt – pewien wpływ, 56–59 pkt – znaczący wpływ, ≥60 pkt – ciężkie upośledzenie jakości życia z powodu bólu głowy. Jako minimalną istotną różnicę dla porównania grup przyjmuje się ≥2,3 pkt. Zmniejszenie wyn. ku HIT-6 o ≥5 pkt uznaje się za klinicznie istotne.
Andreou 2018	
Stark 2019	
MSQ (Migraine-specific Quality of Life Questionnaire)	
PREEMPT	Kwestionariusz MSQ składa się z 14 pytań zgrupowanych w 3 domenach: RR (Role Restrictive), oceniającej wpływ migreny na codzienne życie społeczne i aktywności związane z pracą, RP (Role Preventive), oceniającej wpływ migreny na brak możliwości wykonywania tych aktywności oraz EF (Emotional Functioning), oceniającej emocjonalne aspekty związane z migreną. Dla każdego z pytań możliwe do zaznaczenia są odpowiedzi: 1=nigdy, 2=przez nieznaczny czas, 3=przez pewien czas, 3=przez sporo czasu, 4=przez większość czasu, 5=przez cały czas. Całkowity wynik kwestionariusza mieści się w przedziale 0–100 na odwróconej skali, gdzie wyższy wynik oznaczają lepszą jakość życia. Minimalna klinicznie istotna różnica dla zmiany wewnątrz grupy wynosi dla domeny RR – 10,9 pkt, RP – 8,3 pkt, EF – 12,2 pkt, natomiast za istotną różnicę między grupami: RR – 3,2 pkt, 4,6 pkt, EF – 7,5 pkt.
ADHS (Average Daily Headache Severity)	
PREEMPT	4-punktowy kwestionariusz do oceny nasilenia przeciętnego bólu, wg którego 0=brak bólu, a 3=ciężki ból. Wynik kwestionariusza ADHS obliczany jest na podstawie wzoru: 3 x liczba dni z ciężkim bólem + 2 x liczba dni z umiarkowanym bólem + 1 x liczba dni z łagodnym bólem / 28 dni. Za klinicznie istotne uznaje się zmniejszenie wyniku kwestionariusza ADHS o ≥1 pkt.

Aneks E. Dodatkowe dane do analizy klinicznej

E.1. Wyniki badania NCT01833130

Tabela 40.
Porównanie skuteczności BTX względem PLC w badaniu NCT01833130

Punkt końcowy / domena	OB [tyg.]	BTX		PLC		MD [95% CI]	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Zmiana wyników kwestionariusza ACM-S względem wartości początkowej [pkt]							
<i>Symptom Severity Score</i>	24	14	-18,5 (39,2)	18	-17,5 (30,1)	-1,00 [-25,80; 23,80]	bd
<i>Symptom Experience Score</i>	24	14	-1,6 (5,4)	18	-1,9 (5,1)	0,30 [-3,38; 3,98]	bd
Zmiana wyników kwestionariusza ACM-I względem wartości początkowej [pkt]							
Wynik ogólny	24	15	-25,2 (23,5)	18	-20,5 (24,6)	-4,70 [-21,15; 11,75]	bd
<i>Activities of Daily Living Impact</i>	24	15	-24,0 (24,8)	18	-21,9 (24,8)	-2,10 [-19,09; 14,89]	bd
<i>Emotions Impact</i>	24	15	-26,2 (28,4)	18	-16,3 (21,0)	-9,90 [-27,24; 7,44]	bd
<i>Work/School Impact</i>	24	15	-30,0 (28,0)	18	-18,9 (33,1)	-11,10 [-31,95; 9,75]	bd
<i>Social Impact</i>	24	15	-18,7 (25,5)	18	-19,6 (29,3)	0,90 [-17,80; 19,60]	bd
<i>Leisure Activity Impact</i>	24	15	-26,7 (24,7)	18	-30,0 (37,7)	3,30 [-18,14; 24,74]	bd
<i>Household Activity Impact</i>	24	15	-24,0 (28,5)	18	-24,4 (29,6)	0,40 [-19,47; 20,27]	bd
<i>Energy Impact</i>	24	15	-26,3 (27,3)	18	-23,3 (27,8)	-3,00 [-21,86; 15,86]	bd
<i>Cognitive Impact</i>	24	14	-31,8 (29,3)	18	-26,3 (27,3)	-5,50 [-25,36; 14,36]	bd
<i>General Impact</i>	24	14	-28,6 (31,1)	18	-15,6 (45,3)	-13,00 [-39,52; 13,52]	bd
Zmiana wyników kwestionariusza HIT-6 względem wartości początkowej [pkt]							
Wynik ogólny	24	15	-5,1 (4,7)	18	-6,7 (7,9)	1,60 [-2,76; 5,96]	bd
Zmiana wyników kwestionariusza MSQ względem wartości początkowej [pkt]							
<i>Role Function Restrictive</i>	24	13	32,1 (15,4)	18	26,5 (28,9)	5,60 [-10,16; 21,36]	bd
<i>Role Function Preventive</i>	24	13	25,8 (18)	18	20,8 (28,9)	5,0 [-11,55; 21,55]	bd
<i>Emotional Function</i>	24	14	26,2 (26,3)	18	18,5 (34,2)	7,70 [-13,26; 28,66]	bd

ACM-I – Assessment of Chronic Migraine Impact – wynik w zakresie 0 (żaden wpływ migreny) do 100 (najwyższy wpływ migreny)

ACM-S – Assessment of Chronic Migraine Symptoms – wynik w zakresie 0 (brak objawów) do 100 (najcięższe objawy)

HIT-6 – Headache Impact Test-6 – wynik w zakresie 36 (brak wpływu) do 78 (najgorszy wpływ)

MSQ – Migraine Specific Questionnaire – wynik w zakresie 0 (brak objawów) do 100 (objawy występują cały czas)

Tabela 41.
Porównanie bezpieczeństwa BTX względem PLC w badaniu NCT01833130

Punkt końcowy	BTX	PLC	BTX vs PLC		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH(H) [95% CI]	
AE ogółem					
AE (bez SAE) ogółem	9/25 (36)	2/27 (7)	4,86 [1,16; 20,36]	NNH = 3 [2; 13]	bd
SAE ogółem	0/25 (0)	1/27 (4)	0,36 [0,02; 8,43]	-0,04 [-0,14; 0,06]	bd
AE (bez SAE) szczegółowe raportowane u ≥5% pacjentów					
Ból w miejscu podania	2/25 (8)	1/27 (4)	2,16 [0,21; 22,38]	0,04 [-0,09; 0,17]	bd
Ból szyi	4/25 (16)	1/27 (4)	4,32 [0,52; 36,09]	0,12 [-0,04; 0,28]	bd

Punkt końcowy	BTX	PLC	BTX vs PLC		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Ból ramion	3/25 (12)	0/27 (0)	7,54 [0,41; 139,04]	0,12 [-0,02; 0,26]	bd
Niedowład twarzy	2/25 (8)	0/27 (0)	5,38 [0,27; 106,98]	0,08 [-0,04; 0,20]	bd
SAE szczegółowe					
Choroba układu nerwowego	0/25 (0)	1/27 (4)	0,36 [0,02; 8,43]	-0,04 [-0,14; 0,06]	bd

E.2. Dane dodatkowe

Tabela 42.

Zestawienie uwag zaprezentowanych w AWA dla uprzednio złożonych analiz HTA w 2013 r. (zlecenie 337/2013) wraz z komentarzem dotyczących i zasadności dla niniejszych analiz

Autor	Uwaga	Komentarz
Dotyczy: subiektywność oceny bólu		
Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz	Zgodnie z definicją migrena przewlekła jest rozpoznawana w oparciu o zgłaszane przez pacjenta subiektywne dolegliwości. Leczenie nie powinno być powszechnie dostępne ze względu na bardzo subiektywny charakter. Rozpoznanie migreny przewlekłej oparte jest o zgłaszane przez pacjenta subiektywne dolegliwości. W polskim piśmiennictwie definicja migreny przewlekłej nie jest powszechnie znana, dlatego też przed postawieniem ostatecznego rozpoznania pacjent powinien pozostawać pod opieką lekarza, który ma doświadczenie w leczeniu chorych z migrenowymi bólami głowy. Konieczna jest również diagnostyka różnicowa, gdyż przewlekłe bóle głowy mogą być „maską depresji”.	Migrena przewlekła jest chorobą, której głównym objawem jest występujący ból głowy i brak jest obiektywnych metod pomiaru bólu. Postawienie rozpoznania opiera się o prawidłowo przeprowadzony wywiad z pacjentem dotyczący częstości i charakterystyki doświadczanego bólu (w tym dzienniczka bólu), zgodnie z obowiązującymi kryteriami rozpoznania migreny przewlekłej wg ICHD-3. Nie ma konieczności wykonywania dodatkowych badań diagnostycznych u pacjentów z rozpoznaniem migreny przewlekłej.
NFZ	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 zdaniem Funduszu może prowadzić do braku kontroli nad liczbą pacjentów włączanych do terapii. Weryfikacji należałoby poddać również panel badań diagnostycznych, który opiera się jedynie na wywiadzie lekarskim i badaniu fizykalnym	
Prezes AOTMiT	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.	
Dotyczy: dawkowanie u osób w podeszłym wieku		
NFZ	Ponadto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Botox, nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. W oparciu o wskazania kliniczne powinno się stosować najmniejsze skuteczne dawki leku, zachowując możliwe najdłuższe odstępy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami, co należałoby doprecyzować w opisie programu.	Zgodnie z aktualną ChPL dawkowanie BTX u osób w podeszłym wieku jest takie samo jak u młodszych dorosłych. Ponadto dostępne dane z rzeczywistej praktyki klinicznej nie wskazują, aby profil bezpieczeństwa BTX różnił się u osób w podeszłym wieku.
Dotyczy: skuteczność BTX		
Prezes AOTMiT	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.	Efektywność kliniczna BTX należy uznać za wysoką, co szczegółowo omówiono w dyskusji niniejszej AK. Dodatkowo inne agencje HTA wydające rekomendacje w sprawie finansowania BTX ze środków publicznych nie miały zastrzeżeń co do skuteczności klinicznej toksyny.

Autor	Uwaga	Komentarz
<p>Prezes AOTMiT</p>	<p>W dwóch punktach końcowych, tj. częstości przyjmowania leków przeciwbólowych oraz odsetku pacjentów zaprzestających terapii, nie wykazano przewagi toksyny botulinowej vs. placebo.</p>	<p>Przewagę BTX nad placebo odnotowano w odniesieniu do zmniejszenia liczby dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych oraz częstości przyjmowania tryptanów, co świadczy o przewadze BTX w odniesieniu do zmniejszania zużycia leczenia przeciwbólowego. Brak różnic w odsetku pacjentów zaprzestających terapii nie świadczy o braku korzyści ze stosowania BTX.</p>
Dotyczy: wyboru komparatorów		
<p>Prezes AOTMiT</p>	<p>Wnioskodawca nie zastosował w analizie klinicznej żadnego z komparatorów lekowych</p>	<p>Dla wnioskowanej populacji brak jest możliwości porównania z komparatorem lekowym (inną terapią profilaktyczną), z uwagi na wyczerpanie przez pacjentów możliwości stosowania doustnych terapii profilaktycznych oraz fakt, iż przeciwciała anty-CGRP są zalecane po niepowodzeniu BTX oraz nie są obecnie finansowane ze środków publicznych. Wobec powyższego komparatorem w analizach HTA jest BSC, definiowana jako brak terapii o charakterze profilaktycznym (przy czym umożliwiającą stosowanie leczenia przeciwbólowego).</p>
Dotyczy: instrument dzielenia ryzyka		
<p>Prezes AOTMiT</p>	<p>Zaproponowany instrument podziału ryzyka nie jest precyzyjny i dotyczy innego wskazania.</p>	<p>W aktualnych analizach HTA przedstawiono nowy instrument podziału ryzyka.</p>

Aneks F. Formularze wykorzystane w analizie

F.1. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane (RoB2)

Tabela 43.
Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	<input type="text"/>
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	<input type="text"/>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<input type="text"/>
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<input type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem		
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	T / PT / PN / N / BI
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / T / PT / PN / N
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / PN / N / BI
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / PN / N / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

F.2. Skala NICE

Tabela 44.
Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg skali NICE

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Nazwa badania
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA		

F.3. Skala AMISTAR II

Tabela 45.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>9. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <p><input type="checkbox"/> Populacja</p> <p><input type="checkbox"/> Interwencja</p> <p><input type="checkbox"/> Komparator</p> <p><input type="checkbox"/> Punkty końcowe</p> <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <p><input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>
<p>10. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <p>W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <p><input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze</p> <p><input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania</p> <p><input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia</p> <p><input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <p>Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <p><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz</p> <p><input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności</p> <p><input type="checkbox"/> uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Częściowo tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>

Pytanie	Odpowiedź
<p>11. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p>	
<p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>12. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p>	
<p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>13. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p>	
<p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>14. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p>	
<p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>15. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p>	
<p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	
<p>16. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p>	
<p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	

Pytanie	Odpowiedź
<p>17. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)</p> <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie: <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<p>NRSI Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań</p> <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>18. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>19. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT „Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy
<p>NRSI „Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy
<p>20. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analzy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy
<p>21. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>22. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>23. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>24. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

F.4. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Nazwa badania (akronim, autor rok)
Opis badania + cel
Kryteria włączenia
1)
Kryteria wykluczenia
1)
Oceniane punkty końcowe
Charakterystyka populacji
Cecha populacji
Liczba pacjentów
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)
Odsetek kobiet [%]
Rasa kaukaska [%]
BMI, średnia [kg/m²]
Liczba dni z bólem głowy w mies., średnia (SD)
Liczba dni z migreną w mies., średnia (SD)
Liczba epizodów bólu głowy w mies., średnia (SD)
Liczba epizodów migreny w mies., średnia (SD)
Liczba dni z umiarkowanym/silnym bólem głowy w mies., średnia (SD)
Łączna liczba godzin z bólem głowy w mies., średnia (SD)
HIT-6 w pkt, średnia (SD)
Ciężkie upośledzenie jakości życia (HIT-6 ≥60 pkt) [%]

Nazwa badania (akronim, autor rok)	
Liczba linii uprzednich terapii profilaktycznych [%]	0
	1
	2
	≥3
Rodzaj uprzednio stosowanych terapii profilaktycznych	Topiramát
	Kwas walproinowy
	Amitryptylina
	Inne
Kontynuacja stosowania doustnych terapii profilaktycznych w trakcie leczenia BTX [%]	
Nadużywanie leków przeciwbólowych [%]	
Interwencja i komparator	
Schemat badania	
Kointerwencje	
Okres interwencji	
Okres obserwacji	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	
Testowana hipoteza	
Randomizacja	
Ukrycie kodu alokacji	
Zaślepienie	
Analiza wyników	
Utrata z badania	
Metody implementacji danych utraconych	
Ocena ryzyka błędu systematycznego	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	

Tabela 46.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie / punkt końcowy	OB	Interwencja	Komparator	Interwencja vs komparator		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	

Tabela 47.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie / punkt końcowy	OB	Interwencja		Komparator		Interwencja vs komparator	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	