



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Emgality (galkanezumab)  
w ramach programu lekowego:**



Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.54.2021

Data ukończenia: 12 stycznia 2022 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Eli Lilly Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

Dane określone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Eli Lilly Polska Sp. z o.o., Novartis Poland sp. z o.o. oraz Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane Eli Lilly Polska Sp. z o.o., Novartis Poland sp. z o.o. oraz Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHS</b>	American Headache Society
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>AR</b>	Analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CUA</b>	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>EHF</b>	European Headache Federation
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ERE</b>	Erenumab
<b>FRE</b>	Fremanezumab
<b>GAL</b>	Galkanezumab
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HIT-6</b>	Narzędzie oceny wpływu bólu głowy na życie pacjenta (ang. Headache Impact Test)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICHD-3</b>	International Classification of Headache Disorders 3-beta
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 1977 z późn. zm.)
<b>LSM</b>	Średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (ang. least square mean)
<b>MHD</b>	Liczba dni w miesiącu z migreną (ang. migraine headache days)
<b>MIDAS</b>	Kwestionariusz oceny niepełnosprawności spowodowanej migreną (ang. Migraine Disability Assessment)
<b>MPI</b>	Podaż leków przeciwbólowych w ciągu miesiąca (ang. monthly painkiller intake)
<b>MSQ</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia specyficznego dla migreny (ang. Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence

<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PGI-S</b>	Ogólne wrażenie kliniczne według pacjenta – ciężkość choroby (ang. Patient Global Impression of Severity)
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>PTBG/PTN</b>	Polskie Towarzystwo Bólów Głowy
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	Błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TRAE</b>	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events)
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
<b>VAS</b>	Wizualna skala analogowa (ang. Visual analogue scale)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZN</b>	Zorginstituut Nederland

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	17
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	26
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>28</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	48
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	50
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	50

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	50
4.3.	Komentarz Agencji .....	50
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>52</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	52
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	52
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	53
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	55
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	59
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	60
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	60
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	60
5.4.	Komentarz Agencji .....	61
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>63</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	63
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	63
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	63
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	65
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	67
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	67
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	68
6.4.	Komentarz Agencji .....	69
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>70</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>71</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>72</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>73</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>75</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>78</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>80</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>81</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>84</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 20.10.2021 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.985.2021.21.JWI

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Emgality (galkanezumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg, 1 wstrzykiwacz 1 ml, kod EAN 08594012697621
  - Wnioskowane wskazanie:  
[redacted]
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- [redacted]
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted] zł
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528BJ Utrecht

Holandia

---

Wnioskodawca

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 18A

02-092 Warszawa

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 20.10.2021 r., znak PLR.4500.985.2021.21.JWI (data wpływu do AOTMiT 20.10.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Emgality (galkanezumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg, 1 wstrzykiwacz 1 ml, kod EAN 08594012697621

W dn. 20.10.2021 r. wnioskodawca przekazał AOTMiT zaktualizowane analizy stanowiące załącznik do wniosku o objęcie refundacją, które nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.10.2021 r., znak OT.4231.54.2021.ZS.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.11.2021 r., aczkolwiek w dalszym ciągu nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. W związku z powyższym Agencja ponownie wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień w piśmie z dnia 2.12.2021 r., znak OT.4231.54.2021.AZ.16. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22.12.2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Emgality (galkanezumab) w profilaktyce migreny [redacted], [redacted], Warszawa 2021
- Analiza kliniczna. Emgality (galkanezumab) w profilaktyce migreny [redacted], [redacted], Warszawa 2021
- Analiza kosztów-użyteczności. Emgality (galkanezumab) w profilaktyce migreny [redacted], [redacted], Warszawa 2021
- Analiza wpływu na budżet. Emgality (galkanezumab) w profilaktyce migreny [redacted], [redacted], Warszawa 2021
- Analiza racjonalizacyjna. Emgality (galkanezumab) w profilaktyce migreny [redacted], [redacted], Warszawa 2021
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Emgality zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4231.54.2021.AZ.16



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Emgality (galkanezumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg, 1 wstrzykiwacz 1 ml, kod EAN 08594012697621
<b>Kod ATC</b>	N02CD02
<b>Substancja czynna</b>	ga kanezumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka to 120 mg galkanezumabu, podawana we wstrzyknięciu podskórnym raz w miesiącu. Początkowa dawka nasycająca wynosi 240 mg.
<b>Droga podania</b>	Wstrzyknięcie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Galkanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do klasy IgG4, które wiąże się z peptydem związanym z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide, CGRP), przez co uniemożliwia jego biologiczne działanie. Zwiększone stężenia CGRP we krwi kojarzone są z napadami migreny. Ga kanezumab wiąże się z CGRP z wysokim powinowactwem (KD = 31 pM) i wysoką swoistością (>10 000-krotnie większą w porównaniu z podobnymi peptydami – adrenomeduliną, amyliną, kalcytoniną i intermedyną).

Źródło: ChPL Emgality

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	14.11.2018 r, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt Emgality jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u dorosłych, u których migrenowe bóle głowy występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu.
<b>Status leku sierocego</b>	nd.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs)

Źródło: ChPL Emgality

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2020 z dnia 9.11.2020 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Emgality (galkanezumab), ampułkostrzykawka à 120 mg we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy, pod warunkiem udowodnionego braku skuteczności zastosowania terapii w tym wskazaniu tj. nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego ( kwas walproinowy, topiramata, amitryptylina), oraz braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia toksyną botulinową, a także potwierdzenia skuteczności Emgality po 3 miesiącach.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że jest to wskazanie nieprawidłowe, bowiem ani w Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (Cephalalgia 2018) ani w żadnej z polskich klasyfikacji bólów głowy (...) takie rozpoznanie nie występuje; najbliższym znaczeniowo rozpoznaniem jest: 1. Migrena jako choroba przewlekła w podziale na epizodyczną 1.1 – bez aury, 1.2 – z aurą i przewlekłą – 1.3 lub Migrena przewlekła – jako oddzielne rozpoznanie kodowane jako 1.3 (opinia prof. dr hab. Wojciecha Kozubskiego). Biorąc pod uwagę opinię ekspertów oraz wskazania w jakich dotychczas AOTMiT oceniała przeciwciała monoklonalne przyjęto, że ocena dotyczy stosowania galkanezumabu w profilaktyce migreny przewlekłej.</p> <p>Proponowana terapia jest skuteczna klinicznie. Brak jest jednak bezpośrednich porównań skuteczności wnioskowanej terapii wobec innych przeciwciał monoklonalnych. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt kosztów terapii w odniesieniu do dostępnych komparatorów i wobec tego Rada uważa, że wydawanie zgód na refundację importu Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy powinno być uzależnione od wyczerpania możliwości wszystkich dostępnych terapii tj. nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego, także w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia za pomocą toksyny botulinowej A.</p> <p>Konieczna jest również ocena korzyści leczenia w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 82/2020 z dnia 12.11.2021 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy.</p> <p>Włączone do analizy klinicznej badania pozwalają na ocenę skuteczności galkanezumabu w leczeniu migreny przewlekłej względem placebo. Wówczas analiza wyników badań pierwotnych i wtórnych wykazuje korzyści kliniczne stosowania wnioskowanego leku w profilaktyce migreny. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących skuteczność galkanezumabu z aktywnym komparatorem. Jednocześnie brak jest porównań pośrednich dla ocenianej technologii i innych leków stosowanych w analizowanym wskazaniu. Wobec tego brak jest dowodów naukowych umożliwiających jednoznaczne potwierdzenie wyższej skuteczności wnioskowanej technologii względem dostępnych terapii alternatywnych.</p> <p>Ponadto istnieją wątpliwości dotyczące wpływu refundacji importu Emgality na budżet płatka publicznego. Ze względu na fakt, że nie jest jasne dla jakiej populacji docelowej lek miałby być finansowany, wydatki płatnika są trudne do określenia. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, analizowana technologia jest zalecana tylko w przypadkach udowodnionego braku skuteczności lub nietolerancji co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego (EHF 2019 i AHS 2019), także w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia za pomocą toksyny botulinowej A (AHS 2019). Nie zostało doprecyzowane w jakim wskazaniu interwencja miałaby być zastosowana.</p> <p>W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za niewystarczające, by uzasadnić klinicznie i kosztowo wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Emgality w analizowanym wskazaniu.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	██████████

<b>Grupa limitowa</b>	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	[Redacted]
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	[Redacted]
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	[Redacted]
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	[Redacted]

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest [REDAKTOWANE] względem wskazania rejestracyjnego.

#### Grupa limitowa

[REDAKTOWANE]

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja i etiopatogeneza

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

Źródło: Raport nr OT.4311.13.2020 Emgality

### Epidemiologia

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

Źródło: Raport nr OT.4311.13.2020 Emgality

### Rokowanie

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

Źródło: Raport nr OT.4311.13.2020 Emgality

## Leczenie

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

Źródło: Raport nr OT.4311.13.2020 Emgality

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G43 migrena, w latach 2014-2020.

**Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ (źródło: AWA Botox, nr OT.4231.12.2021)**

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10:	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
G43 migrena	92 847	96 315	96 675	99175	99 130	105 905	58 833

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

**Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych**

	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce
<b>Wskazanie</b>	<b>Prof. dr hab. Wojciech Kozubski Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii</b>	
Migrena	ca 3-4 mln - tzn. ok. 10% populacji ogólnej; 2017 r. – ponad 3 600 tys. na ponad 31-no milionową populację Polski <sup>#</sup>	ca 0.5-1% populacji ogólnej/rok <sup>#</sup>
Migrena ██████████	ca 1,8 % populacji ogólnej, tzn. 500 tys. chorych - prawidłowo zdiagnozowanych jest około 50%, czyli ok. 250 tys., z tej liczby ok. 20% może być kwalifikowana do leczenia profilaktycznego <sup>#</sup>	ca 1-1,5%/rok <sup>#</sup>
Dorośli pacjenci z migreną ██████████	ok. 20% z ok. 250 tys. prawidłowo zdiagnozowanych może być kwalifikowana do leczenia profilaktycznego – finalnie jest to ok. 50 tys. chorych <sup>#</sup>	brak oceny takiej populacji <sup>#</sup>
Pacjenci kwalif kujący się do programu lekowego ██████████	szacunkowo ok. 50% powyższych pacjentów czyli 25-55 lat – ok. 25 tys. chorych <sup>#</sup>	brak oceny takiej populacji - szacunkowo nie więcej niż 1% w skali roku <sup>#</sup>
	<b>Dr hab. n. med. Izabela Domitrz Prezes Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy Kierownik Kliniki Neurologii WM WUM</b>	
Migrena	3-4 mln.= ok. 10% populacji ogólnej; 2017r. – 3607911 chorych/ 31102601 mieszkańców Polski <sup>#</sup>	około 0.5-1% populacji ogólnej/rok <sup>#</sup>
Migrena ██████████	1,5-2% jw. czyli 300-400 tys., ale prawidłowo zdiagnozowanych jest około 50%, czyli 200 tys., z których 25% jest kwalifikowana do leczenia profilaktycznego <sup>#^</sup>	około 1-1,5%/rok <sup>#^</sup>
Dorośli pacjenci z migreną ██████████	około 50% powyższych pacjentów tj. około 50 tys. <sup>#^</sup>	nie oceniano takiej populacji

Pacjenci kwalif kujący się do programu lekowego	około 50% powyższych pacjentów czyli 25-55 lat – około 25 tys. #^	nie oceniano takiej populacji, ale wydaje się nie więcej niż 1%/rok <sup>§</sup>
<b>Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu</b>		
Migrena	Przyjmując chorobowość 12 % = 3,6 mln Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 ilość chorych zgłaszających się do lekarzy z powodu różnych postaci migreny (G43) w Polsce w latach 2017-2018 wynosiła 93 tys. osób. #	Przyjmując zapadalność (incidence) na poziomie 2% rocznie = około 600 000 nowych zachorowań#
Migrena	Przyjmując chorobowość na poziomie 1-2% = 300-600 tys.#	Brak danych epidemiologicznych
Dorośli pacjenci z migreną	Należy przyjąć, iż u około 20% chorych z migreną zalecane leki mogą nie być skuteczne. <sup>§</sup>	-
Pacjenci kwalif kujący się do programu lekowego	Ok 5 tys <sup>§</sup>	-
<b>Dr n. med. Magdalena Boczarska-Jedynak</b>		
Migrena	11,6% [1] * 4 439 088 8,5% [2] * 3 252 780	Zapadalność - 1,99% [3] Brak danych na temat liczby nowych zachorowań w Polsce
Migrena	Wszyscy pacjenci w Polsce: 0,9% [4] 344 412 Z czego zdiagnozowani: 60% [4] 206 647 Z czego podejmujący leczenie profilaktyczne: 38,5% [4]- 40% [5]: 79 559 - 82 658	Brak danych
Dorośli pacjenci z migreną	4,38% 3484 - 3620 <sup>§</sup>	Brak danych
Pacjenci kwalif kujący się do programu lekowego	4,38% 3484 - 3620 <sup>§</sup>	-

# PZH Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Społeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia. Opracowanie: Zakład Analiz Ekonomicznych i Systemowych, 2019

<sup>§</sup> Szacunek własny

<sup>^</sup> Diamond S, et al. Headache. 2007; Lipton RB, et al. Neurology. 2007; Hepp Z, et al. Cephalalgia. 2015

[1] Woldeamanuel Y, Cowan R. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. J Neurol Sci 2017;Jan 15;372:307-315.

[2] Stępień A, Prusiński A, Suwała A. (2003) Wybrane dane epidemiologiczne występowania migreny w Polsce. Ból 2003; 4(3):9–11.

[3] Baykan B, Ertas M, Karlı N, Uluduz D, Uygunoglu U, Ekizoglu E, Kocasoy Orhan E, Saip S, Zarifoglu M, Siva A. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. Journal of Headache and Pain 2015;16:103

[4] Erenumab (Aimovig) w profilaktyce migreny przewlekłej. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest 2019 Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6663-70-2020-zlc> (14.10.2020)

[5] Domitrz I, Lipa A, Rożniecki J, Stępień A, Kozubski W. (2020) Treatment and management of migraine in neurological ambulatory practice in Poland by indicating therapy with monoclonal anti-CGRP antibodies. Neurol Neurochir Pol 54(4):337–343.

\*Ilość chorych obliczono na podstawie danych GUS za 2020 r. - ilość osób w Polsce - 38 268 tys.

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.12.2021 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTBG/PTN/PTB 2021 (Polska)	<p>Leczenie profilaktyczne migreny jest zalecane u pacjentów z częstą migreną epizodyczną oraz u pacjentów z migreną przewlekłą (<math>\geq 15</math> dni w miesiącu z bólem głowy przez <math>&gt;3</math> miesiące, z czego <math>\geq 8</math> dni to migrena). U tych pacjentów należy jednocześnie stosować farmakoterapię i psychoterapię.</p> <p>Wśród leków pierwszego rzutu najczęściej stosowane są leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy i topiramát, klasa rekomendacji A) i przeciwdepresyjne (amitryptylina, klasa rekomendacji B), natomiast w leczeniu częstych epizodów migreny najczęściej stosuje się beta-blokery (propranolol i metoprolol, klasa rekomendacji A) i blokery kanału wapniowego (flunaryzyna, klasa rekomendacji B).</p> <p>Do leków stosowanych w profilaktyce migreny przewlekłej należą: leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy i topiramát, klasa rekomendacji A) i przeciwdepresyjne (amitryptylina, klasa rekomendacji B) oraz toksyna botulinowa typu A (BoNT-A, klasa rekomendacji A/B).</p> <p>Leki nowej generacji do profilaktyki migreny — przeciwciała monoklonalne (mAb) przeciw CGRP (fremanezumab, galkanezumab i eptinezumab) i receptorowi CGRP (erenumab).</p> <p>Kluczowe zalety mAb to wysoka skuteczność i schemat dawkowania (co cztery lub 12 tygodni w zależności od leku i dawki), brak poważnych skutków ubocznych oraz brak konieczności stopniowego zwiększania dawki. Szybki początek działania (w pierwszym tygodniu po podaniu), wysoka skuteczność i dobra tolerancja sprawiają, że ta klasa leków przewyższa dotychczas stosowane terapie doustne.</p> <p>AAN i ENF zatwierdziły stosowanie mAb w profilaktyce migreny u pacjentów w wieku <math>\geq 18</math> lat, u których zdiagnozowano przewlekłą migrenę zgodnie z kryteriami ICHD-3 lub którzy mają epizodyczne migreny z co najmniej czterema bólami głowy dni w miesiącu oraz u tych, którzy nie tolerowali lub nie mieli odpowiedzi na co najmniej 6-tygodniowe leczenie przynajmniej dwoma z następujących leków: topiramát, kwas walproinowy, beta-blokery (metoprolol, propranolol, tymolol, atenolol, nadolol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, nortryptylina), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (wenlafaksyna, duloksetyna) lub inne terapie poziomu A lub B, a w przypadku przewlekłej migreny także BoNT-A.</p> <p>Należy ocenić skuteczność leczenia, a decyzję o kontynuacji leczenia podjąć 3–6 miesięcy po pierwszym podaniu mAb. Leczenie uważa się za skuteczne, jeśli osiągnięto co najmniej jedno z poniższych:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zmniejszenie liczby miesięcznych dni z bólem głowy o 50% w stosunku do miesiąca przed leczeniem (analiza oparta na dzienniczku pacjenta jest zalecana, ale nie wymagana),</li> <li>2. Poprawa funkcjonalna pacjenta oceniana na co najmniej 5 punktów w skali Migraine Disability Assessment (MIDAS) z wyjściowym wynikiem od 11 do 20,</li> <li>3. Obniżenie wyniku MIDAS o 30% w przypadku pacjentów osiągających wyjściowe wartości bliskie 20 lub poprawę czynnościową ocenianą za pomocą innych skal (np. Dziennik Wpływu Fizycznej Funkcji Migreny (MPFID), 6-punktowy Test Wpływu Bólu Głowy (HIT-6), lub poprawa udokumentowana w dzienniczku pacjenta).</li> </ol>
NICE 2021 pathways (Wielka Brytania)	<p><u>Leczenie profilaktyczne migreny</u></p> <p>Należy przedyskutować dostępne terapie, uwzględniając preferencje pacjenta, choroby współistniejące, możliwe działania niepożądane i skutki uboczne oraz wpływ bólu głowy na jakość życia.</p> <p>W profilaktyce migreny zaleca się stosowanie topiramátu lub propranololu. Można rozważyć również zastosowanie amitryptyliny. W przypadku nieskuteczności zarówno topiramátu jak i propranololu można rozważyć zastosowanie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>akupunktury. Po 6 miesiącach stosowania leczenia profilaktycznego należy ocenić jego skuteczność oraz potrzebę kontynuacji.</p> <p>Nie zaleca się stosowania gabapentyny.</p> <p>Erenumab jest rekomendowany w profilaktyce migreny u dorosłych pacjentów, jedynie w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>występowania co najmniej 4 dni migrenowych w miesiącu,</li> <li>niepowodzenia <math>\geq 3</math> wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego.</li> </ul> <p>Odstawić erenumab po 12 tygodniach stosowania, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w migrenie epizodycznej (<math>&lt;15</math> dni z bólem głowy w miesiącu) częstotliwość napadów nie zmniejsza się o co najmniej 50%,</li> <li>w przypadku migreny przewlekłej (<math>\geq 15</math> dni z bólem głowy w miesiącu, przy czym co najmniej 8 z nich ma cechy migreny) częstość nie zmniejsza się o co najmniej 30%.</li> </ul> <p><b>Galkanezumab</b> jest rekomendowany w profilaktyce migreny u dorosłych pacjentów, jedynie w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>występowania co najmniej 4 dni migrenowych w miesiącu,</li> <li>niepowodzenia <math>\geq 3</math> wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego.</li> </ul> <p>Odstawić galkanezumab po 12 tygodniach stosowania, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w migrenie epizodycznej (<math>&lt;15</math> dni z bólem głowy w miesiącu) częstotliwość napadów nie zmniejsza się o co najmniej 50%,</li> <li>w przypadku migreny przewlekłej (<math>\geq 15</math> dni z bólem głowy w miesiącu, przy czym co najmniej 8 z nich ma cechy migreny) częstość nie zmniejsza się o co najmniej 30%.</li> </ul> <p>Fremanezumab jest rekomendowany w profilaktyce migreny u dorosłych pacjentów, jedynie w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>migrena jest przewlekła, co oznacza ból głowy przez 15 lub więcej dni w miesiącu przez ponad 3 miesiące, przy czym co najmniej 8 osób ma cechy migreny</li> <li>niepowodzenia <math>\geq 3</math> wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego.</li> </ul> <p>Odstawić fremanezumab, jeśli częstość migreny nie zmniejszy się o co najmniej 30% po 12 tygodniach leczenia.</p> <p>Toksyna botulinowa typu A jest rekomendowany w profilaktyce migreny przewlekłej (<math>\geq 15</math> dni z bólem głowy w miesiącu, przy czym co najmniej 8 z nich ma cechy migreny) u dorosłych pacjentów w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niepowodzenia <math>\geq 3</math> wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego,</li> <li>skutecznie prowadzonej terapii przy skłonności do nadużywania leków.</li> </ul> <p>Leczenie toksyną botulinową typu A należy przerwać u osób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>które nie reagują odpowiednio na leczenie (definiowane jako zmniejszenie liczby dni bólu głowy o mniej niż 30% na miesiąc po dwóch cyklach leczenia),</li> <li>u których migrena przewlekła zmieniła się na migrenę epizodyczną (definiowaną jako <math>&lt;15</math> dni bólu głowy w miesiącu) przez trzy kolejne miesiące.</li> </ul> <p>Procedury interwencyjne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przezskórna elektryczna stymulacja nerwu nadoczodołowego w leczeniu i profilaktyce migreny,</li> <li>przezskórna stymulacja gałęzi szyjnej nerwu błędnego w klastrowych bólach głowy i migrenie,</li> <li>przezczaszkowa stymulacja magnetyczna w leczeniu i profilaktyce migreny,</li> <li>stymulacja nerwu potylicznego w przypadku trudnej do leczenia przewlekłej migreny,</li> <li>przezskórne zamknięcie drożnego otworu owalnego w przypadku nawracającej migreny.</li> </ul>
<p><b>PTBG 2019 (Polska)</b></p>	<p><u>Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie</u></p> <p>W profilaktyce migreny przewlekłej wytyczne zalecają stosowanie topiramatu, kwasu walproinowego lub toksyny botulinowej A. W dalszej kolejności można rozważyć zastosowanie amitryptyliny.</p> <p>Dodatkową opcją terapeutyczną w profilaktyce migreny przewlekłej wśród pacjentów opornych na leczenie farmakologiczne są techniki neurostymulacyjne. Stymulacja nerwów potylicznych i nadoczodołowych poprzez emisję mikroimpulsów zmniejsza częstotliwość napadów migrenowych.</p> <p>W wytycznych podano informację, że erenumab stanowi nową opcję terapeutyczną, natomiast <i>kolejne dwa przeciwciała skierowane przeciwko CGRP (fremanezumab oraz <b>galkanezumab</b>) od marca 2019 roku są zaaprobowane przez EMA, jednak do chwili wydania tekstu niedostępne w Polsce.</i></p>
<p><b>EHF 2019 (Europa)</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące stosowania w profilaktyce migreny przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko peptydowi zależnemu od genu dla kalcytoniny lub jego receptorowi (CGRP)</u></p> <p>Leczenie profilaktyczne za pomocą przeciwciał monoklonalnych oddziałujących na peptyd związany z genem kalcytoniny (fremanezumab, <b>galkanezumab</b>) lub receptor peptydu związanego z genem kalcytoniny (erenumab). Leczenie za pomocą przeciwciał monoklonalnych, w tym erenumabem, jest zalecane u pacjentów z migreną epizodyczną oraz przewlekłą w przypadku, gdy przeszli co najmniej dwie wcześniejsze linie nieskutecznej terapii profilaktycznej. Przeciwciała monoklonalne należy dodać do obecnie prowadzonej terapii profilaktycznej, nawet jeżeli jest niewystarczająco skuteczna (z wyjątkiem terapii toksyną botulinową A). W przypadku, gdy terapia przeciwciałem monoklonalnym jest jedyną terapią w danej chwili można rozważyć dołączenie innych doustnych leków w celu zwiększenia skuteczności leczenia</p>
<p><b>AHS 2019 (USA)</b></p>	<p><u>Stanowisko w sprawie wprowadzenia nowych metod leczenia migreny do praktyki klinicznej</u></p> <p>W leczeniu profilaktycznym konsensus AHS zaleca leki o potwierdzonej skuteczności takie jak: leki przeciwpadaczkowe (topiramát, walproinian sodu), beta-blokery (metoprolol, propranolol, timolol), tryptany (frowatryptan) oraz toksyna botulinowa A. W przypadku nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań można rozważyć zastosowanie leków o prawdopodobnej skuteczności takich jak: leki przeciwdepresyjne (amitryptylina,</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wenlafaksyna) lub inne beta-blokery (atenolol, nadolol). W przypadku dalszej nieskuteczności leczenia profilaktycznego należy wziąć pod uwagę leki o niepotwierdzonej skuteczności takie jak: nebiwolol, pindolol, kandesartan, cyproheptadyna, karbamazepina, klonidyna, guanfacyna lub lizynopryl.</p> <p>Dodatkowo, należy rozważyć leczenie przy pomocy przeciwciał monoklonalnych oddziałujących na receptor peptydu związanego z genem kalcytoniny (erenumab) lub peptyd związany z genem kalcytoniny (eptinezumab, fremanezumab, <b>galkanezumab</b>). Powyższe preparaty są zalecane w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego w przypadku występowania powyżej 8 napadów migrenowego bólu głowy w miesiącu lub w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia za pomocą toksyny botulinowej A. Ponadto leczenie profilaktyczne przy pomocy przeciwciał monoklonalnych można rozważyć wśród pacjentów, którzy doznają od 4 do 7 dni z migrenowym bólem głowy, które wywołują przynajmniej umiarkowaną niepełnosprawność w przypadku spełnienia kryterium dotyczącego nietolerancji/nieskuteczności dwóch linii leczenia.</p>
<p><b>PTBG/PTN 2018 (Polska)</b></p>	<p><u>Leczenie migreny przewlekłej – zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury</u></p> <p>Udowodnioną skuteczność w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej wykazują topiramate oraz kwas walproinowy. Jednak ich stosowanie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych. W przypadku topiramatu są to parestezje, zaburzenia koncentracji, obniżenie masy ciała, senność, niekorzystny wpływ na funkcję poznawczą i pamięć oraz nasilenie depresji. Kwas walproinowy wykazuje działanie teratogenne na płód, dlatego nie można go stosować u kobiet w ciąży ani u kobiet, które rozważają ciążę. Skuteczność innych leków przeciwpadaczkowych, takich jak gabapentyna, w leczeniu profilaktycznym migreny nie została potwierdzona. Jako substancje drugiego wyboru poleca się trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne np. amitriptylina. Propranolol i metoprolol wykazują wysoką skuteczność i są rekomendowane w leczeniu migreny epizodycznej. Jednak nie udowodniono korzystnego działania antagonistów receptora beta-adrenergicznego w migrenie przewlekłej, dlatego nie są zalecane w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej. W leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej zalecane jest stosowanie toksyny botulinowej A. Jako wspomaganie leczenia profilaktycznego można zastosować ziołolecznictwo i suplementacje elektrolitów (głównie magnez) i witamin (głównie pirydoksyna i ryboflawina). Ponadto można rozważyć stosowanie leczenia nefarmakologicznego takiego jak: trening relaksacyjny, terapia behawioralno-poznawcza czy techniki neurostymulacyjne (głęboka stymulacja mózgu, stymulacja nerwów obwodowych, stymulacja przezczaszkowa).</p> <p>W wytycznych klinicznych nie odniesiono się do galkanezumabu.</p>

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

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do ośmiu ekspertów klinicznych. Otrzymano cztery odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Wojciech Kozubski Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii	Dr hab. n. med. Izabela Domitrz Prezes Polskiego Towarzystwa Bółów Głowy Kierownik Kliniki Neurologii WM WUM	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu	Dr n. med. Magdalena Boczarska-Jedynak
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kwas walproinowy i jego pochodne – poziom zaleceń A</li> <li>- Topiramát – poziom zaleceń A</li> <li>- Toksyna botulinowa typu A – poziom zaleceń A/B - tylko w migrenie przewlekłej</li> <li>- propranolol/metoprolol – klasa A zaleceń – ty ko w migrenie a epizodycznej – nie w przewlekłej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kwas walproinowy i jego pochodne – poziom zaleceń A</li> <li>- Topiramát – poziom zaleceń A</li> <li>- Botox - poziom zaleceń A/B Tylko w migrenie przewlekłej</li> <li>- Propranolol /metoprolol – klasa A zaleceń, ale TYLKO w migrenie epizodycznej NIE w przewlekłej</li> <li>- Amitryptylina – poziom zaleceń B</li> <li>- Wenlafaksyna – klasa B zaleceń, ale TYLKO w migrenie epizodycznej</li> <li>- Flunarizina – niezalecana przez towarzystwa amerykańskie, ale przez europejskie tak, PTBG nie zaleca</li> <li>- Cefaly – nie określono poziomu zaleceń</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Akupunktura</li> <li>- Cefaly</li> <li>- Blokady nerwów obwodowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- OnabotulinumtoxinA (Lek klasy A/B)</li> <li>- Topiramát (Lek klasy A)</li> <li>- Kwas walproinowy (Lek klasy A)</li> <li>- Amitriptylinum (Lek klasy B)</li> <li>- Erenumab (Lek klasy A)</li> <li>- Fremanezumab (Lek klasy A)</li> <li>- Galcanezumab (lek klasy A)</li> </ul>
<b>Technologia najtańsza</b>	jw	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kwas walproinowy i jego pochodne – poziom zaleceń A</li> <li>- Topiramát – poziom zaleceń A</li> <li>- Propranolol/metoprolol – klasa A zaleceń, ale TYLKO w migrenie epizodycznej NIE w przewlekłej</li> <li>- Amitryptylina – poziom zaleceń B</li> <li>- Wenlafaksyna – klasa B zaleceń, ale TYLKO w migrenie epizodycznej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Akupunktura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Topiramát (Lek klasy A)</li> <li>- Kwas walproinowy (Lek klasy A)</li> <li>- Amitriptylinum (Lek klasy B)</li> </ul>
<b>Technologia najskuteczniejsza</b>	jw	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Botox - poziom zaleceń A/B Tylko w migrenie przewlekłej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blokady nerwów obwodowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- OnabotulinumtoxinA (Lek klasy A/B)</li> <li>- Erenumab (Lek klasy A)</li> <li>- Fremanezumab (Lek klasy A)</li> <li>- Galcanezumab (lek klasy A)</li> </ul>
<b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- skuteczność terapii nie przekraczająca 50%,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Skuteczność nieprzekraczająca 50%</li> </ul>	Niesteroidowe leki p-zapalne – nie powinny być stosowane jako leki	Obecnie stosowane w migrenie przewlekłej doustne terapie

Ekspert	Prof. dr hab. Wojciech Kozubski Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii	Dr hab. n. med. Izabela Domitrz Prezes Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy Kierownik Kliniki Neurologii WM WUM	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu	Dr n. med. Magdalena Boczarska-Jedynak
<b>aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- liczne, ograniczające leczenie, objawy niepożądane,</li> <li>- polipragmazja – wynikająca z inicjatywy pacjenta, z rad lekarza,</li> <li>- przeciwwskazania do pobierania leków – np. teratogenność w przypadku kwasu walproinowego lub choroby sercowo-naczyniowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liczne – poważne - limitujące objawy niepożądane</li> <li>- Przyjmowanie kilka miesięcy codziennie, kilka razy dziennie w odpowiednio wysokiej dawce</li> <li>- Przeciwwskazania do leków np. teratogenność w przypadku kwasu walproinowego (niezalecany u kobiet w wieku rozrodczym przez EMA – Europejska Agencja ds. Leków) lub choroby sercowo-naczyniowe</li> </ul>	<p>przeciwbólowe dłużej niż przez 7 dni (zalecenie American Heart Association) ze względu na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu z koniecznością pilnej hospitalizacji i leczenia przyczynowego), nerkowych (niewydolność nerek i ew. terapia nerkozastępcza) , z przewodu pokarmowego (owrzodzenie żołądka i konieczność stosowania leków z grupy inhibitorów pompy protonowej, krwawienia z przewodu i pokarmowego i krwawienie z wrzodu wymagające hospitalizacji i zabiegów diagnostyczno-leczniczych, także operacyjnych ). Długoterminowe stosowanie NLPZ jako leków przeciwbólowych bez nadzoru lekarza może się wiązać z ryzykiem ww. następstw i objawów niepożądanych, wymagających stosowania kosztownych, wysokospecjalistycznych i czasochłonnych zabiegów medycznych. W praktyce pacjenci z bólami głowy stosują jednocześnie 2 lub więcej leków z grupy NLPZ, co dodatkowo kilkukrotnie zwiększa ryzyko pow. kł. Brak obecnie możliwości przewidzenia w praktyce klinicznej profilu i ryzyka działań niepożądanych, jakie wystąpią po stosowaniu NLPZ u danego pacjenta. Nadużywanie leków z grupy NLPZ może prowadzić do zwiększenia częstości napadów bólu głowy i / lub powstania tzw. bólu głowy z odbicia (overuse headache).</p> <p>*ciąg dalszy pod tabelą</p>	<p>profilaktyczne opierają się na lekach stosowanych w innych chorobach (leki z grup przeciwpadaczkowych i przeciwdepresyjnych), które obciążone są licznymi działaniami niepożądanymi, niewielką skutecznością oraz słabą tolerancją i adherencją. Aktualnie dostępne opcje terapeutyczne leczenia migreny wiążą się też z intensywnym schematem dawkowania (przyjmowanie preparatów codziennie w wysokich dawkach i przez długi okres czasu) oraz licznymi objawami niepożądanymi, które prowadzą do przerwania leczenia przez chorych. Należy również zwrócić szczególną uwagę na aspekt bezpieczeństwa, wiążący się z koniecznością stosowania metod antykoncepcji podczas terapii topiramatem u kobiet w wieku rozrodczym, co jest istotne dla osób planujących posiadanie dzieci. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami kwas walproinowy w ogóle nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentek. Niska skuteczność leczenia lekami doustnymi i długotrwały ból, którego nie sposób uśmierzyć powodują, że wielu pacjentów nadużywa leków przeciwbólowych, co jedynie pogarsza ich sytuację prowadząc do wystąpienia bólów głowy z nadużywania leków (Medication Overuse Headache, MOH) i uszkodzenia wątroby lub nerek. Zarejestrowana od ponad 10 lat w leczeniu migreny przewlekłej toksyna botulinowa typu A (onabotulinumtoxinA) jest nierefundowana i w praktyce niedostępna dla pacjentów.</p>

Ekspert	Prof. dr hab. Wojciech Kozubski Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii	Dr hab. n. med. Izabela Domitrz Prezes Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy Kierownik Kliniki Neurologii WM WUM	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu	Dr n. med. Magdalena Boczarska-Jedynak
				<p>Dostępne od kilku lat przeciwciała monoklonalne anti-CGRP - bezpieczne i skuteczne leki ukierunkowane na patomechanizm migreny, z uwagi na brak refundacji również w praktyce nie są dostępne dla pacjentów.</p> <p>Mając na uwadze powyższe, zasadnym wydaje się umożliwienie dostępu do wnioskowanej terapii osobom z migreną</p>
<p><b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dostęp do specjalistów neurologów w bólach głowy – system specjalistycznych Poradni,</li> <li>- szkolenia dla lekarzy neurologów w zakresie diagnostyki i leczenia bólów głowy,</li> <li>- uwzględnienie w rozliczaniu hospitalizacji pacjentów z migreną i polekowym bólem głowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dostęp do lekarzy specjalistów neurologów w bólach głowy – system specjalistycznych Poradni i szkoleń dla lekarzy; specjalistyka pomocnicza psychologa klinicznego i wyspecjalizowanego fizjoterapeuty</li> <li>- Uwzględnienie w rozliczaniu hospitalizacji pacjentów z migreną i polekowym bólem głowy (konieczność detoksykacji)</li> </ul>	<p>Zwiększenie dostępności do leków działających przyczynowo w migrenie, w tym galkanezumabu: refundacja w wybranych grupach pacjentów (po dwóch niepowodzeniach lekami profilaktycznymi lub /i gdy istnieją przeciwwskazania do ich stosowania), programy lekowe, import docelowy.</p>	<p>Sytuację pacjentów najczęściej chorych z pewnością poprawiłoby objęcie refundacją toksyny botulinowej typu A oraz przeciwciał monoklonalnych anti-CGRP. Substancje te są skierowane na CGRP lub jego receptor, kluczowy neuropeptyd, który bierze udział w patofizjologii migreny. Leki te mają znakomity profil bezpieczeństwa i prawie nie mają przeciwwskazań.</p> <p>Stosowanie p-ciał monoklonalnych anti-CGRP lub toksyny botulinowej typu A rekomendowane jest we wszystkich aktualnych zaleceniach światowych i polskich, w populacji osób dorosłych z migreną przewlekłą, po co najmniej 2 lub 3 terapiach innymi lekami wykorzystywanymi w profilaktyce migreny (National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2020) , American Headache Society (AHS 2018/2019) , European Headache Federation (EHF 2018 I 2019) , British Association for the Study of Headache (BASH 2019), Polskie Towarzystwo Bólu Głowy (PBTG 2019) , Polskie Towarzystwo Bólu Głowy oraz Polskie</p>

Ekspert	Prof. dr hab. Wojciech Kozubski Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii	Dr hab. n. med. Izabela Domitrz Prezes Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy Kierownik Kliniki Neurologii WM WUM	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu	Dr n. med. Magdalena Boczarska-Jedynak
				Towarzystwo Neurologiczne (PTBG/PTN 2018 (aktualizacja 2020)) Umożliwienie najciężej chorym skutecznego leczenia znacząco zmniejszyłoby bezpośrednio i pośrednie koszty leczenia migreny, które zgodnie z raportem PZH z 2019r są niewyobrażalnie wysokie.
<b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kwalifikacja chorych do nowoczesnych terapii – jedynie przez wyspecjalizowane ośrodki,</li> <li>- organizacja szkoleń dla potencjalnych ośrodków i wydawanie certyfikatów</li> </ul>	Prawidłowa kwalifikacja chorych – jedynie przez wyspecjalizowane ośrodki – stworzenie możliwości szkoleń dla potencjalnych ośrodków i wydawanie certyfikatów	<p>Obecnie brak danych odnoszących się do długoterminowej wieloletniej skuteczności i bezpieczeństwa galkanezumabu, dlatego należy rozważyć poniższe potencjalne problemy kliniczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jak często, co ile lat powtarzać terapię po 6-12 miesięcznym cyklu leczenia?</li> <li>- Czy na lek rozwinię się tolerancja?</li> <li>- Ewentualny niekorzystny wpływ na układ immunologiczny po wieloletniej (10-20 lat) obserwacji?</li> <li>- Jak długo utrzymuje się efekt przeciwbólowy po serii iniekcji?</li> </ul>	<p>Galcanezumab, podobnie jak pozostałe przeciwciała monoklonalne anty-CGRP, jest lekiem o potwierdzonej skuteczności i bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa. Łatwość i wygoda stosowania (iniekcja podskórna raz z miesiącu) poprawia compliance i umożliwia utrzymanie efektu terapii.</p> <p>Jedynym problemem dla chorych oraz dla publicznego systemu opieki zdrowotnej obciążonego bezpośrednimi i pośrednimi kosztami nieskutecznego leczenia lub nieleczenia migreny przewlekłej jest brak refundacji w/w leków.</p>
<b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</b>	nieprawidłowa/błędna kwalifikacja chorych do terapii	Jedynie błędna kwalifikacja chorych, ale w takim przypadku nie będzie efektu leczenia, więc chory wypadnie z programu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stosowanie leku u chorych, u których diagnoza migreny jest postawiona nieprawidłowo, tj. bez uwzględnienia kryteriów diagnostycznych wg ICHD-3, International Classification of Headache Disorders 3rd edition.</li> <li>- Brak wykluczenia organicznych, wewnątrz czaszkowych przyczyn bólu głowy.</li> <li>- Stosowanie leku u chorych którzy nie chcą modyfikować czynników leżących po stronie pacjenta a wpływających na migrenę, np. otyłość, nadużywanie leków i nadużywanie kofeiny, leczenie bezdechu sennego, tryb życia związany z nasilonym stresem.</li> </ul>	Program lekowy leczenia galcanezumabem (lub innymi przeciwciałami monoklonalnymi anty-CGRP czy też toksyną botulinową typu A) powinien być realizowany jedynie przez specjalistów neurologów doświadczonych w leczeniu migreny przewlekłej, co powinno być poświadczane stosownym certyfikatem wydanym przez Polskie Towarzystwo Bólów Głowy (takie certyfikaty są wydawane po ukończeniu kursu szkoleniowego). Uniemożliwi to niewłaściwą kwalifikację chorych do programu spowodowaną błędami diagnostycznymi, a także niewłaściwą ocenę skuteczności terapii lub też błędne prowadzenie chorego (np

Ekspert	Prof. dr hab. Wojciech Kozubski Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii	Dr hab. n. med. Izabela Domitrz Prezes Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy Kierownik Kliniki Neurologii WM WUM	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu	Dr n. med. Magdalena Boczarska-Jedynak
				<p>pominięcie aspektu współistnienia bólów głowy z nadużywania leków). Brak doprecyzowania definicji skuteczności terapii może prowadzić do włączenia pacjentów niezgodnie z kryteriami kwalifikacji lub utrzymywania w terapii osób z niewystarczającą skutecznością, Modyfikacja zapisu programu w odniesieniu do możliwości ponownego włączenia do programu zgodnie z uwagami z pkt 11, uniemożliwi nadużywania leczenia galkanezumabem pacjentów, którzy nie stosują się do zaleceń lub u których ponowne nasilenie bólu głowy jest spowodowane innymi modyfikowalnymi przyczynami.</p>
<p><b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z migreną – w szczególności z migreną przewlekłą,</li> <li>- pacjenci z klasterowym bólem głowy, szczególnie przewlekłym – w przypadku galkanezumabu (zarejestrowany w USA – akceptacja FDA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci z migreną wszyscy skorzystają, ale w szczególności z migreną przewlekłą bezwzględnie</li> <li>- Pacjenci z klasterowym bólem głowy, szczególnie przewlekłym – takie rejestrowane wskazanie jest aktualnie w USA (akceptacja FDA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjent z migreną przewlekłą i polekowymi bólami głowy to pacjent, który generuje znacznie wyższe koszty i zużycie środków ochrony zdrowia, co obejmuje leczenie depresji, lęku, zaburzeń snu, korzystanie z specjalistycznych porad lekarskich, koszty absenteizmu i zmniejszonej wydajności w pracy zawodowej.</li> <li>- Ze względu na możliwe strukturalne zmiany w obrębie układu nerwowego, indukowane przez nawracające epizody migreny, leczenie przyczynowe, w tym z zastosowaniem galkanezumabu, powinno być wdrożone możliwie szybko, po rozpoznaniu migreny przewlekłej. Tylko szybka interwencja lecznicza, nakierowana na przyczynę migreny może zmniejszyć ryzyko nasilania się depresji, zaburzeń snu,</li> </ul>	<p>Migrenie często towarzyszą inne choroby przewlekłe, takie jak zaburzenia lękowe, depresyjne, bezsenność, otyłość, nadciśnienie tętnicze. Bardzo groźna, a często niezauważona i bagatelizowana depresja występuje aż u 11% pacjentów z migreną przewlekłą. Osoby cierpiące z powodu migreny przewlekłej są niemal sześciokrotnie bardziej narażone na rozwój depresji, a prawdopodobieństwo zwiększa się wraz ze wzrostem liczby dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu. Pacjenci tacy miewają nawet myśli samobójcze i niekiedy podejmują próby samobójcze. Ta grupa pacjentów najbardziej skorzystałaby z leczenia w ramach programu lekowego.</p> <p>Drugą grupą chorych są pacjenci ze współistniejącą migreną przewlekłą i współistniejącymi bólami głowy z nadużywania leków (MOH), dla których skuteczne leczenie napadów</p>

Ekspert	Prof. dr hab. Wojciech Kozubski Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii	Dr hab. n. med. Izabela Domitrz Prezes Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy Kierownik Kliniki Neurologii WM WUM	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu	Dr n. med. Magdalena Boczarska-Jedynak
			korzystania z zasobów ochrony zdrowia u chorych z migreną przewlekłą.	migreny może być jedną szansą na odstawienie leków przeciwbólowych i poprawę wydolności narządowej.
<b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</b>	pacjenci z innymi bólami głowy niż migrena i klasterowy ból głowy (ty ko galkanezumab)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tak – z innymi bólami głowy niż migrena i klasterowy ból głowy (w tym bólu są wyniki badań klinicznych już zakończone i w trakcie, pokazujące skuteczność niektórych przeciwciał monoklonalnych przeciw CGRP)</li> <li>- Leczenie skuteczne jedynie w migrenie przy prawidłowym rozpoznaniu + jw.</li> </ul>	Oceniana technologia może być jedynie częściowo i minimalnie skuteczna u pacjentów z długoletnim wywiadem bólów głowy, zwłaszcza polekowymi, gdyż u tych pacjentów mechanizmy podtrzymywania bólu utralają się na poziomie mózgu, mają już charakter zmian anatomicznych, strukturalnych (zanik substancji szarej - Jia Z, Yu S. Grey matter alterations in migraine: A systematic review and meta-analysis. Neuroimage Clin. 2017;14:130-140. Published 2017 Jan 19. doi:10.1016/j.nicl.2017.01.019]. Zmiany te zwykle są nieodwracalne i tym samym ból trudniej się leczy.	Jedynie pacjenci z MOH nie stosujący się do zaleceń lekarskich (uporczywie nadużywający leków przeciwbólowych), u których ból głowy mają już jedynie charakter polekowy, a nie migrenowy nie skorzystają z dalszego leczenia galkanezumabem.  Jasne określenie zasad wyłączenia takich chorych z programu uniemożliwi niewłaściwe zastosowanie u nich galkanezumabu.
<b>Inne uwagi</b>	efektywna terapia migreny, nieobciążona istotnymi objawami niepożądanymi, skutkuje powrotem do codziennych obowiązków zawodowych, rodzinnych i społecznych, a ponieważ choroba obejmuje młodych ludzi, w wieku produkcyjnym - koszty społeczno-ekonomiczne choroby są bardzo wysokie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efektywna terapia migreny,</li> <li>- Terapia nieobciążona istotnymi objawami niepożądanymi,</li> <li>- Leczenie skutkuje powrotem do codziennych obowiązków zawodowych, rodzinnych i społecznych, a ponieważ choroba obejmuje młodych ludzi, w wieku produkcyjnym - koszty społeczno-ekonomiczne choroby są bardzo wysokie.</li> </ul>	Należy podkreślić, iż zawsze u chorych z bólem należy poszukiwać możliwości leczenia przyczynowego, a następstwem leczenia przyczyny bólu będzie zmniejszenie bólu jako objawu choroby. We współczesnej medycynie bólu leki działające na CGRP, w tym galkanezumab, są obecnie jedynymi lekami działającymi bezpośrednio na przyczynę bólu w migrenie, podczas gdy wszystkie inne leki zalecane w leczeniu chorych z migreną przewlekłą mają działanie jedynie objawowe, nie lecząc przyczyny. Z punkty widzenia specjalisty medycyny bólu pierwszeństwo w leczeniu chorych z bólem powinno mieć zawsze leczenie przyczynowe, dlatego też w pełni wspieram i rekomenduję zwiększenie dostępności do leków	Brak.

Ekspert	Prof. dr hab. Wojciech Kozubski Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii	Dr hab. n. med. Izabela Domitrz Prezes Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy Kierownik Kliniki Neurologii WM WUM	Dr n. med. Magdalena Kocot- Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu	Dr n. med. Magdalena Boczarska- Jedynak
			anty – CGRP dla chorych z migreną – w tym refundację leku.	

\*ciąg dalszy odpowiedzi prof. Kocot-Kępskiej:

*Tryptany – leki skuteczne u około 50% pacjentów z migreną NNT = 2 [Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults - overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(5):CD009108. Published 2014 May 28. doi:10.1002/14651858.CD009108.pub2]. Leki te działają wielokierunkowo na układ krążenia, dlatego mogą powodować objawy niepożądane - zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia obwodowego, przemijające zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), duszność, nudności i wymioty. Tryptany są przeciwwskazane u osób z rozpoznaną chorobą wieńcową (w tym z anginą Prinzmetalą) lub u osób obciążonych dużym ryzykiem choroby wieńcowej, przeciwwskazaniem jest również nieopanowane nadciśnienie tętnicze, przebyty udar mózgu. Stosowanie tryptanów więcej niż 10 dni w miesiącu u chorych z migreną przewlekłą może prowadzić do powstania tzw. bólów głowy z odbicia (overuse headache), wymagających kosztownego, specjalistycznego leczenia wielokierunkowego w poradniach leczenia bólu.*

*Beta-adrenolityki – ograniczeniem ich stosowania w migrenie przewlekłej są objawy niepożądane, głównie z układu krążenia - bradykardia; zimne kończyny, zespół Raynauda, ale także często z innych układów - zaburzenia snu, koszmary nocne; spłylenie oddechu; zmęczenie i/lub znużenie, spadek libido. NNT dla propranololu w zmniejszaniu częstości napadów migreny u dzieci wynosi 1.5 [Victor S, Ryan SW. Drugs for preventing migraine headaches in children. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD002761. doi:10.1002/14651858.CD002761], co oznacza, iż lek należy podawać 3 pacjentom, by u 2 z nich uzyskać efekt terapeutyczny. W praktyce klinicznej młode pacjentki z migreną nie stosują propranololu i innych beta-adrenolityków ze względu na obniżenie ciśnienia tętniczego i towarzyszącą temu senność, brak koncentracji, zmęczenie, wpływające negatywnie na pracę zawodową i codzienne funkcjonowanie. Problemem jest także obniżenie libido jako efekt stosowania tych leków, co znacznie obniża i tak już niską jakość życia pacjentek.*

*Antagoniści wapnia – flunaryzyna wykazuje podobną skuteczność w leczeniu profilaktycznym migreny jak leki przeciwpadaczkowe. Przy długotrwałym stosowaniu może jednak indukować chorobę Parkinsona. [Lin W, Lin CL, Hsu CY, Wei CY. Flunarizine Induced Parkinsonism in Migraine Group: A Nationwide Population-Based Study. Front Pharmacol. 2019;10:1495. Published 2019 Dec 19. doi:10.3389/fphar.2019.01495 ] co jest najpoważniejszym ograniczeniem stosowania tego leku. Inne objawy niepożądane, które mogą pogarszać codzienne funkcjonowanie i pracę zawodową to nadmierna senność i/lub zmęczenie.*

*Leki przeciwdepresyjne – amitryptylina – w literaturze brak danych nt wskaźnika NNT dla amitryptyliny w leczeniu migreny przewlekłej. Ograniczeniem stosowania tego leku są liczne objawy niepożądane i środki ostrożności: agresja, senność, drżenie, zawroty głowy, ból głowy, ospałość, zaburzenia mowy (dyszartria), zaburzenia akomodacji, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne, zatkany nos, suchość jamy ustnej, zaparcia, nudności, nadmierna potliwość, zwiększenie masy ciała, stan splątania, zmniejszone libido, niepokój, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, parestezje, ataksja, rozszerzenie źrenic, blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, zaburzenia mikcji, zaburzenia erekcji, zmęczenie, uczucie pragnienia, nietypowy zapis EKG, wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym, wydłużenie zespołu QRS w zapisie elektrokardiograficznym, hiponatremia [ChPL leku amitryptylina]. Najgroźniejsze są objawy z układu sercowo -naczyniowego, gdyż lek może zwiększać ryzyko nagłej śmierci sercowej na skutek zaburzeń rytmu serca. Ostrożność należy także zachować stosując lek u chorych z jaskrą, przerostem prostaty. Lek jest tanim preparatem, ale w praktyce klinicznej jest rzadko stosowany ze względu na ww. objawy niepożądane. Lek może upośledzać wydolność psycho-fizyczną i ograniczać możliwość kierowania pojazdami mechanicznymi.*



*Leki przeciwpadaczkowe – topiramata, walproinian – skuteczność leków oceniana na NNT 4 [Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(6):CD010610. Published 2013 Jun 24. doi:10.1002/14651858.CD010610], co oznacza że trzeba lek stosować u 4 chorych, by u jednego z nich uzyskać efekt leczniczy. W praktyce klinicznej ograniczeniem do stosowania tych leków są objawy niepożądane z OUN: walproinian (zgodnie z ChPL) - stan splątania, halucynacje, agresja, pobudzenie, zaburzenia uwagi, zaburzenia pozapiramidowe, osłupienie (stupor), senność, drgawki, zaburzenia pamięci, ból głowy, oczopląs, zawroty głowy, osłabienie słuchu; topiramata (zgodnie z ChPL) - depresja, parestezje, senność, zawroty głowy, nudności, zmęczenie. Leki te upośledzają wydolność psychofizyczną i mogą niekorzystnie wpływać na prowadzenie pojazdów, pracę zawodową.*

*W przypadku walproinianów najpoważniejszym ograniczeniem stosowania leku u kobiet w wieku rozrodczym, a takie stanowią większość chorych z migreną, jest wysokie ryzyko teratogenności, co zostało ujęte w komunikacie bezpieczeństwa EMA. Komunikat bezpieczeństwa EMA 21 listopada 2014, EMA/709243/2014 - CMDh zatwierdza zaostrożenie ostrzeżeń dla stosowania produktów leczniczych zawierających walproinian u kobiet i dziewcząt. Kobiety powinny być lepiej informowane o ryzyku stosowania produktów leczniczych zawierających walproinian w czasie ciąży i konieczności stosowania antykoncepcji.*

*Toksyna botulinowa – lek o stosunkowo dobrej skuteczności u chorych z migreną przewlekłą, ale jedynym i najpoważniejszym ograniczeniem jego stosowania w praktyce jest cena i brak refundacji preparatu. Obecnie cena podania 2 ampulek preparatu Botox (jedynej zarejestrowanej do leczenia migreny przewlekłej) wynosi minimum 2 tys złotych, a konieczne jest powtarzanie iniekcji co 3-4 miesiące.*

*Inne metody leczenia nefarmakologiczne, jak neuromodulacja Cefaly, akupunktura, blokady wykonywane są przez specjalistów leczenia bólu w poradniach leczenia bólu, w których zgodnie ze statystykami leczy się tylko 2-6% chorych z bólem przewlekłym.*

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.12.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 100), obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu migreny w Polsce są:

- w ramach refundacji aptecznej:
  - ergotamina;
  - leki beta-adrenolityczne.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>154.0, Leki przeciwmigrenowe - ergotamina</b>							
Ergotaminum Filofarm, tabl. drażowane, 1 mg	20 szt.	05909990211517	3,48	3,65	5,11	50%	2,56
<b>39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego</b>							
<b>Zakres wskazań objętych refundacją: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, w tym w profilaktyce migreny</b>							
Propranolol Accord, tabl. powł., 40 mg	50 szt.	05909991033590	3,80	3,99	5,58	ryczałt	3,20
Propranolol WZF, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990112111	3,24	3,40	1,40	ryczałt	3,80
Propranolol WZF, tabl., 40 mg	50 szt.	05909990112210	5,08	5,33	5,58	ryczałt	4,55
Propranolol Accord, tabletki powlekane, 10 mg	50 tabl.	05909991033507	2,43	2,55	1,40	ryczałt	2,95
Sotalol Aurovitas, tabl., 40 mg	60 szt.	05909991357160	7,24	7,60	6,70	30%	4,82
Sotahexal 160, tabl., 160 mg	20 szt.	05909990309115	10,80	11,34	8,93	30%	7,50
Sotahexal 80, tabl., 80 mg	20 szt.	05909990309016	6,05	6,35	4,46	30%	4,50

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

**Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><u>Główny:</u> placebo rozumiane jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC)</p> <p><u>Dodatkowe:</u> erenumab i fremanezumab</p>	<p>Zgodnie z opinią ekspertów (zawartą w piśmie nr OT.4311.13.2020 dla Emgality we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy) aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi w migrenie epizodycznej są: propranolol, metoprolol, amitryptylina, wenlafaksyna, kwas walproinowy i jego pochodne, topiramát, a w migrenie przewlekłej botoks, kwas walproinowy oraz topiramát. Wśród metod nefarmakologicznych wymieniane są: akupunktura, neuromodulacja Cefaly oraz blokady nerwów obwodowych. (...)</p> <p>Migrena jest chorobą przewlekłą charakteryzującą się częstymi napadami bólu głowy, a w przypadku przewlekłego bólu podstawę terapii powinno stanowić leczenie przyczynowe, które pozwoli na zmniejszenie bólu jako objawów choroby (...). EMA w swojej opinii dla galkanezumabu z 2018 r. podkreślała, że galkanezumab rozszerza możliwości leczenia pacjentów z migreną, dla których do tej pory nie istniało skuteczne leczenie przyczynowe, a stosowane do tej pory leczenie profilaktyczne, nie było wystarczająco skuteczne i wiązało się z licznymi i uciążliwymi dla pacjenta działaniami niepożądanymi (...). Zatem galkanezumab nie powinien być traktowany jako metoda alternatywna dla obecnie stosowanego leczenia, a raczej jako leczenie dla osób dla których obecnie nie są dostępne już żadne refundowane opcje terapeutyczne (...).</p> <p style="text-align: right;">Wg najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy (PTBG), Polskiego Towarzystwa Badania Bólu (PTB) oraz Sekcji Badania Bólu Polskiego</p>	<p>Wybór komparatora uznano za prawidłowy, aczkolwiek w opinii analityków Agencji do grupy komparatorów dodatkowych zasadne wydaje się włączenie terapii stosowanych w profilaktycznym leczeniu migreny zalecanych przez Polskie Towarzystwo Bólów Głowy, tj. topiramatu, amitryptyliny, toksyny botulinowej typu A i kwasu walproinowego. Żadna z tych terapii nie jest obecnie refundowana, aczkolwiek stanowi aktualną praktykę kliniczną. Zgodnie z rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych porównanie technologii wnioskowanej należy wykonać w pierwszej kolejności z refundowanymi technologiami</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>Towarzystwa Neurologicznego (PTN), w profilaktycznym leczeniu migreny przewlekłej zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kwas walproinowy (klasa zaleceń A), doustnie,</li> <li>• topiramát (klasa zaleceń A), doustnie,</li> <li>• amitryptylina (klasa zaleceń B), doustnie,</li> <li>• toksyna botulinowa (klasa zaleceń A/B), iniekcja</li> </ul> <p>Spośród wymienionych jedyną refundowaną opcją leczenia w migrenie była amitryptylina (tj. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, wg. ChPL m.in. w profilaktycznym leczeniu migreny u dorosłych (...)). Jednak, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r., amitryptylina nie została objęta refundacją (...). Oznacza to, że w obecnym wskazaniu dla pacjentów z migreną przewlekłą nie istnieje żadna refundowana opcja leczenia, a właściwym komparatorem dla galkanezumabu jest placebo.</p> <p>Galkanezumab oraz pozostałe leki z grupy antagonistów CGRP są obecnie jedynymi dostępnymi terapiami skierowanymi specyficznie przeciw migrenie i ukierunkowanymi na leczenie jej przyczyny, w przeciwieństwie do obecnie dostępnych terapii, która są stosowane w innych schorzeniach między innymi do leczenia chorób sercowo–naczyniowych, padaczki czy depresji i zaadaptowane w leczeniu migreny, przez co nie są ukierunkowane specyficznie na tę chorobę i ich stosowanie w migrenie wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi. (...)</p> <p>Na dzień złożenia wniosku erenumab oraz fremanezumab nie były objęte refundacją, jako główny komparator wybrano placebo rozumiane jako najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC). Jednocześnie uwzględniając, że erenumab i fremanezumab były podane ocenie przez AOTMiT i otrzymały pozytywną opinię Rady Przejrzystości w ramach analizy klinicznej wybrano je jako komparatory dodatkowe.</p>	<p>opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi. Można zatem uznać, że aktualna praktyka kliniczna stanowi inną technologię opcjonalną, jednak mimo to została pominięta przez wnioskodawcę.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli, u których migrenowe bóle głowy [redacted]	Inna niż w kryteriach włączenia.	Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego do leczenia galkanezumabem kwalifikują się pacjenci [redacted]
Interwencja	GAL w dawce 120 mg.	Inna niż w kryteriach włączenia.	-
Komparatory	Placebo, komparatory dodatkowe: ERE, FRE.	Inne niż w kryteriach włączenia.	Poza wskazanymi dodatkowymi komparatorami w postaci przeciwciał monoklonalnych, zasadne wydaje się uwzględnienie także innych nierefundowanych leków stanowiących obecną praktykę kliniczną, tj. topiramatu, kwasu walproinowego, amitriptylina, toksyna botulinowa typu A. (patrz rozdz. 3.6)
Punkty końcowe	- Średnia zmiana liczby MHD; - Odsetek odpowiedzi na leczenie; - Jakość życia; - Dowlone punkty końcowe dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa.	Wyniki miar laboratoryjnych.	-
Typ badań	- Randomizowane kontrolowane badania kliniczne; - Badania pragmatyczne z randomizacją; - Badania jednoramienne, obserwacyjne lub opisowe; - Analizy post-hoc dotyczące subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.	- Artykuły przeglądowe i poglądowe; - Listy do redakcji; - Opisy przypadków, serie przypadków; - Analizy post-hoc dotyczące innej subpopulacji niż pacjenci po wcześniejszym leczeniu profilaktycznym; - Prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia; - Protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania); - Opracowania dotyczące wyłącznie populacji o cechach skrajnie odmiennych niż w przypadku rasy kaukaskiej (np. populacja azjatycka).	-
Inne kryteria	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Inne niż w kryteriach włączenia.	-

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Cochrane Library, Embase (Elsevier) oraz Medline (PubMed). Jako datę wyszukiwania podano 10.12.2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Cochrane Library, Embase (Elsevier) oraz Medline (PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji („galkanezumab”) i wskazania („migraine”, „[redacted] migraine”). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 04.01.2022 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 pierwotnych badań z randomizacją: CGAB, CONQUER, EVOLVE-1, EVOLVE-2 oraz REGAIN, w których galkanezumab porównywano z placebo. W badaniach CGAB, EVOLVE-1 oraz EVOLVE-2 skuteczność i bezpieczeństwo galkanezumabu badano w populacji pacjentów z migreną epizodyczną, [redacted]

W celu przedstawienia skuteczności praktycznej galkanezumabu do przeglądu włączono 4 badania obserwacyjne: Vernieri 2020 (GARLIT), Alex 2020, Obach 2021 oraz Schiano 2021 (patrz rozdz. 4.1.3.1)

Dodatkowo włączono 19 opracowań wtórnych (Abu-Zaid 2020, Alasad 2020, Deng 2020, Han 2019, Omaer 2021, Overeem 2021, Ren 2019, Shi 2021, Soni 2021a, Vandervorst 2021, Wang 2021, Yang 2020, Zhao 2020, Zhu 2018, Frank 2021, Hunag 2019, Masoud 2021, Soni 2021b, Xu 2019), z czego 5 odnosiło się wyłącznie do migreny epizodycznej (Deng 2020, Overeem 2021, Shi 2021, Zhu 2018, Xu 2019) [redacted]

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego wnioskodawca włączył do przeglądu randomizowane badania dla komparatorów dodatkowych, tj. erenumabu oraz fremanezumabu, w których leki te porównywano z placebo: ARISE, LIBERTY, STRIVE, Sun 2016, Tepper 2017a (erenumab) oraz Bigal 2015, Bigal 2015b, Dodick 2018a, FOCUS, Silberstein 2017 (fremanezumab). W przypadku erenumabu jedynie badanie Tepper 2017a dotyczyło pacjentów z migreną przewlekłą, natomiast w przypadku fremanezumabu były to badania Bigal 2015b, FOCUS oraz Silberstein 2017 (szczegółowa charakterystyka badań dla komparatorów została przedstawiona w AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.2.2.)

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania dotyczące skuteczności eksperymentalnej</b>			
<b>REGAIN</b> (Detke 2017, Detke 2018, Detke 2018b, Detke 2019, Detke 2020, Ruff 2019, Ford 2018, Ford 2020)  <u>Źródło finansowania:</u>  <i>Eli Lilly and Company</i>	- wieloośrodkowe (116 ośrodków w 12 krajach: Argentyna, Kanada, Czechy, Niemcy, Izrael, Włochy, Meksyk, Holandia, Hiszpania, Tajwan, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone) - trzymienne - randomizowane (w stosunku 2:1:1, odpowiednio placebo, galkanezumab 120 mg, galkanezumab 240 mg) - podwójnie zaślepienie - hipoteza: <i>superiority</i> - okres obserwacji: 3 miesiące (9 miesięcy faza <i>open-label</i> ) - interwencja:	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci w wieku 18-65 lat - przewlekła migrena zdefiniowana wg Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy, 3 edycja, wersja beta (International Classification of Headache Disorders, ICHD-3 beta) - wystąpienie migreny przed 50 r.ż. - co najmniej 15 bólów głowy na miesiąc, z czego co najmniej 8 to migrena, przez okres >3 miesięcy przed badaniem przesiewowym (wg oceny ePRO – elektroniczny dziennik pacjenta) - <i>compliance</i> z ePRO na poziomie co najmniej 80%	<u>Pierwszorzędowy:</u> - liczba dni w miesiącu z migreną – zmiana względem wartości wyjściowej (MHD, ang. <i>migraine headache days</i> )  <u>Pozostałe (wybrane):</u> - odpowiedź na leczenie (redukcja liczby dni z migreną o $\geq 50\%$ , $\geq 75\%$ i 100%) - ocena jakości życia wg kwestionariusza MSQ (ang. <i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire</i> ) - ocena niesprawności spowodowana migreną wg

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Grupa A: galkanezumab (GAL): 120 mg/raz miesiąc (z dawką początkową 240 mg)</p> <p>Grupa B: GAL 240 mg/raz na miesiąc</p> <p>Grupa C: placebo</p> <p>Pacjenci mogli w razie potrzeby stosować leki przeciwbólowe w trakcie trwania badania pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opioidy lub barbiturany nie mogły być stosowane dłużej niż 3 dni w miesiącu</li> <li>- nie można było stosować doustnych kortykosteroidów (możliwość otrzymania kortykosteroidów w postaci zastrzyku, jednak nie więcej niż 1 raz w trakcie trwania badania i wyłącznie w przypadkach nagłych)</li> </ul>	<p>- co najmniej 1 dzień na miesiąc wolny od bólu głowy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym oraz na początku badania (ang. <i>baseline</i>)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stały ból głowy, klasterowy ból głowy, uraz głowy lub szyi w ciągu ostatnich 6-ciu miesięcy, prawdopodobny pourazowy ból głowy lub pierwotny ból głowy inny niż migrena przewlekła</li> <li>- brak odpowiedzi terapeutycznej na więcej niż 3 poprawnie przeprowadzone, wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego (za pomocą trzech różnych kategorii leków),</li> <li>- terapia przeciwciałami w trakcie lub w ciągu 1 roku przed badaniem</li> <li>- poważne lub niestabilne schorzenia lub zaburzenia psychiatryczne</li> <li>- zawał serca w historii</li> <li>- uzależnienie lub nadużywanie substancji w ciągu ostatniego roku</li> <li>- ryzyko ostrego zdarzenia sercowo-naczyniowego na podstawie historii pacjenta lub wyn ku EKG</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 1 113 GAL 120: 278 GAL 240: 277 PLC: 558</p>	<p>kwestionariusza MIDAS (ang. Migraine Disability Assessment)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ogólne wrażenie kliniczne według pacjenta – ciężkość choroby (PGI-S, ang. Patient Global Impression of Severity)</li> <li>- profil bezpieczeństwa</li> </ul>
<p><b>CONQUER</b> (Mulleners 2020, Okonkwo 2021)</p> <p>Źródło finansowania: <i>Eli Lilly and Company</i></p>	<p>- wieloośrodkowe (64 ośrodki w 12 krajach: Belgia, Kanada, Czechy, Francja, Niemcy, Węgry, Japonia, Holandia, Korea Południowa, Hiszpania, Włochy, Brytania, Stany Zjednoczone)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuramienne</li> <li>- randomizowane (w stosunku 1:1)</li> <li>- podwójnie zaślepienie</li> <li>- hipoteza: brak informacji</li> <li>- okres obserwacji: 3 miesiące</li> <li>- interwencja:</li> </ul> <p>Grupa A: GAL – 120 mg/miesiąc (z dawką początkową 240 mg)</p> <p>Grupa B: PLC</p> <p>Pacjenci mogli w razie potrzeby stosować leki przeciwbólowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne, tryptany, ergotaminę i pochodne i/lub dichloralfenazon z acetaminofenem) w trakcie trwania badania pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opioidy lub barbiturany nie mogły być stosowane dłużej niż 4 dni w miesiącu</li> <li>- kortykosteroidy w postaci zastrzyku nie więcej niż 1 raz w trakcie trwania badania i wyłącznie w przypadkach nagłych</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dorośli pacjenci w wieku 18-75 lat</li> <li>- zdiagnozowana migrena z aurą lub bez lub migrena przewlekła zdefiniowana wg ICHD-3</li> <li>- występowanie migreny przez co najmniej 1 rok przed badaniem przesiewowym</li> <li>- wystąpienie migreny przed 50 r.ż.</li> <li>- średnio co najmniej 4 dni z migreną oraz co najmniej 1 dzień wolny od bólu głowy w miesiącu przez okres 3 miesięcy</li> <li>- udokumentowane niepowodzenie leczenia od 2 do 4 kategoriami leków stosowanych w profilaktyce migreny (propranolol lub metoprolol, topiramát, kwas walproinowy, amitryptylina, flunaryzyna, kandesartan, toksyna botulinowa A lub B) w ciągu ostatnich 10 lat spowodowane niewystarczającą skutecznością (po co najmniej 2 miesiącach od maksymalnej tolerowanej dawki) i/lub brakiem tolerancji lub działaniami niepożądanymi</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klasterowy ból głowy lub podtypy migreny: migrena hemiplegiczna, migrena oftalmoplegiczna, migrena z aurą pochodzącą z pnia mózgu</li> <li>- urazy szyi i głowy w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową</li> <li>- uraz głowy w przeszłości skutkujący zwiększeniem częstości i właściwości bólów głowy</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba dni w miesiącu z migreną – zmiana względem wartości wyjściowej (MHD, ang. <i>migraine headache days</i>)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź na leczenie (redukcja liczby dni z migreną o <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 75\%</math> i <math>100\%</math>)</li> <li>- ocena jakości życia wg kwestionariusza MSQ (ang. Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire)</li> <li>- ocena niesprawności spowodowana migreną wg kwestionariusza MIDAS (ang. Migraine Disability Assessment)</li> <li>- liczba dni w miesiącu z migreną wymagająca dodatkowego leczenia przeciwbólowego – zmiana względem wartości wyjściowej</li> <li>- profil bezpieczeństwa</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>- ostre zdarzenie sercowo-naczyniowe i/lub ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego stwierdzone na podstawie wyników EKG, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, przezskórna interwencja wieńcowa, pomostowanie tętnic wieńcowych lub udar w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym</p> <p>- choroby wątroby stwierdzone na podstawie wyników prób wątrobowych</p> <p>- ciężkie lub niestabilne schorzenia medyczne lub zaburzenia psychiatryczne</p> <p><u>Liczba pacjentów ogółem:</u> 462 GAL: 232 PLC: 230</p> <p><u>Liczba pacjentów z migreną przewlekłą:</u> 193 GAL: 95 PLC: 98</p>	
<b>Badania dotyczące skuteczności praktycznej</b>			
<p>Alex 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>- jednoosrodkowe</p> <p>- obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe</p> <p>- okres obserwacji: 17 m-cy (1.05.2018 r. – 30.09.2019 r.)</p> <p>- interwencja: przeciwciała monoklonalne, tj. erenumab 70 mg, erenumab 140, fremanezumab 225 mg, galkanezumab 120 mg (z dawką początkową 240 mg)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- zdiagnozowana przewlekła migrena</p> <p>- stosowanie przeciwciał monoklonalnych w określonym okresie obserwacji</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <p>- utrata obserwacji (brak danych) i niewykorzystanie przepisanej przeciwciała monoklonalnego</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 77<sup>^</sup> erenumab 70: 5 erenumab 140: 46 fremanezumab: 16 galkanezumab: 23</p> <p><sup>^</sup>12 pacjentów stosowało każde przeciwciała monoklonalne (3 erenumab 70 mg i 140 mg, 3 erenumab 140 mg i galkanezumab, 3 erenumab 140 mg i fremanezumab, 2 fremanezumab i galkanezumab, 1 erenumab 140 mg, fremanezumab i galkanezumab)</p>	<p>Profil bezpieczeństwa.</p>
<p>GARLIT – Real World Data (Vernieri 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>- wieloosrodkowe</p> <p>- otwarte</p> <p>- prospektywne</p> <p>- <i>real-world data</i></p> <p>- okres obserwacji: badanie trwające – w lipcu 2020 roku 66 pacjentów ukończyło 3 miesiące terapii i zostało włączonych do analizy wyników</p> <p>- interwencja: GAL: 120 mg/miesiąc (z dawką początkową 240 mg)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- zdiagnozowana migrena przewlekła lub migrena epizodyczna z wysoką częstotliwością napadów (8-14 migren w miesiącu)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 81, z czego 66 pacjentów zostało włączonych do analizy, z czego 48 pacjentów miało migrenę przewlekłą</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>- liczba dni w miesiącu z migreną – zmiana względem wartości wyjściowej (MMD, ang. <i>monthly migraine days</i>)</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>- zmiana podaży leków przeciwbólowych w ciągu miesiąca (MPI, ang. <i>monthly painkiller intake</i>)</p> <p>- zmiana nasilenia bólu w skali VAS (ang. <i>visual analogue scale</i>)</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana oceny wpływu bólu głowy na życie pacjenta (HIT-6, ang. <i>Headache Impact Test</i>)</li> <li>- ocena niesprawności spowodowana migreną wg kwestionariusza MIDAS (ang. <i>Migraine Disability Assessment</i>)</li> </ul>
Obach 2021 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jednośrodkowe</li> <li>- prospektywne</li> <li>- <i>real-world data</i></li> <li>- okres obserwacji: 3 miesiące</li> <li>- interwencja: GAL (brak informacji dotyczącej dawkowania)</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci ze zdiagnozowaną migreną  <u>Liczba pacjentów:</u> 41	<ul style="list-style-type: none"> <li>- redukcja dni z bólem głowy w miesiącu o &lt;25%, 25-49%, 50-74% oraz 75-100%</li> </ul>
Schiano 2021 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jednośrodkowe</li> <li>- prospektywne</li> <li>- <i>real-world data</i></li> <li>- okres obserwacji: 48 tygodni</li> <li>- interwencja: GAL: 120 mg/miesiąc (z dawką początkową 240 mg)</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> - migrena w wywiadzie w ciągu co najmniej ostatnich 12 miesięcy  - 8 migrenowych dni w miesiącu  - niepowodzenie 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych  Liczba pacjentów: 14 (3 z migreną epizodyczną i 11 z migreną przewlekłą)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- średnia liczba dni z migreną w miesiącu</li> <li>- średnia liczba dni z łagodną migreną w miesiącu</li> <li>- średnia liczba dni z ciężką migreną w miesiącu</li> <li>- zużycie leków przeciwbólowych</li> <li>- MIDAS</li> <li>- HIT-6</li> <li>- profil bezpieczeństwa</li> </ul>

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

Szczegółowy opis badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 25 AKL wnioskodawcy.

### Definicje wybranych punktów końcowych

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

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

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



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

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

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

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności randomizowanych badań REGAIN i CONQUER zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Zgodnie z tą oceną badania charakteryzują się niskim ryzykiem błędu systematycznego w każdej z domen. Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

**Tabela 14. Ocena ryzyka błędu badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy na podstawie narzędzia RoB 2**

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
REGAIN	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
CONQUER	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *Badania włączone do analizy skuteczności klinicznej wykonano w krótkim okresie obserwacji (3 miesiące w przypadku większości badań).*

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniach CONQUER oraz REGAIN w populacji pacjentów z migreną przewlekłą po 3 niepowodzeniach wcześniejszych terapii nie analizowano wszystkich punktów końcowych ocenianych w populacji ogólnej, m.in. odsetka osób z redukcją liczby dni z migreną o 100% czy też zmianę wyniku MIDAS;
- Do badania CONQUER włączano pacjentów, u których występowały co najmniej 4 dni bólów głowy w miesiącu, [redacted];
- Badania dotyczące skuteczności praktycznej, tj. Schiano 2021 oraz Obach 2021 dostępne były wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych;
- W badaniu Schiano 2021 wyniki raportowano łącznie dla populacji z migreną przewlekłą i epizodyczną.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Jednym z ograniczeń analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotową interwencję z komparatorami dodatkowymi — ERE i FRE. Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach ClinicalTrials.gov oraz ClinicalTrialsRegister.eu nie wykazały także, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym GAL porównywano by z ERE lub FRE). Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniach z komparatorami dodatkowymi możliwe było zatem wyłącznie w oparciu o wyniki porównań pośrednich.*
- *Niniejszy wniosek zakłada refundację GAL w populacji [redacted]. Przeglądy badań dla wnioskowanej interwencji oraz dla komparatorów dodatkowych nie zostały ograniczone do populacji pacjentów [redacted] (...).*

- *Jeśli było to możliwe, przeprowadzono (...) porównania pośrednie dotyczące skuteczności klinicznej (...),*
- *Brakuje danych RWE dotyczących utrzymywania się efektu leczniczego GAL po zakończeniu stosowania z innych powodów niż brak skuteczności.*

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak porównania galkanezumabu z terapiami stosowanymi w profilaktycznym leczeniu migreny zalecanymi przez Polskie Towarzystwo Bólów Głowy, tj. topiramatem, amitrypyliną, toksyną botulinową typu A i kwasem walproinowym. Żadna z tych terapii nie jest obecnie refundowana, aczkolwiek stanowi aktualną praktykę kliniczną. Brak takiego porównania przekłada się na brak możliwości wnioskowana na temat potencjalnych korzyści ze stosowania galkanezumabu w miejsce obecnie stosowanych terapii.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach analizy klinicznej postanowiono przedstawić wyniki dla galkanezumabu stosowanego w dawce 120 mg, gdyż niniejsza ocena dotyczy tej prezentacji leku. W badaniu CONQUER uczestniczyli pacjenci z migreną przewlekłą i epizodyczną,

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności galkanezumabu dla pierwszorzędowego punktu końcowego: zmiana liczby dni z migreną**

Punkt końcowy	Populacja	Badanie	Średnia LSM (SE)				Różnica LSM (95% CI), p
			GAL	n	PLC	n	
MHD w miesiącu	Ogółem	REGAIN	-4,8 (0,4)	273	-2,7 (0,4)	538	<b>-2,1 (-2,9; -1,3) p&lt;0,001</b>
	≥3 niepowodzenia wcześniejszego leczenia		-5,64 (0,97)	36	-0,39 (0,76)	103	<b>-5,25 (-7,67; -2,83) p &lt;0,001</b>
	Ogółem	CONQUER	-6,0 (0,7)	95	-2,2 (0,6)	98	<b>-3,8 (-5,2; -2,2) p&lt;0,0001</b>
	≥3 niepowodzenia wcześniejszego leczenia		-6,7 (bd)	43	-1,56 (bd)	43	<b>-5,14 (SE=1,30) p ≥0,001</b>
	<i>Metaanaliza dla populacji ogółem</i>		-5,1	-	-2,6	-	<b>-2,83 (-4,48; -1,18)</b>

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

Zarówno w badaniu REGAIN, jak i CONQUER zaobserwowano istotny statystycznie spadek liczby dni z migreną w miesiącu w grupie GAL względem grupy PLC, zarówno w populacji ogółem, jak i w populacji po niepowodzeniu ≥3 wcześniejszych linii leczenia.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności galkanezumabu w zakresie odsetka pacjentów z redukcją liczby dni z migreną**

Punkt końcowy	Populacja	Badanie	% (SE)				OR (95% CI)
			GAL	n	PLC	n	
Odsetek osób z redukcją liczby dni z migreną o $\geq 30\%$	$\geq 3$ niepowodzenia wcześniejszego leczenia	CONQUER	57,5 (bd)	43	42,19 (bd)	43	<b>5,5 (2,4; 12,7)</b> <b>p&lt;0,0001</b>
Odsetek osób z redukcją liczby dni z migreną o $\geq 50\%$	Ogółem	REGAIN	27,5 (2,7)	273	15,4 (1,6)	538	<b>2,08 (1,46; 2,96)</b> <b>p=0,0001</b>
	$\geq 3$ niepowodzenia wcześniejszego leczenia		29,1 (6,5)	36	6,1 (1,9)	103	<b>6,32 (2,14; 18,62)</b> <b>p=0,0008</b>
	Ogółem	CONQUER	31,6 (4,0)	95	8,2 (2,4)	98	<b>5,19 (2,24; 12,06)</b> <b>p=0,0001</b>
	$\geq 3$ niepowodzenia wcześniejszego leczenia		41,5 (bd)	43	8,4 (bd)	43	<b>7,8 (2,4; 24,8)</b> <b>p&lt;0,001</b>
	<i>Metaanaliza dla populacji ogółem</i>			-	-	-	-
Odsetek osób z redukcją liczby dni z migreną o $\geq 75\%$	Ogółem	REGAIN	7,0 (1,4)	273	4,5 (0,9)	538	1,6 (0,86; 2,98) p=0,1365
	Ogółem	CONQUER	8,4 (2,4)	95	2,0 (1,2)	98	4,41 (0,91; 21,35) p=0,0649
	$\geq 3$ niepowodzenia wcześniejszego leczenia		13,3 (bd)	43	2,6 (bd)	43	<b>5,8 (1,1; 29,6)</b> <b>p&lt;0,050</b>
	<i>Metaanaliza dla populacji ogółem</i>			-	-	-	-
Odsetek osób z redukcją liczby dni z migreną o 100%	Ogółem	REGAIN	0,7 (0,4)	273	0,6 (0,3)	538	1,32 (0,22; 7,92) p=0,7643
	Ogółem	CONQUER	3,2 (0,0)	95	0,0 (0,0)	98	7,45 (0,38; 146,29) p=0,1860
	<i>Metaanaliza dla populacji ogółem</i>			-	-	-	-

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

W badaniach REGAIN oraz CONQUER wykazano, że zastosowanie galkanezumabu wiąże się z większą szansą redukcji liczby dni z migreną w porównaniu do placebo. W obu badaniach zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z redukcją liczby dni z migreną o  $\geq 30\%$  oraz  $\geq 50\%$  w grupie GAL względem PLC. Nie odnotowano natomiast różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w ocenie odsetka pacjentów z redukcją liczby dni z migreną o  $\geq 75\%$  oraz 100%.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności galkanezumabu dla pozostałych punktów końcowych

Punkt końcowy		Badanie	Średnia LSM (SE)				Różnica LSM (95% CI)
			GAL	n	PLC	n	
MHD w miesiącu wymagające dodatkowego leczenia	Ogółem	REGAIN	-4,7 (0,4)	273	-2,2 (0,3)	538	<b>-2,5 (-3,3; -1,8)</b> <b>p&lt;0,001</b>
	≥3 niepowodzenia wcześniejszego leczenia		-6,01 (0,96)	36	-0,78 (0,75)	103	<b>-5,23 (-7,62; -2,84)</b> <b>p&lt;0,001</b>
	Ogółem	CONQUER	-5,4 (0,6)	95	-1,4 (0,6)	98	<b>-4,0 (-5,4; -2,6)</b> <b>p&lt;0,0001</b>
	≥3 niepowodzenia wcześniejszego leczenia		-7,0 (bd)	43	-0,8 (bd)	43	<b>-6,2 (-9,11; -3,29)</b> <b>p&lt;0,0001</b>
	<i>Metaanaliza dla populacji ogółem</i>			-4,9	-	-2,1	-
Liczba dni z bólem głowy w miesiącu	Ogółem	REGAIN	-4,8 (0,4)	273	-3,0 (0,4)	538	<b>-1,8 (-2,7; -1,0)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Liczba dni z bólem głowy w miesiącu wymagającego dodatkowego leczenia	Ogółem	CONQUER	-5,4 (0,6)	95	-1,6 (0,6)	98	<b>-3,8 (-5,3; -2,4)</b> <b>p&lt;0,0001</b>
Liczba godzin z bólem głowy w miesiącu	Ogółem	REGAIN	-36,2 (4,7)	273	-13,4 (3,9)	538	<b>-22,8 (-31,8; -13,7)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Liczba godzin z migreną w miesiącu	Ogółem	REGAIN	-36,2 (4,6)	273	-14,1 (3,8)	538	<b>-22,1 (-30,9; -13,3)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Zmiana wyniku MSQ całkowitego	≥3 niepowodzenia wcześniejszego leczenia	CONQUER	24,4 (3,4)	40	5,7 (3,1)	41	<b>18,7 (9,68; 27,72)</b> <b>p&lt;0,0001</b>
Zmiana wyniku MSQ RF-R	Ogółem	REGAIN	21,8 (1,4)	273	16,8 (1,2)	538	<b>5,0 (2,1; 8,0)</b> <b>p&lt;0,001</b>
	≥3 niepowodzenia wcześniejszego leczenia		20,34 (3,82)	36	10,34 (2,74)	103	<b>10,00 (0,79; 19,21)</b> <b>p&lt;0,05</b>
	Ogółem	CONQUER	20,6 (2,1)	95	6,7 (2,0)	98	<b>13,9 (8,9; 18,9)</b> <b>p&lt;0,0001</b>
	≥3 niepowodzenia wcześniejszego leczenia		25,2 (3,6)	40	4,7 (3,4)	41	<b>20,5 (11,61; 29,39)</b> <b>p&lt;0,0001</b>
	<i>Metaanaliza dla populacji ogółem</i>			21,5	-	15,2	-
Zmiana wyniku MSQ RF-P	Ogółem	REGAIN	18,0 (1,4)	273	11,0 (1,2)	538	<b>7,0 (4,2; 9,8)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Zmiana wyniku MSQ EF	Ogółem	REGAIN	21,0 (1,9)	273	14,1 (1,6)	538	<b>6,90 (3,2; 10,8)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Zmiana wyniku PGI-S	Ogółem	REGAIN	-0,8 (0,1)	273	-0,6 (0,1)	538	-0,20 (-0,40; 0,00) p=0,181
Zmiana wyniku MIDAS	Ogółem	REGAIN	-20,3 (4,1)	273	-11,5 (3,4)	538	<b>-8,80 (-16,44; -1,16)</b> <b>p=0,025</b>
	Ogółem	CONQUER	-20,3 (6,4)	95	-1,7 (6,2)	98	<b>-18,6 (-33,4; -3,8)</b> <b>p=0,0142</b>
	<i>Metaanaliza dla populacji ogółem</i>			-20,3	-	-10,0	-

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

W badaniu REGAIN w grupie GAL względem PLC odnotowano istotnie statystycznie mniejszą liczbę dni z migreną w miesiącu wymagających dodatkowego leczenia przeciwbólowego, liczbę dni z bólem głowy w miesiącu, liczbę godzin z bólem głowy w miesiącu oraz liczbę godzin z migreną w miesiącu. Wykazano także istotnie statystycznie lepszą jakość życia w grupie GAL względem PLC ocenianej za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia specyficznego dla migreny w każdej z ocenianych domen. Również niesprawność spowodowana migreną (MIDAS) była istotnie statystycznie lepiej oceniana w grupie GAL względem PLC. Nie zaobserwowano różnicy istotnej statystycznie między porównywanymi grupami w ocenie ciężkości choroby (PGI-S).

W badaniu CONQUER w grupie GAL względem PLC odnotowano istotnie statystycznie mniejszą liczbę dni z migreną w miesiącu wymagających dodatkowego leczenia przeciwbólowego, liczbę dni z bólem głowy wymagających dodatkowego leczenia. Wykazano również istotnie statystycznie lepszą jakość życia w grupie GAL względem PLC ocenianej za pomocą kwestionariusza MSQ, zarówno ogółem jak i w domenie dotyczącej codziennej aktywności społecznej i aktywności związanej z pracą. Niesprawność spowodowana migreną (MIDAS) była istotnie statystycznie lepiej oceniana w grupie GAL względem PLC.

### **Badania dotyczące skuteczności praktycznej**

#### **GARLIT (Vernieri 2020)**

W badaniu GARLIT przedstawiono rzeczywiste dane kliniczne (ang. real-world data) dotyczące skuteczności galkanezumabu u pacjentów z migreną.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności praktycznej galkanezumabu w populacji pacjentów z migreną przewlekłą na podstawie badania GARLIT**

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

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

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

**Alex 2020**

W retrospektywnym badaniu Alex 2020 zestawiono wyniki dla trzech leków z grupy przeciwciał monoklonalnych: galkanezumabu, erenumabu i fremanezumabu.

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności praktycznej galkanezumabu, erenumabu i fremanezumabu na podstawie badania Alex 2020**

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

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

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

**Obach 2021** (na podst. AKL wnioskodawcy, rozdz. 8.2, str. 150)

U pacjentów kandydujących do otrzymania GAL przeprowadzono prospektywny wywiad dotyczący danych demograficznych, liczby dni z bólem głowy w miesiącu i wcześniejszego stosowania toksyny botulinowej. W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa GAL co 3 miesiące przeprowadzano badania kontrolne. Ostatecznie, do analizy trafiły dane z 3-miesięcznej obserwacji. Średnią redukcję miesięcznej liczby dni z bólem głowy w porównaniu z wartością wyjściową sklasyfikowano jako <25%, 25% do 49%, 50% do 74% i 75% do 100%.

W badaniu udział wzięło 41 pacjentów, którzy otrzymali GAL. Kobiety stanowiły 89,2% grupy, zaś średni wiek wynosił 48 lat (SD=14,3). Mediana dni z bólem głowy w miesiącu wynosiła 19 (12-25) dni na początku badania. Wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego otrzymali toksynę botulinową (97,6%). Rozkład średniej redukcji liczby dni z bólem głowy w miesiącu w ciągu 3 miesięcy wynosił < 25% u 14,6% (n = 6), 25% do 49% u 21,9% (n = 9), 50 do 74% u 39,0% (n = 16) i 75 do 100% u 24,4% (n = 10).

GAL przyczynił się do redukcji ponad 50% dni z bólem głowy w miesiącu u 2/3 pacjentów z migreną oporną na leczenie.

**Schiano 2021** (na podst. AKL wnioskodawcy, rozdz. 8.3, str. 151)

(...) Do badania włączono 14 pacjentów (3 — z migreną epizodyczną oraz 11 z migreną przewlekłą). W badanej grupie znajdowały się wyłącznie kobiety w średnim wieku równym 46,2 lata. Stwierdzono istotną redukcję liczby MMD, zużycia leków przeciwbólowych oraz miesięcznej punktacji w skali MIDAS po 4, 12, 24 i 48 tygodniach w stosunku do wartości początkowej. Poniżej zaprezentowano wyniki po 48 tygodniach.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności praktycznej galkanezumabu na podstawie badania Schiano 2021**

Punkt końcowy	Wartość początkowa	Wynik po 4 tygodniach	Wynik po 12 tygodniach	Wynik po 24 tygodniach	Wynik po 48 tygodniach	p
Średnia liczba dni z migreną na miesiąc, średnia (SD)	19,7 (7)	9,9 (8,5)	7,8 (7,9)	5,5 (3,5)	5,3 (2,6)	<0,001
Średnia liczba dni z łagodną migreną na miesiąc, średnia (SD)	9 (6,2)	6,3 (8,4)	5,4 (7,7)	3,3 (2,2)	2,8 (2,7)	0,01
Średnia liczba dni z ciężką migreną na miesiąc, średnia (SD)	10,7 (6,8)	3,5 (3,3)	2,4 (1,6)	2,2 (2,9)	2,5 (1,7)	0,02
Całkowite zużycie leków przeciwbólowych na miesiąc, średnia (SD)	20,6 (8,6)	10,3 (1,4)	6,8 (5,1)	6,8 (5)	6,6 (5)	<0,001

Punkt końcowy	Wartość początkowa	Wynik po 4 tygodniach	Wynik po 12 tygodniach	Wynik po 24 tygodniach	Wynik po 48 tygodniach	p
MIDAS, średnia (SD)	78,9 (75,3)	-	15,9 (12,7)	31,2 (25,4)	27,2 (34,2)	0,01
HIT-6, średnia (SD)	64,7 (4,6)	-	53,3 (10)	59 (16,1)	56,4 (7,3)	-

HIT-6 — test oceniający wpływ bólu na życie pacjenta; MIDAS — ocena poziomu niepełnosprawności migrenowej; MMD — średnia liczba dni z migreną; SD — odchylenie standardowe.

U ponad 60% pacjentów udokumentowano znaczącą poprawę już po 1. cyklu leczenia. Wszyscy pacjenci wykazywali częściową lub całkowitą odpowiedź od 24. tygodnia.

### Wyniki opracowań wtórnych

Tabela 21. Wyniki odnalezionych metaanaliz i przeglądów systematycznych dotyczących galkanezumabu

Źródło	Metodyka	Wnioski autorów
Abu-Zaid 2020	<p><b>Cel opracowania:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania galkanezumabu w porównaniu z placebo u pacjentów z migreną.</p> <p><b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny z metaanalizą <u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Cochrane Central, Embase, SCOPUS <u>Oceniana interwencja:</u> galkanezumab <u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną migreną <u>Rodzaj badań:</u> RCT</p>	<p>Wyniki metaanalizy wykazały, że galkanezumab w dawce 120 mg wykazał wyższą skuteczność nad placebo w zakresie zmniejszenia liczby dni z migreną w miesiącu (MHD) (MD=2,39; 95% CI: 2,04; 2,74; p&lt;0,001) i liczby dni z migreną, w których stosowano dodatkowe leczenie przeciwbólowe (MD=2,44; 95% CI: 1,81; 3,06; p&lt;0,001). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania działań niepożądanych między GAL i placebo.</p>
Alasad 2020	<p><b>Cel opracowania:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeciwciał monoklonalnych (CGRP) u pacjentów z migreną przewlekłą i epizodyczną</p> <p><b>Metodyka:</b> Metaanaliza <u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Cochrane Library, Embase <u>Oceniana interwencja:</u> przeciwciała monoklonalne <u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną migreną zgodnie z kryteriami ICHD-II lub ICHD-III beta <u>Rodzaj badań:</u> RCT z grupą kontrolną, podwójnie zaślepienie</p>	<p>Podskórne podanie erenumabu, fremanezumabu lub galkanezumabu raz na miesiąc powoduje istotną redukcję średniej liczby dni z migreną w miesiącu w porównaniu do placebo (MD=-2,7; 95% CI: -2,47; -1,66; p&lt;0,001) oraz istotną redukcję średniej liczby dni w miesiącu wymagających dodatkowego leczenia przeciwbólowego w porównaniu do placebo (MD=-1,73; 95% CI: -2,15; -1,32; p&lt;0,001).</p> <p>Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między poszczególnymi przeciwciałami monoklonalnymi względem placebo dla występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p>
Frank 2021	<p><b>Cel opracowania:</b> Porównawczy przegląd skuteczności przeciwciał monoklonalnych CGRP z topiramatem i toksyną botulinową typu A.</p> <p><b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny z metaanalizą <u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase, Central <u>Oceniana interwencja:</u> przeciwciała monoklonalne (CGRP), topiramatem, toksyna botulinowa typu A <u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną migreną <u>Rodzaj badań:</u> RCT</p>	<p>Celem opracowania było przedstawienie porównawczego przeglądu skuteczności przeciwciał monoklonalnych CGRP z uznanymi środkami terapeutycznymi – topiramatem i toksyną botulinową typu A w profilaktyce migreny przewlekłej lub epizodycznej. Pierwszorzędownym punktem końcowym w analizie była ocena 50% wskaźnika odpowiedzi na leczenie. Łączna wielkość efektu wyrażona jako OR w odniesieniu do 50% odsetka odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych CGRP w leczeniu zapobiegawczym migreny przewlekłej wynosiła 2,34 (95% CI: 2,13; 2,56). Dla topiramatu wynosiła 22,68 (95% CI: 0,06; 8366,11), natomiast dla toksyny botulinowej typu A wynosiła 1,51 (95% CI: 1,10; 2,09).</p> <p>Autorzy metaanalizy wskazali, że topiramatem wykazał najwyższą wielkość efektu, ale jednocześnie najwyższy wskaźnik rezygnacji pacjentów z tej terapii. Może to sugerować, że nowe opcje terapeutyczne, tj. CGRP, nie są bardziej skuteczne, ale charakteryzują się lepszym profilem bezpieczeństwa oraz większą akceptowalnością.</p>
Han 2019	<p><b>Cel opracowania:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeciwciał monoklonalnych (CGRP) w zapobieganiu migrenie przewlekłej.</p>	<p>W analizie zbiorczej czterech włączonych badań wykazano, że stosowanie przeciwciał CGRP prowadzi do redukcji MHD o 50% (OR=2,42; 95% CI: 2,04; 2,87). W metaanalizie dwóch badań, w których raportowano wyniki dla redukcji MHD o 75% również</p>

Źródło	Metodyka	Wnioski autorów
	<p><b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny z metaanalizą <u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Cochrane Library <u>Oceniana interwencja:</u> przeciwciała monoklonalne (CGRP) <u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną migreną przewlekłą zgodnie z kryteriami ICHD-III <u>Rodzaj badań:</u> RCT</p>	<p>wykazano, iż wyższość CGRP nad placebo (OR=1,95; 95% CI: 1,30; 2,91). Tylko w jednym badaniu — REGAIN, porównującym dwie dawki GAL z placebo — wykazano wskaźnik odpowiedzi na poziomie 100%, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (OR=1,88; 95% CI: 0,47; 7,57). Ponadto w analizie nie wykazano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między przeciwciałami CGRP i placebo, z wyjątkiem częstości występowania dyskomfortu w miejscu podania.</p>
Huang 2019	<p><b>Cel opracowania:</b> Ocena odpowiedzi na leczenie przeciwciałami CGRP u pacjentów z migreną. <b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny z metaanalizą <u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed, Embase, Cochrane Library, Web of Science <u>Oceniana interwencja:</u> przeciwciała monoklonalne (CGRP) <u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną migreną <u>Rodzaj badań:</u> RCT</p>	<p>W opracowaniu dokonano oceny redukcji MHD o 50%, 75% i 100%. Analiza zbiorcza badań obejmujących 5406 pacjentów, w których raportowano wyniki dla 50% odpowiedzi na leczenie w ciągu 3 miesięcy wykazała znaczną korzyść ze stosowania przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo (RR=1,78; 95% CI: 1,54; 2,05). Podobnie, w przypadku 75% (RR=2,34; 95% CI: 1,77; 3,09) oraz 100% (RR=2,07; 95% CI: 1,29; 3,32) odpowiedzi przeciwciała CGRP osiągnęły lepsze wyniki niż placebo.</p>
Masoud 2021	<p><b>Cel opracowania:</b> Ocena skuteczności przeciwciał monoklonalnych CGRP w porównaniu z placebo wśród pacjentów z migreną epizodyczną lub przewlekłą. <b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny z metaanalizą <u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed, Embase, Cochrane Central, SCOPUS <u>Oceniana interwencja:</u> przeciwciała monoklonalne (CGRP) <u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną migreną <u>Rodzaj badań:</u> RCT</p>	<p>W analizie przeprowadzono metaanalizę z uwzględnieniem badań dotyczących porównania wyłącznie GAL w dawce 120 mg z placebo. Po 12 tygodniach, stosowanie GAL, ERE i FRE wiązało się z korzystnymi wynikami w zakresie zmiany MHD u pacjentów z migreną w stosunku do wartości początkowej.</p>
Omaer 2021	<p><b>Cel opracowania:</b> Porównanie profili bezpieczeństwa i skuteczności stosowania przeciwciał CGRP w leczeniu lub profilaktyce migreny <b>Metodyka:</b> Analiza jakościowa <u>Przeszukane bazy:</u> clinicaltrial.gov, PubMed, Embase <u>Oceniana interwencja:</u> przeciwciała monoklonalne (CGRP) <u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną migreną <u>Rodzaj badań:</u> RCT</p>	<p>Wszystkie analizowane CGRP wykazywały wyższą skuteczność w porównaniu do placebo w zakresie zmiany liczby MMD, redukcji MMD o <math>\geq 50\%</math> oraz zmiany w liczbie dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe. W zakresie bezpieczeństwa w przypadku pacjentów przeciwciała CGRP zdarzenia niepożądane występowały rzadko. Do najczęściej raportowanych zdarzeń należały: ból w miejscu podania (GAL: 20%; ERE: 6%; FRE: 30%), zakażenie górnych dróg oddechowych (ERE: 6%; FRE: 5,5%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (GAL: 7,8%; ERE: 5%; FRE: 3,8%) oraz zakażenie dróg moczowych (GAL: 5,9%; FRE: 3,4%).</p>
Ren 2019	<p><b>Cel opracowania:</b> Wpływ stosowania galkanezumabu w porównaniu do placebo na leczenie migreny. <b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny z metaanalizą <u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Embase, Web of science, EBSCO, Cochrane Library <u>Oceniana interwencja:</u> galkanezumab <u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną migreną <u>Rodzaj badań:</u> RCT z grupą kontrolną</p>	<p>Zastosowanie galkanezumabu u pacjentów z migreną przynosi znaczące korzyści względem placebo w średniej redukcji liczby dni z migreną w miesiącu (<math>p &lt; 0,05</math>), jednak wiąże się z istotnie większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych (RR=1,08; 95%CI: 1,01; 1,15; <math>p=0,02</math>).</p>



Źródło	Metodyka	Wnioski autorów
Soni 2021a	<p><b>Cel opracowania:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał CGRP w leczeniu przewlekłej migreny</p> <p><b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase, Cochrane, bazy danych dla badań klinicznych</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> przeciwciała monoklonalne (CGRP)</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną migreną</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT</p>	<p>Wszystkie analizowane CGRP wykazywały znaczącą skuteczność w porównaniu do placebo. Większość terapii była skuteczna w zakresie zmiany liczby dni z MMD, w redukcji o 50%, 75% i 100% dni z MHD w porównaniu do placebo. W zakresie bezpieczeństwa nie uzyskano istotnych statystycznie różnic między GAL i placebo.</p> <p>Przeciwciała monoklonalne CGRP są skutecznym leczeniem zapobiegającym migrenie. Ich stosowanie przejawia kilka zalet, w porównaniu z dotychczas stosowanymi metodami leczenia — mniejsza liczba i łagodniejsze zdarzenia niepożądane, swoistość docelowa, dłuższy okres półtrwania i przestrzeganie zaleceń przez pacjenta dzięki miesięcznym lub kwartalnym dawkom.</p>
Soni 2021b	<p><b>Cel opracowania:</b> Ocena jakości życia wśród pacjentów z migreną stosujących przeciwciała CGRP.</p> <p><b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed, Embase, Cochrane</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> przeciwciała monoklonalne (CGRP)</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną migreną</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT</p>	<p>W przeglądzie oceniano jakość życia na podstawie kwestionariusza MIDAS, który ocenia poziom niepełnosprawności związanej z bólem głowy w zakresie aktywności rodzinnej, społecznej oraz wypoczynkowej. Ocenia się również liczbę dni produktywnych, które zostały utracone z powodu choroby. Wszystkie analizowane przeciwciała CGRP (GAL, ERE, FRE) wykazywały znacząco lepszą kontrolę nad jakością życia w porównaniu z placebo.</p>
Vandervorst 2021	<p><b>Cel opracowania:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał CGRP ze standardowymi lekami profilaktycznymi w leczeniu migreny</p> <p><b>Metodyka:</b> Analiza jakościowa</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Cochrane Library, clinicaltrials.gov</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> przeciwciała monoklonalne (CGRP) vs placebo, leki profilaktyczne: propranolol, metoprolol, onabotulinumtoxinA, topiramid, walproinian, kandesartan i amitryptylina</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną migreną</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT</p>	<p>Wyniki analizy wykazały, że CGRP są skuteczne w zakresie ograniczania MMD w porównaniu z placebo. Przeciwciała CGRP charakteryzują się wysoką skutecznością w stosunku do profilu działań niepożądanych. Są one co najmniej porównywalne pod względem skuteczności do obecnie stosowanych leków profilaktycznych.</p>
Wang 2021	<p><b>Cel opracowania:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał CGRP w zapobieganiu migrenie.</p> <p><b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase, Cochrane Library, clinicaltrials.gov</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> przeciwciała monoklonalne (CGRP)</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną migreną</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT</p>	<p>Wyniki metaanalizy wykazały, że FRE wykazywał największe prawdopodobieństwo redukcji MMD w porównaniu z placebo, ERE i GAL. Porównania między CGRP nie osiągnęły istotności statystycznej w zakresie redukcji MMD.</p> <p>W zakresie bezpieczeństwa, GAL powodował co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem więcej niż placebo, jednakże pozostałe badane CGRP również wykazywały zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia działania niepożądanego.</p> <p>Ponadto wyniki metaanalizy wykazały, że FRE wykazał największe prawdopodobieństwo redukcji MHD o <math>\geq 50\%</math> i <math>\geq 75\%</math> w porównaniu z ERE i GAL.</p> <p>W analizie wykazano, że wszystkie leki osiągały podobną skuteczność w zakresie zmniejszania MMD w porównaniu do placebo.</p>
Yang 2020	<p><b>Cel opracowania:</b> Wpływ stosowania różnych dawek galkanezumabu na skuteczność i tolerancję leku w leczeniu migreny i klasterowego bólu głowy.</p> <p><b>Metodyka:</b></p>	<p>Zastosowanie galkanezumabu w leczeniu migreny i klasterowego bólu głowy istotnie redukuje częstość występowania bólów głowy w miesiącu. Dawka 120 mg ma taką samą skuteczność jak dawka 240 mg, jednocześnie wiąże się z mniejszym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych. Zastosowanie dawki 300 mg w klasterowym bólu głowy jest</p>

Źródło	Metodyka	Wnioski autorów
	<p>Metaanaliza</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Embase, Cochrane Library</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> galkanezumab</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną migreną lub klasterowym bólem głowy</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT</p>	skuteczne i nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych.
<b>Zhao 2021</b>	<p><b>Cel opracowania:</b></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania galkanezumabu w profilaktyce migreny.</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Clinicaltrial.gov</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> galkanezumab</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną migreną zgodnie z kryteriami ICHD-III beta</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT</p>	Wyniki metaanalizy wykazują przewagę galkanezumabu nad placebo w leczeniu migreny pod względem skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji leku.

### Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dodatkowych

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego galkanezumabu z fremanezumabem oraz erenumabem przeprowadzonego na podstawie randomizowanych badań klinicznych (patrz. rozdz. 4.1.3.).

**Tabela 22. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej dla GAL w porównaniu do ERE i FRE**

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
<b>Populacja z migreną przewlekłą z wcześniejszym niepowodzeniem <math>\geq 3</math> terapii</b>		
MHD	GAL vs. ERE 70 mg	LSM=-2,75, 95% CI: -5,74; 0,24
	GAL vs. ERE 140 mg	LSM=-1,15, 95% CI: -4,14; 1,84
	GAL vs. FRE 225 mg (3)	LSM=-2,15, 95% CI: -5,08; 0,78
	GAL vs. FRE 225 mg (4)	LSM=-2,05, 95% CI: -5,23; 1,13
	GAL vs. FRE 675 mg (3)	LSM=-1,95, 95% CI: -4,91; 1,01
	GAL ( $\geq 3$ ) vs. FRE 675 mg (4)	LSM=-2,45, 95% CI: -5,60; 0,70
MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy, CONQUER (Okonkwo 2021)	GAL vs. FRE 225 mg (3)	<b>LSM=-3,20, 95% CI: -6,33; -0,07</b>
	GAL vs. FRE 225 mg (4)	LSM=-1,00, 95% CI: -4,45; 2,45
	GAL vs. FRE 675 mg (3)	LSM=-3,00, 95% CI: -6,14; 0,14
	GAL vs. FRE 675 mg (4)	LSM=-1,40, 95% CI: -4,93; 2,13
MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy, REGAIN (Ruff 2019d)	GAL vs. FRE 225 mg (3)	LSM=-2,23, 95% CI: -4,88; 0,42
	GAL vs. FRE 225 mg (4)	LSM=-0,03, 95% CI: -3,06; 3,00
	GAL vs. FRE 675 mg (3)	LSM=-2,03, 95% CI: -4,70; 0,64
	GAL vs. FRE 675 mg (4)	LSM=-0,43, 95% CI: -3,54; 2,68
Redukcja MHD o $\geq 50\%$ , CONQUER (Okonkwo 2021)	GAL vs. ERE 70 mg	OR=2,64, 95% CI: 0,66; 10,55 RD=13,56, 95% CI: -8,24; 35,36
	GAL vs. ERE 140 mg	OR=2,25, 95% CI: 0,57; 8,99 RD=9,94, 95% CI: -12,04; 31,92
	GAL vs. FRE 225 mg (3)	OR=1,48, 95% CI: 0,32; 6,94 RD=13,69, 95% CI: -6,15; 33,53
	GAL vs. FRE 225 mg (4)	OR=1,84, 95% CI: 0,31; 10,97 RD=18,66, 95% CI: -2,61; 39,93

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
	GAL vs. FRE 675 mg (3)	OR=1,76, 95% CI: 0,37; 8,40 RD=16,84, 95% CI: -3,10; 36,78
	GAL vs. FRE 675 mg (4)	OR=1,74, 95% CI: 0,29; 10,46 RD=17,82, 95% CI: -3,67; 39,31
Redukcja MHD o $\geq 50\%$ , REGAIN (Ruff 2019d)	GAL vs. ERE 70 mg ( $\geq 3$ )	OR=2,14, 95% CI: 0,57; 7,95 RD=3,46, 95% CI: -17,14; 24,06
	GAL vs. ERE 140 mg ( $\geq 3$ )	OR=1,83, 95% CI: 0,49; 6,78 RD=-0,16, 95% CI: -20,95; 20,63
	GAL vs. FRE 225 mg (3)	OR=1,20, 95% CI: 0,27; 5,27 RD=3,59, 95% CI: -14,92; 22,10
	GAL vs. FRE 225 mg (4)	OR=1,49, 95% CI: 0,26; 8,41 RD=8,56, 95% CI: -11,48; 28,60
	GAL ( $\geq 3$ ) vs. FRE 675 mg (3)	OR=1,43, 95% CI: 0,32; 6,39 RD=6,74, 95% CI: -11,88; 25,36
	GAL ( $\geq 3$ ) vs. FRE 675 mg (4)	OR=1,41, 95% CI: 0,25; 8,02 RD=7,72, 95% CI: -12,55; 27,99
Redukcja MHD o $\geq 75\%$ , CONQUER (Okonkwo 2021)	GAL vs. ERE 70 mg	OR=1,81, 95% CI: 0,23; 14,25 RD=2,70, 95% CI: -11,66; 17,06
	GAL vs. ERE 140 mg	OR=0,83, 95% CI: 0,11; 6,21 RD=-8,25, 95% CI: -24,03; 7,53

ERE — erenumab; FRE — fremanezumab; GAL — galkanezumab; HIT-6 — test oceniający wpływ bólu na życie pacjenta; MHD — dni z migrenowymi bólami głowy; MIDAS — ocena poziomu niepełnosprawności migrenowej; MSQ — kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny; PGI-S — ciężkość choroby w ogólnej ocenie pacjenta; SE — błąd standardowy (ang. standard error).

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą liczbę dni w miesiącu z migreną, w których stosowano leczenie doraźne w grupie galkanezumabu względem fremanezumabu. Dla pozostałych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Tabela 23. Zestawienie wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa GAL w porównaniu do ERE i FRE

Punkt końcowy	Porównanie	Wyniki
<b>Populacja z migreną przewlekłą</b>		
Rumień w miejscu podania	GAL vs. FRE 225 mg	OR=1,25, 95%CI=(0,32; 4,93), p=0,7480 RD=-2,71, 95%CI=(-7,46; 2,04), p=0,2631
	GAL vs. FRE 675 mg	OR=1,15, 95%CI=(0,29; 4,55), p=0,8369 RD=-4,71, 95%CI=(-10,50; 1,08), p=0,1107
Świąd w miejscu podania	GAL vs. FRE 225 mg	OR=0,07, 95%CI=(0,00; 5,32), p=0,2302 RD=-4,73, 95%CI=(-9,58; 0,12), p=0,0559
Odczyn w miejscu podania	GAL vs. FRE 225 mg	OR=0,54, 95%CI=(0,02; 15,49), p=0,7173 RD=0,00, 95%CI=(-3,84; 3,84), p=1,0000
Ból w miejscu podania	GAL vs. ERE 70 mg	OR=0,42, 95%CI=(0,09; 1,88), p=0,2535 RD=-0,69, 95%CI=(-5,12; 3,74), p=0,7602
	GAL vs. ERE 140 mg	OR=0,41, 95%CI=(0,09; 1,85), p=0,2475 RD=-0,73, 95%CI=(-5,18; 3,72), p=0,7479
	GAL vs. FRE 225 mg	OR=1,54, 95%CI=(0,76; 3,15), p=0,2343 RD=2,58, 95%CI=(-3,65; 8,81), p=0,4171

Punkt końcowy	Porównanie	Wyniki
	GAL vs. FRE 675 mg	OR=1,31, 95%CI=(0,64; 2,67), p=0,4572 RD=-0,66, 95%CI=(-7,95; 6,63), p=0,8592

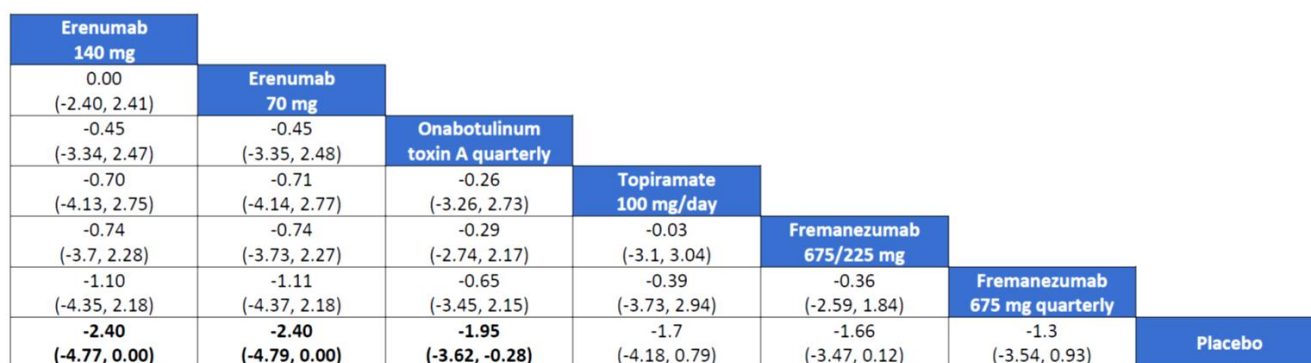
CI — przedział ufności; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka

Wyniki porównania pośredniego wykazały brak różnic istotnych statystycznie między GAL a FRE oraz ERE w zakresie występowania najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych.

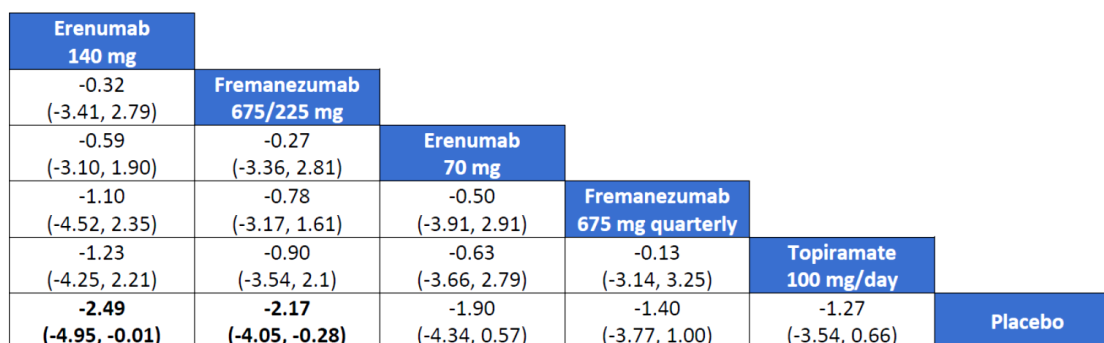
Dodatkowo odnaleziono raport Institute for Clinical and Economic Review (ICER 2018), w którym oceniano dowody dotyczące skuteczności klinicznej, tolerancji i bezpieczeństwa inhibitorów CGRP (erenumab, fremanezumab, galkanezumab) stosowanych w profilaktyce migreny przewlekłej lub epizodycznej u dorosłych pacjentów, względem braku leczenia oraz względem powszechnie stosowanych strategii terapeutycznych: topiramatu, propranololu, amitriptyliny, toksyna botulinowa (tylko migrena przewlekła). W raporcie nie odniesiono się do kwasu walproinowego.

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

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



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



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

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

redukcję średniej miesięcznej liczby dni, w których pacjent przyjmował doraźne leki przeciwbólowe dla toksyny botulinowej przyjmowanej kwartalnie względem placebo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 24. Wyniki analizy profilu bezpieczeństwa galkanezumabu z badań RCT

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



Punkt końcowy	REGAIN			CONQUER		
	n (%)		wartość p	n (%)		wartość p
	GAL (N=273)	PLC (N=558)		GAL (N=232)	PLC (N=230)	
			NNH=68 (95% CI: 32; 525)			
Zakażenie dróg moczowych	6 (2)	7 (1)	ns	2 (1)	4 (2)	ns
Nieżył żołądka i jelit	-	-	-	4 (2)	3 (1)	ns
Biegunka	3 (1)	9 (2)	ns	-	-	ns
Zaparcia	-	-	-	5 (2)	5 (2)	ns
Zawroty głowy	-	-	-	1 (<1)	4 (2)	ns
Nudności	-	-	-	4 (2)	5 (2)	ns
Zmęczenie	6 (2)	10 (2)	ns	4 (2)	1 (<1)	ns
Ból pleców	9 (3)	14 (3)	ns	4 (2)	6 (3)	ns
Ból brzucha	6 (2)	9 (2)	ns	-	-	ns
Migrena	5 (2)	5 (1)	ns	1 (<1)	5 (2)	ns
Ból szyi	7 (3)	8 (1)	ns	-	-	ns
Ból jamy ustnej i gardła	2 (1)	3 (1)	ns	4 (2)	2 (1)	ns
Ból stawów	1 (0)	5 (1)	ns	-	-	ns
Ból mięśni	-	-	-	-	-	ns
Świąd	-	-	-	1 (<1)	1 (1<1)	ns
Pokrzywka	-	-	-	0 (0)	1 (<1)	ns
Bezsenna	-	-	-	0 (0)	5 (2)	ns
Zwiększenie masy ciała	-	-	-	-	-	ns

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

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

#### **Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań dotyczących skuteczności praktycznej**

W badaniu GARLIT 2020 przedstawiono jedynie informację, że zdarzenia niepożądane ogółem występowały u 2,4% badanych.

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

W badaniu Schiano 2021 działania niepożądane odnotowano u pięciu pacjentów (zaparcia i reakcja w miejscu podania), natomiast w badaniu Obach 2021 nie przedstawiono informacji na temat profilu bezpieczeństwa.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

##### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

###### Dodatkowe informacje na podstawie ChPL Emgality

Do działań niepożądanych leku występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: ból w miejscu wstrzyknięcia oraz odczyny w miejscu wstrzyknięcia (najczęściej zgłaszane reakcje ( $\geq 1\%$ ): odczyn w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia).

Do działań niepożądanych leku występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: zawroty głowy, zaparcia, świąd i wysypka.

###### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

###### Identyfikacja produktów

W celu poprawy identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie zapisać nazwę i numer serii podanego produktu.

###### Ryzyko sercowo-naczyniowe

Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z pewnymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego. Nie ma dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu u tych pacjentów.

###### Ciężka nadwrażliwość

Zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości obejmujące przypadki anafilaksji, obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać stosowanie galkanezumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie. Ciężkie reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w pierwszym dniu po podaniu galkanezumabu, chociaż zgłaszano również takie przypadki, które rozwinęły się z opóźnieniem.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Emgality działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to ból w miejscu wstrzyknięcia oraz odczyny w miejscu wstrzyknięcia. Działania niepożądane występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) to zawroty głowy, zaparcia, świąd oraz wysypka.

### 4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 pierwotnych badań z randomizacją, w których galkanezumab porównywano z placebo, ze czego tylko 2 dotyczyły populacji pacjentów z migreną przewlekłą, tj. REGAIN oraz CONQUER.

Zarówno w badaniu REGAIN, jak i CONQUER dla pierwszorzędnego punktu końcowego zaobserwowano istotny statystycznie spadek liczby dni z migreną w miesiącu w grupie GAL względem grupy PLC, zarówno w populacji ogółem (odpowiednio badanie REGAIN: LSMD=-2,1, 95% CI: -2,9; -1,3;  $p < 0,001$  oraz CONQUER: LSMD=-3,8; 95% CI: -5,2; -2,2;  $p < 0,001$ ), jak i w populacji po niepowodzeniu  $\geq 3$  wcześniejszych linii leczenia (LSMD=-5,25; 95% CI: -7,67; -2,83;  $p < 0,001$  oraz LSMD=-5,14;  $p \geq 0,001$ ). W badaniach wykazano również, że zastosowanie galkanezumabu wiąże się z większą szansą redukcji liczby dni z migreną w porównaniu do placebo. W obu badaniach zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z redukcją liczby dni z migreną o  $\geq 30\%$  oraz  $\geq 50\%$  w grupie GAL względem PLC. Nie odnotowano natomiast różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w ocenie odsetka pacjentów z redukcją liczby dni z migreną o  $\geq 75\%$  oraz  $100\%$ . W grupie GAL względem PLC obserwowano również istotnie statystycznie mniejszą liczbę dni z migreną w miesiącu wymagających dodatkowego leczenia przeciwbólowego, a także wykazano istotnie statystycznie lepszą jakość życia w grupie GAL względem PLC ocenianej za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia specyficznego dla migreny (MSQ).

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego wnioskodawca włączył do przeglądu randomizowane badania dla komparatorów dodatkowych, tj. erenumabu oraz fremanezumabu, w których leki te porównywano z placebo: ARISE, LIBERTY, STRIVE, Sun 2016, Tepper 2017a (erenumab) oraz Bigal 2015, Bigal 2015b, Dodick 2018a, FOCUS, Silberstein 2017 (fremanezumab). W przypadku erenumabu jedynie badanie Tepper 2017a dotyczyło pacjentów z migreną przewlekłą, natomiast w przypadku fremanezumabu były to badania Bigal 2015b, FOCUS oraz Silberstein 2017. Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą liczbę dni w miesiącu z migreną, w których stosowano leczenie doraźne w grupie galkanezumabu względem fremanezumabu (LSMD=-3,20; 95% CI: -6,33; -0,07). Dla pozostałych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego (w tym dotyczących profilu bezpieczeństwa) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

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

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak porównania galkanezumabu z terapiami stosowanymi w profilaktycznym leczeniu migreny zalecanymi przez Polskie Towarzystwo Bólów Głowy, tj. topiramatem, amitryptyliną, toksyną botulinową typu A i kwasem walproinowym. Żadna z tych terapii nie jest obecnie refundowana, aczkolwiek stanowi aktualną praktykę kliniczną. Brak takiego porównania przekłada się na brak możliwości wnioskowania na temat potencjalnych korzyści ze stosowania galkanezumabu w miejsce obecnie stosowanych terapii. Ponadto, główne badania włączone do analizy skuteczności klinicznej charakteryzują się bardzo krótkim okresem obserwacji wynoszącym zaledwie 3 miesiące, w związku z czym nie jest możliwe określenie czy wykazana korzyść kliniczna względem placebo jest długofalowa. Jest to istotne ograniczenie biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne, leku Emgality (galkanezumabu) w profilaktyce migreny

##### Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z placebo/najlepszym leczeniem podtrzymującym (ang. *best supportive care*, BSC).

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Model

[Redacted content]



Poniżej przedstawiono strukturę modelu ekonomicznego wnioskodawcy.



Rysunek 6. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych klinicznych dotyczących skuteczności GAL wykorzystanym w modelu wnioskodawcy jest badanie CONQUER, w którym porównywano stosowanie wnioskowanej terapii z BSC w populacji dorosłych pacjentów z diagnozą migreny z aurą lub bez lub migreną przewlekłą wg 3. Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ang. International Classification of Headache Disorders 3rd edition, ICHD-3) ze średnio co najmniej 4 dniami z migreną w miesiącu oraz z udokumentowanym niepowodzeniem leczenia od 2 do 4 kategoriami leków stosowanych w profilaktyce migreny (propranolol lub metoprolol, topiramát, kwas walproinowy, amitryptylina, flunaryzyna, kandesartan, toksyna botulinowa A lub B) w ciągu ostatnich 10 lat spowodowane niewystarczającą skutecznością (po co najmniej 2 miesiącach od maksymalnej tolerowanej dawki) i/lub brakiem tolerancji lub działaniami niepożądanymi (charakterystyka badania: rozdz. 4.1.3). Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiła zmiana względem wartości wyjściowej liczby dni z migreną w miesiącu (ang. *migraine headache days*). Wyniki badania wskazują na istotny statystycznie spadek liczby dni z migreną w miesiącu w grupie GAL względem grupy PLC, zarówno w populacji ogółem, jak i w populacji po niepowodzeniu  $\geq 3$  wcześniejszych linii leczenia.

Dodatkowo w analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykorzystano dane pochodzące z badania REGAIN, w którym oceniano stosowanie galkanezumabu u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem migreny przewlekłej wg ICHD-3, z co najmniej 15 dniami z bólem głowy w miesiącu, z czego 8 dni z migrenowym bólem głowy (szczegóły: AKL wnioskodawcy rozdz. 2.2).

Szczegółowe wyniki badań CONQUER oraz REGAIN przedstawiono w rozdz. 4.2 niniejszej AWA. Należy przy tym wskazać, że wszystkie ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy (patrz: rozdz. 4.1.4.) stanowią również ograniczenia analizy ekonomicznej.

### Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AE wnioskodawcy: rozdz. 2.4.):

- koszty galkanezumabu
- koszty podania GAL
- koszty monitorowania
- koszty leków w ramieniu BSC
- koszty świadczeń (hospitalizacje, konsultacje neurologiczne),

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Emgality będzie refundowany w ramach [REDAKTOWANE] – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 25. Koszty produktu leczniczego Emgality**

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]
Emgality, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg, 1 wstrzykiwacz 1 ml	[REDAKTOWANE]				
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]				
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

**CZN** – cena zbytu netto; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **CHB** – cena hurtowa brutto; **WLF** – wysokość limitu finansowania; **PO** – poziom odpłatności;

Koszt podania GAL przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 75/2018/DGL (tekst ujednolicony), jako koszt świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* (108,16 zł), który naliczany jest jednorazowo, bowiem zgodnie z założeniem wnioskodawcy w trakcie wizyty *pacjent zostanie przeszkolony w jaki sposób samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia. Po odpowiednim przeszkoleniu pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać galkanezumab*. Szczegóły: rozdz. 2.4.2. AE wnioskodawcy.

Roczny koszt monitorowania leczenia GAL przyjęto jako koszt 4 wskazanych powyżej świadczeń (tj. *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*), bowiem zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego wizyty pacjentów powinny odbywać się co 3 miesiące. Roczny koszt monitorowania leczenia wynosi w modelu 432,64 zł. Szczegóły: rozdz. 2.4.3. AE wnioskodawcy.

Koszty leków stosowanych doraźnie w ramieniu BSC stanowiły koszty tryptanów (średni ważony koszt dawki z perspektywy wspólnej: 12,84 zł), paracetamolu (1,35 zł z perspektywy wspólnej), kwasu acetylosalicylowego, naproksenu, diklofenaku i ibuprofenu (0,20 zł z perspektywy NFZ, 0,65 zł z perspektywy wspólnej). Szczegóły: rozdz. 2.4.4. AE wnioskodawcy.

W modelu uwzględniono także koszty świadczeń (hospitalizacji, wizyt u neurologa), udzielanych pacjentom w związku z występującym bólem głowy. Częstość udzielania świadczeń przyjęto na podstawie badań Lipton 2018 i Munakata 2009. Koszt hospitalizacji przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 184/2019/DSOZ jako koszt grupy A59 bóle głowy (1 712 zł), natomiast koszt wizyty u neurologa przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 25/2020/DSOZ jako koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu W11 (44 zł). Szczegóły: rozdz. 2.4.5.-2.4.7. AE wnioskodawcy.

[REDAKTOWANE] – szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.4.8. AE wnioskodawcy.

### Użyteczności stanów zdrowia

Przyjęte w analizie ekonomicznej wnioskodawcy wartości użyteczności oszacowano na podstawie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.3. AE wnioskodawcy (wartości użyteczności: tab. 14, s. 30 AE wnioskodawcy).

## Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa płatnika		Perspektywa wspólna	
	GAL	BSC	GAL	BSC
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GAL w miejsce BSC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania GAL vs BSC wyniósł w perspektywie płatnika publicznego [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (obecnie: 166 758 zł/QALY).

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto ([redacted]).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji *jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit .c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania*. Jak wskazano w rozdz. 3.6 w ocenianym wskazaniu dotychczas, tj. do 31.12.2021 roku, refundowano produkty lecznicze zawierające amitryptylinę w dawce 10 mg i 25 mg. Jednak w związku z zakończeniem refundacji ww. produktów oraz brakiem refundacji pozostałych substancji czynnych wymienianych w Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy (patrz: rozdz. 3.4.1.), mimo

<sup>1</sup> 166 758 zł/QALY

nieprzedstawienia badań RCT porównujących galkanezumab z aktywnym komparatorem, w opinii analityków Agencji **nie ma zastosowania art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Należy przy tym wskazać, że w przypadku ocenianych przez Agencję produktów leczniczych Ajovy i Aimovig, również zawierających przeciwciała monoklonalne anty-CGRP (fremanezumab, erenumab), w związku z ówczesną refundacją produktów leczniczych zawierających amitryptylinę, uznano zachodzenie okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji – oszacowany koszt stosowania amitryptyliny wyniósł 3,02 zł z perspektywy NFZ oraz 15,64 zł z perspektywy wspólnej (szczegóły: AWA Ajovy nr OT.4331.23.2020, AWA Aimovig nr OT.4331.13.2020).

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

#### Analiza jednokierunkowa

W ramach analizy jednokierunkowej testowano łącznie [ ] możliwych scenariuszy (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 2.5.2), weryfikujących wpływ zmian wartości następujących parametrów:

[ ]  
[ ]  
[ ]  
[ ]  
[ ]

Wyniki analizy wrażliwości [ ]

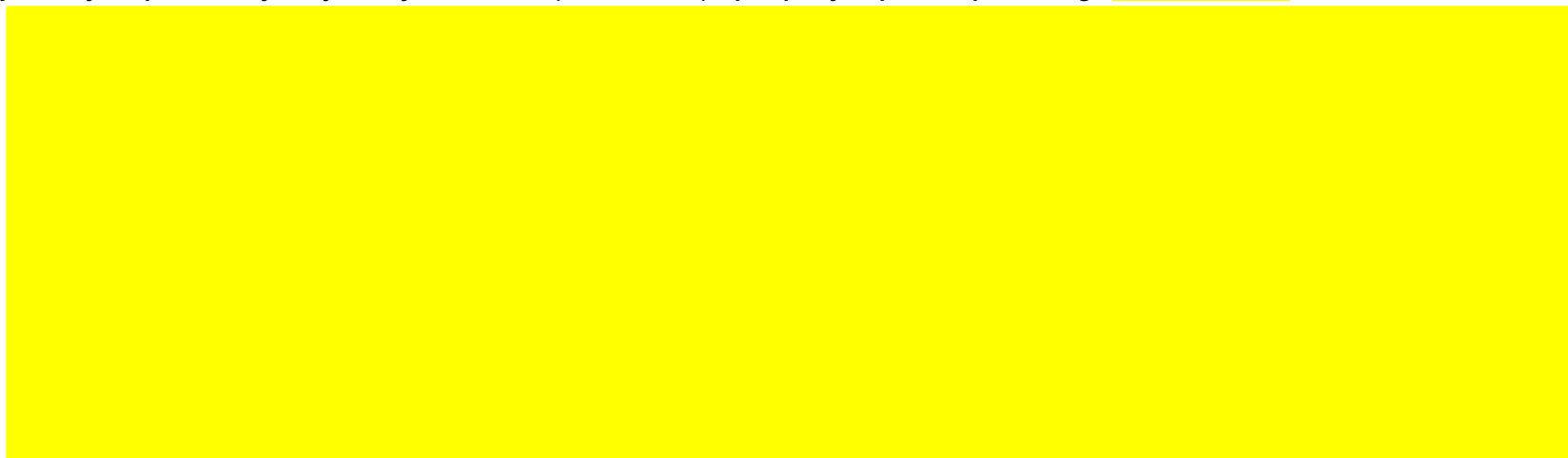
#### Analiza probabilistyczna

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej GAL w perspektywie płatnika publicznego wyniosło [ ]

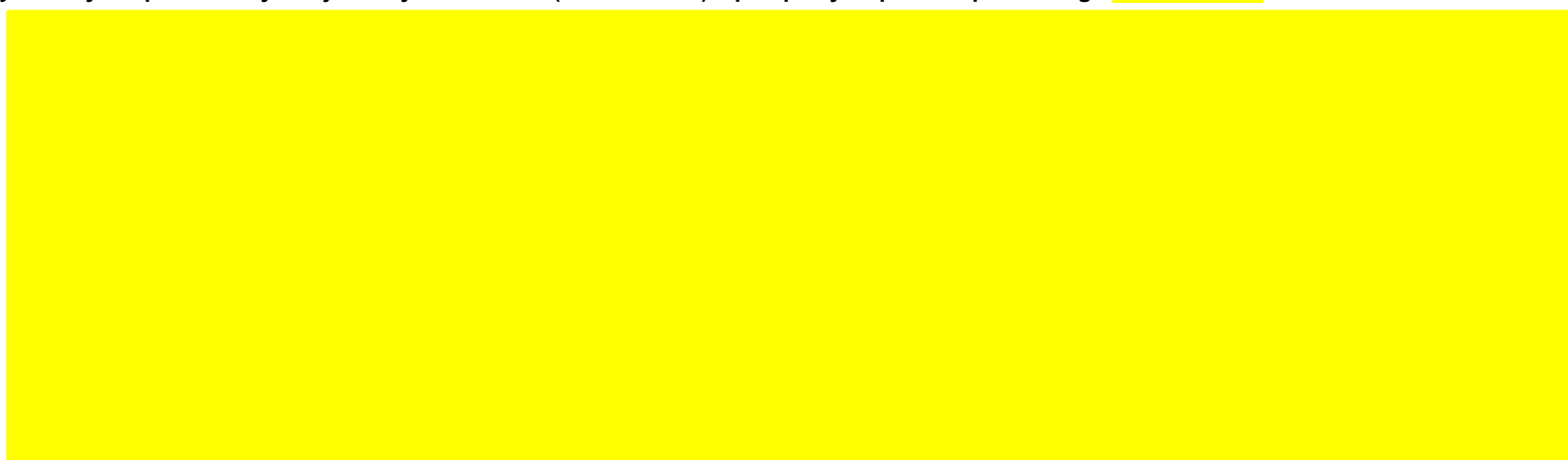
Szczegółowe wyniki przedstawiają poniższe wykresy.



**Wykresy 1-2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (GAL vs. BSC) – perspektywa płatnika publicznego**



**Wykresy 3-4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (GAL vs. BSC) – perspektywa płatnika publicznego**



**Wykresy 5-6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (GAL vs. BSC) – perspektywa wspólna** 



**Wykresy 7-8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (GAL vs. BSC) – perspektywa wspólna** 



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W analizach wnioskodawcy jako komparator uznano wyłącznie placebo/najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i> , BSC), natomiast zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego produkt leczniczy Emgality [redacted] topiramát, kwas walproinowy, amitryptylina, toksyna botulinowa typu A. Wytyczne kliniczne nie określają sekwencji stosowania leków, zatem komparator dla ocenianej interwencji może stanowić którykolwiek spośród wyżej wymienionych leków, o ile nie był zastosowany we wcześniejszej linii leczenia. (patrz również: rozdz. 3.6)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto horyzont 5-letni, [redacted]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono [redacted]
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę jednokierunkową, w której przetestowano [redacted] scenariuszy oraz analizę probabilistyczną.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

##### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń założeń i struktury wykorzystanego modelu.

##### Dodatkowe ograniczenia:

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest nieuwzględnienie porównania galkanezumabu z aktywnymi komparatorami – jak wskazano w piśmie AOTMiT z dn. 2.12.2021 r. ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (znak: OT.4231.54.2021.AZ.16): *zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego produkt leczniczy Emgality* [redacted]

topiramatu, kwasu walproinowego, amitryptyliny, toksyna botulinowa typu A. Wytyczne kliniczne nie określają sekwencji stosowania leków, zatem komparator dla ocenianej interwencji może stanowić którykolwiek spośród wyżej wymienionych leków, o ile nie był zastosowany we wcześniejszej linii leczenia, w tym amitryptylina, która jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu. Należy przy tym wskazać, że produkty lecznicze zawierające amitryptylinę nie są refundowane od 1.01.2022 r. (patrz również: rozdz. 3.6).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń założeń i struktury wykorzystanego modelu.

Dodatkowe ograniczenia:

Jak wskazano w rozdz. 5.1.2 podstawowym źródłem danych klinicznych wykorzystanych w modelu wnioskodawcy było badanie CONQUER, w którym oceniano stosowanie GAL w populacji dorosłych pacjentów z diagnozą migreny z aurą lub bez lub migreną przewlekłą wg ICHD-3 ze średnio co najmniej 4 dniami z migreną w miesiącu, podczas gdy zgodnie z wnioskowanym programem lekowym populację docelową stanowią

. Należy przy tym wskazać, że (charakterystyka badań oraz opis wyników: rozdz. 4).

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę (rozdz. 2.6. AE wnioskodawcy): *autorzy oryginalnego modelu (ICON) przeprowadzili walidację zgodnie z najlepszymi praktykami. Model konceptualny przeprowadzono przez zewnętrznego starszego analityka, niezaangażowanego w opracowywanie modelu lub implementację.*

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania analiz ekonomicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, nie odnaleziono analiz spełniających kryteria włączenia do przeglądu (AE wnioskodawcy rozdz. 10).

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z przeprowadzeniem przez wnioskodawcę porównania jedynie z BSC/PLC, co uznano za dyskusyjne (patrz: rozdz. 3.6), zdecydowano o przedstawieniu porównania kosztów terapii galkanezumabem oraz topiramatem, kwasem walproinowym, amitryptyliną i toksyną botulinową typu A, a także erenumabem i fremanezumabem. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 28. Koszty wnioskowanej technologii w porównaniu z kosztami komparatorów**

Opakowanie	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	koszt opak. [zł]	koszt 28-dniowej terapii [zł]	koszt opak. [zł]	koszt 28-dniowej terapii [zł]	koszt opak. [zł]	koszt 28-dniowej terapii [zł]
Galkanezumab (Emgality) <sup>1</sup>						
Erenumab (Aimovig) <sup>4</sup>						
Fremanezumab (Ajovy) <sup>7</sup>						
Amitryptylina <sup>10</sup>	0	0	11,17	15,64	11,17	15,64
Topiramatu	0	0	od 8,27 do 71,92 <sup>11</sup>	34,06 <sup>12</sup>	od 8,27 do 71,92 <sup>11</sup>	34,06 <sup>12</sup>

Opakowanie	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	koszt opak. [zł]	koszt 28-dniowej terapii [zł]	koszt opak. [zł]	koszt 28-dniowej terapii [zł]	koszt opak. [zł]	koszt 28-dniowej terapii [zł]
Kwas walproinowy <sup>13</sup>	0	0	44,49	od 12,46 <sup>14</sup> do 37,37 <sup>15</sup>	44,49	od 12,46 <sup>14</sup> do 37,37 <sup>15</sup>
Toksyna botulinowa typu A <sup>16</sup>	0	0	od 633,91 <sup>17</sup>	od 218,81 do 284,45 <sup>16</sup>	od 633,91 <sup>17</sup>	od 218,81 do 284,45 <sup>16</sup>

<sup>1</sup> roztwór do wstrzykiwań 120 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

<sup>2</sup> Cena Hurtowa Brutto

<sup>3</sup> zgodnie z ChPL Emgality oraz zapisami wniosku o program lekowy dawki galkanezumabu wynoszą 120 mg raz w miesiącu (początkowa dawka nasycająca wynosi 240 mg); dla uproszczenia w oszacowaniach przyjęto, że miesiąc trwa 28 dni

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

<sup>10</sup> Zgodnie z ChPL Amitriptylinum VP zalecane dawki to 25–75 mg na dobę, wieczorem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dawek powyżej 100 mg; w oszacowaniach przyjęto zatem najwyższą zalecaną dawkę wynoszącą 75 mg; założono także, że u pacjentów z migreną stosowany będzie produkt leczniczy Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg, 60 szt. (dawkiowanie wynosi 3 tabl./doba); produkty lecznicze zawierające amitriptylinę nie są refundowane od 1.01.2022 r.;

<sup>11</sup> Cena Detaliczna na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. – 8,27 zł: Topiramát Bluefish, tabl. powł., 25 mg, 28 szt.; 71,92 zł: Etopro, tabl. powł., 200 mg; 28 szt.;

<sup>12</sup> zgodnie z ChPL Epitoram zalecana całkowita dawka dobową topiramatu w zapobieganiu migrenie wynosi 100 mg na dobę podawana w dwóch dawkach podzielonych; w oszacowaniach kosztu 28-dniowej terapii wykorzystano średni koszt 1 mg topiramatu ważony ilością zrefundowanych mg w okresie styczeń-wrzesień 2021 (przyjęto upraszczające założenie, że struktura rynku refundowanych i nier refundowanych produktów leczniczych zawierających topiramát jest analogiczna)

<sup>13</sup> Zgodnie z wytycznymi PTBG/PTN/PTB 2021 dobową dawkę kwasu walproinowego wynosi od 500 mg do 1500 mg; do oszacowań przyjęto cenę detaliczną produktu leczniczego Convulex, kaps. miękkie, 500 mg, 100 szt. na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r.

<sup>14</sup> dawka dobową 500 mg

<sup>15</sup> dawka dobową 1500 mg

<sup>16</sup> zgodnie z wytycznymi PTBG/PTN/PTB 2021 toksynę botulinową typu A podaje się w dawce 150-195 j. co 12 tygodni; do oszacowań przyjęto średni koszt hurtowy 1 j. na podstawie cen hurtowych produktów leczniczych Botox, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 Jednostek Allergan, Dysport, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 300 j. i 500j., Xeomin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 j. zgodnie z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r.

<sup>17</sup> cena hurtowa brutto produktu leczniczego Botox, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 Jednostek Allergan

Czterotygodniowy koszt terapii galkanezumabem wynosi [redacted] i jest [redacted], będących przedmiotem oceny AOTMiT w 2020 roku [redacted].

W dniu złożenia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Emgality jedyną refundowaną w analizowanym wskazaniu substancją czynną była amitriptylina, jednak od 1.01.2022 r. produkty lecznicze zawierające amitriptylinę nie podlegają refundacji (patrz: rozdz. 3.5) – koszt czterotygodniowej terapii z perspektywy pacjenta wynosi ok. 13 zł. Koszt wymienianej przez wytyczne czterotygodniowej terapii topiramatem z perspektywy pacjenta wynosi ok. 34 zł, natomiast koszt terapii kwasem walproinowym to od ok. 12 zł do ok. 37 zł. Nie odnaleziono cen detalicznych produktów zawierających toksynę botulinową typu A, w związku z czym do oszacowań przyjęto koszt hurtowy na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ – z perspektywy pacjenta 4-tygodniowy koszt terapii może wynieść od ok. 220 zł do ok. 290 zł, przy czym należy podkreślić, że jest to hurtowy koszt samej toksyny botulinowej A – należy mieć przy tym na względzie, że pacjent ponosi również koszty dodatkowych świadczeń jak koszt iniekcji (podania).

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

## 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CUA porównując stosowanie galkanezumabu z brakiem aktywnego leczenia (BSC/PLC) u dorosłych pacjentów [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Emgality w miejsce BSC z perspektywy płatnika publicznego jest [redacted] ICUR [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (obecnie 166 758 zł). Wyniki analizy przeprowadzonej w perspektywie wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) [redacted] ICUR wyniósł [redacted].

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano [redacted] możliwych scenariuszy. Wyniki analizy wrażliwości [redacted] od komparatora. Wartość ICUR [redacted].

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej GAL w perspektywie płatnika publicznego wyniosło [redacted].

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest nieuwzględnienie porównania galkanezumabu z aktywnymi komparatorami – jak wskazano w piśmie AOTMiT z dn. 2.12.2021 r. ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (znak: OT.4231.54.2021.AZ.16): *zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego produktu leczniczy Emgality* [redacted].

[redacted] topiramatem, kwasem walproinowym, amitryptyliną, toksyną botulinową typu A. Wytyczne kliniczne nie określają sekwencji stosowania leków, zatem komparator dla ocenianej interwencji może stanowić którykolwiek spośród wyżej wymienionych leków, o ile nie był zastosowany we wcześniejszej linii leczenia. Czterotygodniowy koszt terapii galkanezumabem wynosi [redacted] i jest [redacted], będących przedmiotem oceny AOTMiT w 2020 roku [redacted]. W dniu złożenia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Emgality jedyną refundowaną w analizowanym wskazaniu substancją czynną była amitryptylina, jednak od 1.01.2022 r. produkty lecznicze zawierające amitryptylinę nie podlegają refundacji (patrz: rozdz. 3.5 – koszt czterotygodniowej terapii z perspektywy pacjenta wynosi ok. 13 zł. Koszt wymienianej przez wytyczne czterotygodniowej terapii topiramatem z perspektywy pacjenta wynosi ok. 34 zł, natomiast koszt terapii kwasem walproinowym to od ok. 12 zł do ok. 37 zł. Nie odnaleziono cen detalicznych produktów zawierających toksynę botulinową typu A, w związku z czym do oszacowań przyjęto koszt hurtowy na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ – z perspektywy pacjenta 4-tygodniowy koszt terapii może wynieść od ok. 220 zł do ok. 290 zł, przy czym należy podkreślić, że jest to hurtowy koszt samej toksyny botulinowej A (powyższe obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjentów).

Jak wskazano powyżej w analizie wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego ICUR [redacted], natomiast ICUR dla porównania ERE vs. BSC/PLC w perspektywie płatnika publicznego wyniósł 69 986 zł/QALY (brak propozycji RSS), a dla FRE vs. BSC/PLC w perspektywie płatnika publicznego ICUR wyniósł [redacted] (szczegóły: AWA Ajovy nr OT.4331.23.2020, AWA Aimovig nr OT.4331.13.2020).

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie *wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu Emgality (galkanezumabu) w profilaktyce migreny*

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2021-2022).

##### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z migreną

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu Emgality

##### Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził analizę

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 2.2 BIA wnioskodawcy, szczegółowe wartości parametrów odnoszących się do populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 2.1 BIA wnioskodawcy.

##### Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, określono na podstawie:

- Roczników demograficznych GUS z lat 2016-2020;
- Danych z publikacji Lipton 1992, Stępień 2003, Lipton 2007, Sanderson 2013, Domitrz 2019;

- Raportu „Społeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia” Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny 2019;
- Opinii ekspertów pochodzących z raportu AOTMiT dot. produktu Emgality w ramach importu docelowego (OT.4311.13.2020);
- Danych pochodzących z analiz dot. produktu Aimovig (OT.4331.13.2020).

Szczegóły oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (na podstawie BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.1)**

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
A	Liczebność dorosłej populacji w Polsce	rok 2021: 31 295 023 rok 2022: 31 241 971	ekstrapolacja na podstawie danych pochodzących z Roczników demograficznych GUS z lat 2016-2020
B	Rozpowszechnienie migreny	10,0%	Emgality 2020
		11,6%	NIZP-PZH 2019
		25,0%	Domitrz 2019
		8,5%	Stępień 2003
C	Odsetek pacjentów ze zdiagnozowaną migreną	37%	Domitrz 2019
		35%	Lipton 1992
		36%	oszacowanie wnioskodawcy: średnia
D	Odsetek pacjentów z różną częstością napadów migreny	24%	pacjenci z migreną przewlekłą (napady częściej niż 2 razy w miesiącu), Stępień 2003
E	Odsetek pacjentów z poważnym upośledzeniem funkcjonowania	53,7%	Lipton 2007
F			
G			
H			
I			
J			

Wnioskodawca zakłada [redacted], ze względu na niewielką zapadalność na migrenę (na poziomie 0,5-1% rocznie w opinii ekspertów z raportu Emgality 2020).

#### Dawkowanie

Galkanezumab jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym raz w miesiącu, zalecana dawka wynosi 120 mg. Początkowa dawka nasycająca wynosi 240 mg.



## Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono (analogicznie do analizy ekonomicznej – patrz rozdz. 5.1.2. AWA) następujące kategorie kosztów (szczegóły: BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.5):

- koszty interwencji;
- koszty podania interwencji;
- koszty monitorowania leczenia w programie lekowym;
- koszty BSC.

### Komentarz analityka

W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano niezgodność analizy wpływu na budżet z analizą ekonomiczną. W analizie ekonomicznej wnioskodawca uwzględnił dopłatę NFZ do środków stosowanych przez pacjentów w doraźnym leczeniu migreny (BSC), natomiast nie uwzględnia tych kosztów w analizie wpływu na budżet. W odpowiedzi wnioskodawca przesłał dodatkową analizę wpływu na budżet z perspektywy wspólnej, doliczając koszty BSC. Spośród leków wskazanych w AE jako stosowane przez pacjentów doraźnie (tryptany, paracetamol, kwas acetylosalicylowy, naproksen, diklofenak, ibuprofen, patrz rozdz. 5 AWA oraz rozdz. 2.4.4 AE wnioskodawcy), opisuje jedynie koszt [REDAKTOWANE], więc NFZ nie ponosi kosztów związanych z ich stosowaniem. Pozostałe substancje nie zostały uwzględnione w analizie wpływu na budżet, mimo, że ich koszty ponoszą obie strony.

### Udziały w rynku

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Emgality (galkanezumab), spowoduje [REDAKTOWANE] wydatków z perspektywy płatnika publicznego [REDAKTOWANE] odpowiednio w I. i II. roku refundacji [REDAKTOWANE]. Z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) [REDAKTOWANE] odpowiednio w I. i II. roku refundacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [REDAKTOWANE]		Perspektywa NFZ [REDAKTOWANE]		Perspektywa wspólna [REDAKTOWANE]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty pozostałe	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty sumaryczne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca zawęży liczebność populacji na podstawie założenia o
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 2-letni horyzont czasowy
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Obecnie nie ma refundowanych leków stosowanych w profilaktyce migreny przewlekłej.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W BIA wnioskodawca zakłada i jednocześnie nie przedstawiono wariantu porównującego koszty stosowania tych technologii. Również w AE porównanie przeprowadzono wyłącznie względem BSC.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Przedstawiono jedynie [redacted] Nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla [redacted]

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

W analizie uwzględniono koszty wnioskowanego leku, jednorazowy koszt podania oraz koszty monitorowania leczenia w ramach Programu Lekowego. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, gdyż główne działania niepożądane związane ze stosowaniem galkanezumabu to ból w miejscu wstrzyknięcia i odczyny w miejscu wstrzyknięcia, przyjęto więc, że nie będą generować wydatków w żadnej z analizowanych perspektyw [ChPL Emgality]. [redacted]

#### Dodatkowe ograniczenia

Wnioskodawca zawęży liczebność populacji na podstawie założenia [redacted]

W BIA przedstawiono jedynie [redacted]

Nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla [redacted]

W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet we wspólnej perspektywie NFZ i pacjenta. Przedstawiono jedynie wyniki dotyczące stosowania [redacted] które są najczęściej stosowane, jednak niewyłącznie. Pozostałe leki, uwzględnione w AE, również te, do których NFZ dopłaca, zostały pominięte.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił [redacted]

Wydatki inkrementalne płatnika publicznego w powyższych scenariuszach w I. i II. roku wynoszą:

[redacted]

Wydatki inkrementalne z perspektywy wspólnej w powyższych scenariuszach w I. i II. roku wynoszą:

[redacted]

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne w scenariuszu minimalnym i maksymalnym**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [redacted]		Perspektywa NFZ [redacted]		Perspektywa wspólna [redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Analiza podstawowa</b>						
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [REDACTED]		Perspektywa NFZ [REDACTED]		Perspektywa wspólna [REDACTED]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Scenariusz minimalny</b>						
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Scenariusz maksymalny</b>						
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wnioskodawca przyjął [REDACTED]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na brak przedstawienia innych scenariuszy w ramach analizy wrażliwości, analitycy przeprowadzili dodatkowe obliczenia opierając się na założeniu, że [REDACTED]

[REDACTED] W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy uwzględniające takie założenie.

**Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne w scenariuszu minimalnym i maksymalnym przy założeniu przejęcia 100% udziału w rynku**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [REDACTED]		Perspektywa NFZ [REDACTED]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Analiza podstawowa</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Scenariusz minimalny</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Scenariusz maksymalny</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Emgality [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji [redacted] Z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji.

Wnioskodawca przeprowadził również analizę [redacted]

Wnioskodawca przyjął [redacted]

Do najważniejszych ograniczeń analizy wpływu na budżet wnioskodawcy należy pominięcie części kosztów leczenia doraźnego (BSC). Nie przeprowadzono również analizy wrażliwości dla innych scenariuszy [redacted]

Przeprowadzona dodatkowo analiza, w której założono [redacted]

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte *na założeniu redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego)*. W analizie wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, które będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. (co najmniej [redacted] redukcji obowiązującej ceny urzędowej):

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie ok. [redacted] oszczędności rocznie, czyli ok. [redacted] w ciągu kolejnych dwóch lat. Uwolnione środki pozwolą pokryć oszacowane maksymalne koszty finansowania produktu leczniczego Emgality poniesione przez płatnika publicznego w przeciągu dwóch lat.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Spośród ekspertów, którzy przekazali opinie, troje zgłosiło uwagi do zaproponowanego programu lekowego:

### Kryteria kwalifikacji do PL

Prof. Kozubski oraz prof Domitrz proponują stosowanie leczenia Emgality

Dr Boczarska-Jedynak proponuje następujące zmiany w punktach:

### Monitorowanie leczenia

Prof. Kozubski oraz prof Domitrz proponują

### Czas leczenia w programie

Dr Boczarska-Jedynak proponuje

### Kryteria wykluczające udział w programie

Dr Boczarska-Jedynak wskazuje, że

### Kryteria zakończenia udziału w programie

Dr Boczarska-Jedynak uważa, że

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: profilaktyka migreny przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 5.01.2021 przy zastosowaniu słów kluczowych Emgality, galkanezumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, w których wskazuje się na możliwość refundowania produktu leczniczego Emgality u pacjentów, u których stosowanie innych leków, takich jak topiramát czy kwas walproinowy (2-3 wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego), było nieskuteczne. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 35. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Emgality

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
<b>G-BA 2019</b> (Niemcy)	Pozytywna	W profilaktyce migreny u dorosłych pacjentów nieodpowiadających na leczenie, u których nie można zastosować leczenia lub nietolerujących leczenia dostępnymi lekami, tj. metoprolol, propranolol, Flunarizyna, topiramát, amitryptylina, kwas walproinowy, toksyna <i>Clostridium botulinum</i> typ A, galkanezumab wykazuje znaczne dodatkowe korzyści w porównaniu z BSC.
<b>NICE 2020</b> (Wielka Brytania)	Pozytywna	Galkanezumab jest zalecany jako opcja w zapobieganiu migrenie u dorosłych pacjentów, u których: <ul style="list-style-type: none"> <li>- występują co najmniej 4 dni migrenowych bólów głowy w miesiącu</li> <li>- co najmniej 3 profilaktyczne terapie lekowe były nieskuteczne.</li> </ul> Stosowanie galkanezumabu należy zakończyć po 12 tygodniach, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>- w epizodycznej migrenie (mniej niż 15 dni bólu głowy w miesiącu) częstość występowania bólów głowy nie zmniejsza się o co najmniej 50%</li> <li>- w migrenie przewlekłej (co najmniej 15 dni bólu głowy w miesiącu, przy czym co najmniej 8 z nich ma cechy migreny) częstość nie zmniejsza się o co najmniej 30%.</li> </ul>
<b>SMC 2021</b> (Szkocja)	Pozytywna	Rekomenduje się finansowanie galkanezumabu u pacjentów z przewlekłą i epizodyczną migreną, u których trzy lub więcej terapii profilaktycznych było nieskutecznych. W badaniach z udziałem pacjentów z epizodyczną i przewlekłą migreną galkanezumab znacząco zmniejszał liczbę dni migrenowych w miesiącu w porównaniu z placebo.
<b>HAS 2020</b> (Francja)	Pozytywna	Galkanezumab rekomendowany do stosowania u pacjentów z ciężką migreną, u których występuje co najmniej 8 dni migrenowych w miesiącu, z niepowodzeniem leczenia co najmniej dwoma profilaktycznymi terapiami i bez chorób układu krążenia (pacjenci po zawale mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, pomostowanie aortalno-więńcowe, przeszkońna interwencja wieńcowa, udar, zakrzepica żył głębokich lub inne poważne ryzyko sercowo-naczyniowe).
<b>ZN 2021</b> (Holandia)	Pozytywna	Rekomenduje się umieszczenie antagonistów CGRP (erenumabu, fremanezumabu, galkanezumabu) na liście leków refundowanych. Antagonisty CGRP mają terapeutyczną wartość dodaną w porównaniu z placebo u pacjentów z przewlekłą migreną, u których topiramát/walproinian i toksyna botulinowa A nie przynoszą wystarczających efektów.



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	[Redacted]	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	[Redacted]	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	[Redacted]	■
Dania	■	[Redacted]	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	[Redacted]	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	[Redacted]	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	[Redacted]	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	[Redacted]	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	[Redacted]	[Redacted]	■

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Norwegia	■	[REDACTED]	■
Portugalia	■	[REDACTED]	■
Rumunia	■	[REDACTED]	■
Słowacja	■	[REDACTED]	■
Słowenia	■	[REDACTED]	■
Szwajcaria	■	[REDACTED]	■
Szwecja	■	[REDACTED]	■
Węgry	■	[REDACTED]	■
Wielka Brytania	■	[REDACTED]	■
Włochy	■	[REDACTED]	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Emgality [REDACTED] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

[REDACTED] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 20.10.2021 r., znak PLR.4500.985.2021.21.JWI (data wpływu do AOTMiT 20.10.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Emgality (galkanezumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg, 1 wstrzykiwacz 1 ml, kod EAN 08594012697621

w ramach programu lekowego

### Problem zdrowotny

Migrena (ICD-10: G43) jest chorobą przewlekłą, cechującą się napadami bólu głowy, którym mogą towarzyszyć inne objawy neurologiczne oraz zaburzenia wegetatywne, szczególnie dotyczące przewodu pokarmowego. Zgodnie z klasyfikacją International Classification of Headache Disorders 3-beta (ICHD-3 beta) migrena przewlekła to ból głowy występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu przez ponad trzy miesiące, z których co najmniej 8 to dni, w których ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny lub ustępuje pod wpływem tryptanów albo ergotaminy oraz powstał z typu bólu głowy, który uprzednio spełniał kryteria migreny epizodycznej bez aury lub z aurą. Częstość występowania migreny zależy od wieku, płci i rasy; przed okresem dojrzewania wynosi ~4%, następnie zwiększa się do 35 r.ż., szybciej u kobiet. Na migrenę choruje średnio 6% mężczyzn i 18% kobiet (w grupie wiekowej 30-35 lat nawet 30% osób). Obecnie istnieje wiele dowodów świadczących o rzadkim występowaniu poważniejszych powikłań migreny. Udary migrenowe występują częściej u młodych kobiet z migreną niż u kobiet bez migreny, jednakże są to przypadki rzadkie i wskazuje się na możliwość ich prewencji ograniczając nikotynizm i stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako główny komparator wnioskodawca wskazał placebo (rozumiane jako najlepsze leczenie wspomagające, BSC), natomiast jako komparatory dodatkowe wskazano erenumab oraz fremanezumab. Wybór komparatora uznano za prawidłowy, aczkolwiek w opinii analityków Agencji do grupy komparatorów dodatkowych zasadne wydaje się włączenie terapii stosowanych w profilaktycznym leczeniu migreny zalecanych przez Polskie Towarzystwo Bólów Głowy, tj. topiramatu, amitryptyliny, toksyny botulinowej typu A i kwasu walproinowego. Żadna z tych terapii nie jest obecnie refundowana, aczkolwiek stanowi aktualną praktykę kliniczną. Zgodnie z rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych porównanie technologii wnioskowanej należy wykonać w pierwszej kolejności z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi. Można zatem uznać, że aktualna praktyka kliniczna stanowi inną technologię opcjonalną, jednak mimo to została pominięta przez wnioskodawcę.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 pierwotnych badań z randomizacją, w których galkanezumab porównywano z placebo, ze czego tylko 2 dotyczyły populacji pacjentów z migreną przewlekłą, tj. REGAIN oraz CONQUER.

Zarówno w badaniu REGAIN, jak i CONQUER dla pierwszorzędnego punktu końcowego zaobserwowano istotny statystycznie spadek liczby dni z migreną w miesiącu w grupie GAL względem grupy PLC, zarówno w populacji ogółem (odpowiednio badanie REGAIN: LSMD=-2,1, 95% CI: -2,9; -1,3; p<0,001 oraz CONQUER: LSMD=-3,8; 95% CI: -5,2; -2,2; p<0,001), jak i w populacji po niepowodzeniu  $\geq 3$  wcześniejszych linii leczenia (LSMD=-5,25; 95% CI: -7,67; -2,83; p<0,001 oraz LSMD=-5,14; p  $\geq 0,001$ ). W badaniach wykazano również, że zastosowanie galkanezumabu wiąże się z większą szansą redukcji liczby dni z migreną w porównaniu do placebo. W obu badaniach zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z redukcją liczby dni z migreną o  $\geq 30\%$  oraz  $\geq 50\%$  w grupie GAL względem PLC. Nie odnotowano natomiast różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w ocenie odsetka pacjentów z redukcją liczby dni z migreną o  $\geq 75\%$  oraz  $100\%$ . W grupie GAL względem PLC obserwowano również istotnie statystycznie mniejszą liczbę dni z migreną w miesiącu wymagających dodatkowego leczenia przeciwbólowego, a także wykazano istotnie statystycznie lepszą jakość życia w grupie GAL względem PLC ocenianej za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia specyficznego dla migreny (MSQ).

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego wnioskodawca włączył do przeglądu randomizowane badania dla komparatorów dodatkowych, tj. erenumabu oraz fremanezumabu, w których leki te porównywano z placebo:

ARISE, LIBERTY, STRIVE, Sun 2016, Tepper 2017a (erenumab) oraz Bigal 2015, Bigal 2015b, Dodick 2018a, FOCUS, Silberstein 2017 (fremanezumab). W przypadku erenumabu jedynie badanie Tepper 2017a dotyczyło pacjentów z migreną przewlekłą, natomiast w przypadku fremanezumabu były to badania Bigal 2015b, FOCUS oraz Silberstein 2017. Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą liczbę dni w miesiącu z migreną, w których stosowano leczenie doraźne w grupie galkanezumabu względem fremanezumabu (LSMD=-3,20; 95% CI: -6,33; -0,07). Dla pozostałych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego (w tym dotyczących profilu bezpieczeństwa) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak porównania galkanezumabu z terapiami stosowanymi w profilaktycznym leczeniu migreny zalecanymi przez Polskie Towarzystwo Bólów Głowy, tj. topiramatem, amitryptyliną, toksyną botulinową typu A i kwasem walproinowym. Żadna z tych terapii nie jest obecnie refundowana, aczkolwiek stanowi aktualną praktykę kliniczną. Brak takiego porównania przekłada się na brak możliwości wnioskowania na temat potencjalnych korzyści ze stosowania galkanezumabu w miejsce obecnie stosowanych terapii. Ponadto, główne badania włączone do analizy skuteczności klinicznej charakteryzują się bardzo krótkim okresem obserwacji wynoszącym zaledwie 3 miesiące, w związku z czym nie jest możliwe określenie czy wykazana korzyść kliniczna względem placebo jest długofalowa. Jest to istotne ograniczenie biorące pod uwagę przewlekły charakter choroby.

### Analiza bezpieczeństwa

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

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CUA porównując stosowanie galkanezumabu z brakiem aktywnego leczenia (BSC/PLC) u dorosłych pacjentów

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Emgality w miejsce BSC z perspektywy płatnika publicznego jest

Wartości te znajdują się progu opłacalności o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (obecnie 166 758 zł). Wyniki analizy przeprowadzonej w perspektywie wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) – ICUR

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy płatnika publicznego. Oszacowana wartość progowa jest od wnioskowanej ceny zbytu netto ( ).

W związku z zakończeniem od 1.01.2022 roku refundacji produktów leczniczych zawierających amitryptylinę oraz brakiem refundacji pozostałych substancji czynnych wymienianych w Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy (patrz: rozdz. 3.4.1.), mimo nieprzedstawienia badań RCT porównujących galkanezumab z aktywnym komparatorem, w opinii analityków Agencji **nie ma zastosowania art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano możliwych scenariuszy. Wyniki analizy wrażliwości

[REDAKCYJNE]

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej GAL w perspektywie płatnika publicznego wyniosło [REDAKCYJNE].

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [REDAKCYJNE] wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Emgality [REDAKCYJNE] odpowiednio w I. i II. roku refundacji [REDAKCYJNE]. Z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) [REDAKCYJNE] odpowiednio w I. i II. roku refundacji.

Wnioskodawca przeprowadził również analizę [REDAKCYJNE].

Wnioskodawca przyjął [REDAKCYJNE].

Do najważniejszych ograniczeń analizy wpływu na budżet wnioskodawcy należy pominięcie części kosztów leczenia doraźnego (BSC). Nie przeprowadzono również analizy wrażliwości dla innych scenariuszy [REDAKCYJNE].

Przeprowadzona dodatkowo analiza, w której założono [REDAKCYJNE].

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Spośród ekspertów, którzy przekazali opinie, troje zgłosiło uwagi do zaproponowanego programu lekowego.

Prof. Kozubski oraz prof. Domitrz zaproponowali [REDAKCYJNE].

Dodatkowo dr Boczarska-Jedynak zasugerowała, aby [REDAKCYJNE].

W zakresie monitorowania leczenia prof. Kozubski oraz prof. Domitrz zaproponowali [REDAKCYJNE].

Dr Boczarska-Jedynak wskazała, że [REDAKCYJNE].

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, w których wskazuje się na możliwość refundowania produktu leczniczego Emgality u pacjentów, u których stosowanie innych leków, takich jak topiramate czy kwas walproinowy (2-3 wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego), było nieskuteczne.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwaga do całości analiz:</p> <p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>W analizach wnioskodawcy jako komparator uznano wyłącznie placebo rozumiane jako najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC), natomiast zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego produkt leczniczy Emgality ma być stosowany u pacjentów [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]: topiramát, kwas walproinowy, amitryptylina, toksyna botulinowa typu A. Wytyczne kliniczne nie określają sekwencji stosowania leków, zatem komparator dla ocenianej interwencji może stanowić którykolwiek spośród wyżej wymienionych leków, o ile nie był zastosowany we wcześniejszej linii leczenia, w tym amitryptylina, która jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>W związku z nieuwzględnieniem aktywnego komparatora analizy nie spełniają następujących wymagań:            § 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia,            § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,            § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	NIE	Od 1.01.2022 roku amitryptylina przestała być finansowana ze środków publicznych, w związku z czym na chwilę obecną nie ma dostępnych refundowanych terapii w analizowanym wskazaniu. Nie zmienia to jednak faktu, że wymienione terapie stanowią aktualną praktykę kliniczną. Zgodnie z rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych porównanie technologii wnioskowanej należy wykonać w pierwszej kolejności z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi. Można zatem uznać, że aktualna praktyka kliniczna stanowi inną technologię opcjonalną, jednak mimo to została pominięta przez wnioskodawcę.
<p>II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:</p> <p>2. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Większość analiz zawiera nieaktualne na dzień złożenia wniosku (22.04.2021 r.) dane, m.in. w analizie problemu decyzyjnego nie uwzględniono wytycznych klinicznych PTBG/PTN/PTB 2021, w analizie klinicznej ostatnie wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych przeprowadzono 18 września 2020 r., w analizie ekonomicznej uwzględniono nieaktualne na dzień złożenia wniosku Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r., w analizie wpływu na budżet uwzględniono nieaktualny Komunikat DGL o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii.</p>	TAK	-
<p>III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):</p> <p>3. W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <p>a) oszacowania kosztu stosowania wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);</p> <p>b) oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej</p>	TAK	W związku z brakiem refundowanej technologii opcjonalnej, art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji w opinii analityków Agencji nie ma zastosowania.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);</p> <p>c) kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2. Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości analizowanej interwencji nad refundowanym komparatorem – amitryptyliną. W związku z tym zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, które wymagają oszacowania urzędowej ceny zbytu w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszt refundowanej technologii opcjonalnej, tj. produktu leczniczego o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (przy uwzględnieniu rzeczywistych cen komparatorów).</p>		
<p>IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>4. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):</p> <p>Analiza wpływu na budżet jest niespójna z analizą ekonomiczną pod względem uwzględnionych kosztów – w BIA nie uwzględniono kosztów leczenia wspomagającego (BSC).</p>	?	<p>Spośród kilku wymienionych w analizie ekonomicznej leków stosowanych jako BSC, wnioskodawca uwzględnił jedynie jedną grupę leków – tryptany.</p>
<p>V. Wskazanie źródeł danych:</p> <p>5. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zidentyfikować oraz zweryfikować opisanych jako:</p> <p>[redacted]</p>	TAK	-

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy

Analiza kliniczna: nie dotyczy

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy



## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- REGAIN
- Detke H, Wang S, Skljarevski V, Ahl J, Millen B, Aurora S, Yang J. A phase 3 placebo-controlled study of galkanezumab in patients with chronic migraine: results from the 3-month double-blind treatment phase of the REGAIN study. *Journal of headache and pain* YR: 2017 VL: 18 NO: 1
- Detke H, Goadsby P, Wang S, Friedman D, Selzler K, Aurora S. Galkanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018 Dec 11;91(24):e2211-e2221.
- Detke H, Li L, Wang S, Aurora S. One-year treatment with galkanezumab in patients with chronic migraine: Results from the open-label phase of the REGAIN study. *Cephalalgia* (2018) 38 Supplement 1 (152).
- Detke H, Day K, Lipsius S, Aurora S, Hindiyeh N, Diener H, Antenori A. Shift from chronic migraine to episodic migraine status in a longterm phase 3 study of galkanezumab. *Neurological sciences* YR: 2019 VL: 40
- Ford J, Detke H, Ayer D, Wang S, Tockhorn-Heidenreich A, Nichols R. Changes in patient functioning and disability in a phase 3, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating ga kanezumab for chronic migraine prevention (REGAIN). *Cephalalgia* (2018) 38 Supplement 1 (55).
- NCT02614261. Evaluation of galkanezumab in the Prevention of Chronic Migraine. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02614261> YR: 2015
- Shivang J, Tobin J, Ford J, Nichols R, Foster S, Ruff D, Detke H, Aurora S. galkanezumab significantly reduced health care resource utilization and acute medication use in patients with chronic migraine: findings from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled and open-label extension SO: *Neurology* YR: 2019 VL: 92 NO: 15
- Ailani J., Andrews J. S., Tockhorn-Heidenreich A., Wenzel R. i in., Total pain burden in patients with treatment-resistant migraine: effects of galcanezumab in the CONQUER phase 3b trial, *Annals of Neurology*, 90 (SUPPL 27): S137, 2021.
- Argoff C., Dong Y., Li L. Q., Barad M. i in., Efficacy of galcanezumab in adults with treatment resistant migraine and concomitant pain disorders: Post-hoc subpopulation analyses from the randomized, double-blind, placebo-controlled CONQUER study, *Headache*, 60 105-106, 2020.
- Dell'Agnello G., Tockhorn-Heidenreich A., Paget M., Pain A., Subgroup analysis of galcanezumab treated patients meeting clinically meaningful response rates in the CONQUER trial, *European Journal of Neurology*, 28 (SUPPL 1): 488-489, 2021.
- Detke H. C., Reuter U., Lucas C., Dolezil D. i in., Galcanezumab in patients with treatmentresistant migraine: Results from the openlabel phase of the CONQUER phase 3 trial, *European Journal of Neurology*, 27 298, 2020.
- EUCTR2018-000600-42-NL. A study to see if ga kanezumab is effective for migraine prevention in people who have not responded to or have not tolerated previous migraine prevention treatments. <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000600-42-NL>
- Garcia-Azorin D., Ford J., Buse D., Hand A. i in., Changes in Work Productivity and Interictal Burden: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Clinical Trial Evaluating Galcanezumab in Adults with Treatment- Resistant Migraine (CONQUER), *European Journal of Neurology*, 27 160, 2020.
- Kuruppu D., Schwedt T. J., Dong Y., Standley K. i in., Early onset of efficacy following galcanezumab treatment in patients with previous preventive failures, *Headache*, 60 102, 2020.
- CONQUER
- Kuruppu D., Tobin J. A., Dong Y., Aurora S. i in., Efficacy of galcanezumab in patients who had not previously benefited from commonly prescribed migraine preventive treatments, *Headache*, 60 106, 2020.
- Kuruppu D. K., Tobin J., Dong Y., Aurora S. K. i in., Efficacy of galcanezumab in patients with migraine who did not benefit from commonly prescribed preventive treatments, *BMC Neurol*, 21 (1): 175, 2021.
- Maizels M, Buse D, Jedynak J, Hand A, Ford J, Detke H. Assesment of anxiety and depression in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of ga kanezumab in adults with treatment-resistant migraine: results from the conquer study. *Journal of the neurological sciences* 2019 VL: 405 PG: 129-130
- Mulleners W, Kim B, Lainez M, Lanteri-Minet M, Aurora S, Nichols R, Wang S, Tockhorn-Heidenreich A, Detke H. A phase 3 placebo-controlled study of galkanezumab in patients with treatment-resistant migraine: results from the 3-month double-blind treatment phase of the conquer study SO: *Journal of the neurological sciences*, 2019 vl: 405, pg: 128-
- Mulleners, W. M., Kim, B. K., Láinez, M. J., Lanteri-Minet, M., Pozo-Rosich, P., Wang, S., ... & Detke, H. C. (2020). Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet Neurology*, 19(10), 814-825.
- Mulleners W., Kim B. K., Lainez M., Lanteri-Minet M. i in., A randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with treatment-resistant migraine: Double-blind results from the CONQUER study, *Neurology*, 94 (15): 2020.
- ID: CN-01609266 AU: NCT03559257. A Study of ga kanezumab (LY2951742) in Adults With Treatment-Resistant Migraine. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03559257>
- Nichols R. M., Ahmed Z., McVige J., Rettiganti M. i in., Analysis of initial non-response to galcanezumab in patients with treatment-resistant migraine: Results from the CONQUER trial, *Headache*, 60 99-101, 2020.

- Okonkwo R., Tockhorn-Heidenreich A., Stroud C., Paget M. A. i in., Efficacy of galkanezumab in patients with migraine and history of failure to 3-4 preventive medication categories: subgroup analysis from CONQUER study, *J Headache Pain*, 22 (1): 113, 2021.
- Schwedt T. J., Kuruppu D. K., Dong Y., Standley K. i in., Early onset of effect following galkanezumab treatment in patients with previous preventive medication failures, *J Headache Pain*, 22 (1): 15, 2021.
- Tepper S. J., Ailani J., Ford J. H., Nichols R. M. i in., Effects of galkanezumab on healthrelated quality of life in patients with treatment-resistant migraine: Results from CONQUER study, *European Journal of Neurology*, 27 445, 2020.
- Abu-Zaid 2020 Abu-Zaid A., AlBatati S. K., AlHossan A. M., AlMatrody R. A. i in., Galcanezumab for the Management of Migraine: A Systematic review and Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials, *Cureus*, 12 (11): e11621, 2020.
- Alasad 2020 Alasad Y, Asha M. Monoclonal antibodies as a preventive therapy for migraine: A meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 May 11;195:105900.
- Alex 2020 Alex A, Vaughan C, Rayhill M, Safety and Tolerability of 3 CGRP Monoclonal Antbodies in Practice: A Retrospective Cohort Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2020.
- Frank 2021 Frank F., Ulmer H., Sidoroff V., Broessner G., CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis, *Cephalalgia*, 41 (11-12): 1222-1239, 2021
- GARLIT Altamura C., Brunelli N., Costa C. M., Aurilia C. i in., The real-life early and continuative response to Galcanezumab in chronic migraine: 3-month analysis of the multicenter prospective cohort GARLIT study, *Journal of Headache and Pain*, 22 (SUPPL 1): 2021.
- Vernieri F., Altamura C., Aurilia C., Brunelli N. i in., Effectiveness, safety, and tolerability of galkanezumab in a real-life setting in patients with migraine in Italy (the GARLIT study), *Neurol Sci*, 41 (Suppl 2): 487-488, 2020.
- Han 2019 Han L, Liu Y, Xiong H, Hong P. CGRP monoclonal ant body for preventive treatment of chronic migraine: An update of meta-analysis. *Brain Behav*. 2019 Feb;9:e01215.
- Huang 2019 Huang I, Wu P, Lin E, Chen C, Kang Y. Effects of anti-calcitonin gene-related peptide for migraines: A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *International Journal of Molecular Sciences* (2019) 20:14
- ICER 2018 Institute for Clinical and Economic Review. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Inhibitors as Preventive Treatments for Patients with Episodic or Chronic Migraine: Effectiveness and Value. Final Evidence Report 2018
- Masoud 2021 Masoud A. T., Hasan M. T., Sayed A., Edward H. N. i in., Efficacy of calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor blockers in reducing the number of monthly migraine headache days (MHDs): A network meta-analysis of randomized controlled trials, *J Neurol Sci*, 427 117505, 2021.
- Obach 2021 Obach V., Fernandez S., Marrero P., Marco T. i in., Real life experience with galkanezumab in a single tertiary headache center, *Headache*, 61 (SUPPL 1): 139, 2021.
- Omaer 2021 Omaer A., Aldosari F. M., McGlamery E., Alrashed S. i in., Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Antagonists: A comprehensive review of safety, efficacy and prescribing information, *J Clin Pharm Ther*, 2021.
- Ren 2019 Ren Z, Zhang H, Wang R, Yuan Q, Pan L, Chen C. The treatment efficacy of galkanezumab for migraine: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019 Nov;186:105428.
- Schiano 2021 Schiano Di Cola F., Caratozzolo S., Bolchini M., Di Cesare M. i in., Galcanezumab in real life: Safety and efficacy over 12 months of treatment, *European Journal of Neurology*, 28 (SUPPL 1): 702, 2021.
- Soni 2021a Soni P., Chawla E., Efficacy and safety of anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for treatment of chronic migraine: A systematic review and network meta-analysis, *Clin Neurol Neurosurg*, 209 106893, 2021.
- Soni 2021b Soni P., Chawla E., Quality of Life Related to Functional Disability in Migraine Patients: A Systematic review and Network Meta-analysis, *Clin J Pain*, 37 (11): 845-851, 2021.
- Vandervorst 2021 Vandervorst F., Van Deun L., Van Dycke A., Paemeleire K. i in., CGRP monoclonal antibodies in migraine: an efficacy and tolerability comparison with standard prophylactic drugs, *J Headache Pain*, 22 (1): 128, 2021.
- Wang 2021 Wang X., Chen Y., Song J., You C., Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Against Calcitonin Gene-Related Peptide or Its Receptor for Migraine: A Systematic review and Network Meta-analysis, *Front Pharmacol*, 12 649143, 2021.
- Yang 2020 Yang Y, Wang Z, Gao B, Xuan H, Zhu Y, Chen Z, Wang Z. Different doses of galkanezumab versus placebo in patients with migraine and cluster headache: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2020 Feb 11;21:14.
- Zhao 2021 Zhao X., Xu X., Li Q., Correction to: Efficacy and safety of galkanezumab for preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis, *J Neurol*, 268 (7): 2377-2378, 2021.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHS 2019 The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice, *Headache* 2019;59:1-18, doi: 10.1111/head.13456
- EHF 2019 Sacco, S., Bendtsen, L., Ashina, M. et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* 20, 6 (2019). <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0955-y>
- G-BA 2019 Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Galcanezumab (Migräne-Prophylaxe), <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/450/#english>, dostęp: 10.01.2022 r.
- HAS 2020 EMGALITY. Haute Autorité de Santé, [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3191590/fr/emgality](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191590/fr/emgality), dostęp: 10.01.2022 r.

NICE 2020	Management of migraine (with or without aura). Prophylactic treatment. <a href="https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches/management-of-migraine-with-or-without-aura#content=view-node%3Anodes-prophylactic-treatment">https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches/management-of-migraine-with-or-without-aura#content=view-node%3Anodes-prophylactic-treatment</a> , dostęp: 10.01.2022 r.
NICE 2021	NICE Pathway: Management of migraine (with or without aura): Prophylactic treatment <a href="https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches#path=view%3A/pathways/headaches/management-of-migraine-with-or-without-aura.xml&amp;content=view-node%3Anodes-prophylactic-treatment">https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches#path=view%3A/pathways/headaches/management-of-migraine-with-or-without-aura.xml&amp;content=view-node%3Anodes-prophylactic-treatment</a> (data dostępu: 28.12.2021 r.)
PTBG/PTN 2018	Roźniecki J.J., Stępień A., Domitrz I., Leczenie migreny przewlekłej – zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury, Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (2): 60-66
PTBG/PTN/PTB 2021	Stępień A., Kozubski W., Roźniecki J.J., Domitrz I., Migraine treatment recommendations developed by an Expert Group of the Polish Headache Society, the Headache Section of the Polish Neurological Society, and the Polish Pain Society, Polish Journal of Neurology and Neurosurgery, 2021, Volume 55, no. 1, pages: 33–51, DOI: 10.5603/PJNNS.a2021.0007
PTN 2019	Domitrz I., Kozubski W., Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie, Polski Przegląd Neurologiczny 2019; 15 (supl. B): B1–B18
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium, galcanezumab 120mg solution for injection in prefilled pen (Emgality®), <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/galcanezumab-emgality-full-smc2313/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/galcanezumab-emgality-full-smc2313/</a> , dostęp: 10.01.2022 r.
ZN 2021	Zorginstituut Nederland, <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/09/17/gvs-advies-cprg-remmers">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/09/17/gvs-advies-cprg-remmers</a> , dostęp: 10.01.2022 r.

### Pozostałe publikacje

ChPL Emgality	Charakterystyka Produktu Leczniczego Emgality (data ostatniej aktualizacji przez EMA 21.07.2021 r.)
Raport nr OT.4331.23.2020	Analiza Weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Ajovy (fremanezumab) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej i migreny epizodycznej z częstymi napadami (ICD-10 G43)” (nr w BIP 135/2020) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6798-135-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6798-135-2020-zlc</a>
Raport nr OT.4331.13.2020	Analiza Weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Aimovig (erenumab) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)” (nr w BIP 70/2020) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6663-70-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6663-70-2020-zlc</a>
Raport nr OT.4311.13.2020	Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Emgality (ga kanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy w ramach importu docelowego (nr w BIP 169/2020) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6876-169-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6876-169-2020-zlc</a>

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Emgality (galkanezumab) w profilaktyce migreny [redacted], [redacted], Warszawa 2021
- Zał. 2. Analiza kliniczna. Emgality (galkanezumab) w profilaktyce migreny [redacted], [redacted], Warszawa 2021
- Zał. 3. Analiza kosztów-użyteczności. Emgality (galkanezumab) w profilaktyce migreny [redacted], [redacted], Warszawa 2021
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet. Emgality (galkanezumab) w profilaktyce migreny [redacted], [redacted], Warszawa 2021
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna. Emgality (galkanezumab) w profilaktyce migreny [redacted], [redacted], Warszawa 2021
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Emgality zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4231.54.2021.AZ.16
- Zał. 7. Uzgodniony projekt programu lekowego