

Vyepti® (eptinezumab) w profilaktyce migreny przewlekłej u osób dorosłych

Analiza kliniczna

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o. o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Lundbeck Poland sp. z o.o.
Ul. Marszałkowska 142,
00-601 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Analiza problemu decyzyjnego.....	8
2 Cel analizy.....	9
3 Metodyka	10
3.1 Strategia wyszukiwania badań	10
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	10
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	12
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	12
3.5 Metody syntezy danych.....	13
3.6 Metody porównania pośredniego	14
4 Wyniki	15
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych	15
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	45
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy	46
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy	46
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	51
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	55
4.2.1.4 Opis populacji	58
4.2.1.5 Opis punktów końcowych	63
4.3 Heterogeniczność badań	65
4.4 Analiza skuteczności	67
4.4.1 Skuteczność eptinezumabu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)	67
4.4.1.1 I oraz kolejna linia leczenia	67
4.4.1.1.1 I-rzędowe punkty końcowe.....	67
4.4.1.1.2 II-rzędowe punkty końcowe.....	69
4.4.1.2 III oraz kolejna linia leczenia.....	76
4.4.1.2.1 I-rzędowe punkty końcowe.....	76
4.4.1.2.2 II-rzędowe punkty końcowe.....	77
4.4.1.3 Skuteczność długoterminowa	78
4.4.1.4 Skuteczność eptinezumabu w stosunku do wcześniej stosowanego leczenia.....	88
4.4.1.5 Eptinezumab a dłuższe okresy międzynaпадowe	91
4.4.2 Skuteczność eptinezumabu w porównaniu z komparatorami w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej (porównanie pośrednie)	92
4.4.2.1 Eptinezumab vs erenumab.....	92
4.4.2.1.1 Dni z migreną w miesiącu	92
4.4.2.1.2 Zmniejszenie liczby dni z migreną≥50%	92
4.4.2.1.3 Dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę	93
4.4.2.1.4 Wyniki testu HIT-6.....	93
4.4.2.1.5 Skuteczność po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego	94
4.4.2.2 NNT dla 50% odpowiedzi na migrenę.....	95
4.5 Analiza skuteczności praktycznej	96
4.5.1.1 Eptinezumab vs fremanezumab.....	98
4.5.1.1.1 Dni z migreną w miesiącu	98
4.5.1.1.2 Zmniejszenie liczby dni z migreną≥50%	98

4.5.1.1.3	Dni z bólem głowy	99
4.5.1.1.4	Dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę	99
4.5.1.1.5	Wyniki testu HIT-6.....	100
4.5.1.1.6	Skuteczność po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego	100
4.5.1.1.7	NNT dla 50% odpowiedzi na migrenę	102
4.6	Analiza bezpieczeństwa	102
4.6.1	Bezpieczeństwo eptinezumabu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)	102
4.6.1.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	102
4.6.1.1.1	Bezpieczeństwo długoterminowe	108
4.6.2	Bezpieczeństwo eptinezumabu w porównaniu z komparatorami (porównanie pośrednie)	110
4.6.2.1	Eptinezumab vs fremanezumab	110
4.6.2.1.1	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	110
4.6.2.1.2	Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	111
4.6.2.1.3	Występowanie zdarzeń niepożądanych.....	111
4.6.2.2	Eptinezumab vs erenumab.....	112
4.6.2.2.1	Występowanie zdarzeń niepożądanych.....	112
4.7	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL.....	112
4.8	Różnice kliniczne wynikające z drogi podania leków	114
5	Ograniczenia	115
6	Dyskusja.....	116
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	116
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	117
6.3	Wyniki innych analiz	123
7	Wnioski	124
8	Aneks	125
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	125
8.2	Skala AMSTAR 2	126
8.3	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	135
8.4	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych.....	136
8.5	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych	136
8.6	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych	138
8.7	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych	138
8.8	Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy	141
8.8.1	Headache Impact Test (HIT-6)	141
8.8.2	Kwestionariusz SF-36	141
8.9	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej	142
Spis rycin		143
Spis tabel		145
Bibliografia		149

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd	Brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CGRP	Peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. <i>calcitonin gene-related peptide</i>)
CGRP-mab	Przeciwciała monoklonalne przeciwko peptydowi związanemu z genem kalcytoniny (ang. <i>Calcitonin Gene-Related Peptide monoclonal antibodies</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności
EMA	Europejska Agencja Leków
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Agencja Żywności i Leków
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HIT-6	Test wpływu na ból głowy
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
MD	Średnia zmiana (ang. <i>mean difference</i>)
MHD	Dni z bólem głowy w miesiącu (ang. <i>monthly headache days</i>)
MMD	Liczba dni z migreną w miesiącu (ang. <i>monthly migraine days</i>)
MSQ-EF	Migrena-specyficzna
MSQ-PR	Migrena-specyficzna rola zapobiegawcza
MSQ-RR	Migrena-specyficzna rola ograniczająca jakość życia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OL	Badanie otwartej próby (ang. <i>open label</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICOS	PICOS populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study type</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>Quality of life</i>)
RCT	kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	relative risk (ang. <i>ryzyko względne</i>)
SAE	Poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	Odchylenie standardowe
SMD	Standaryzowana średnia różnica (ang. <i>Standardized Mean Differences</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)

Streszczenie

Tło kliniczne

Migrena jest chorobą długotrwałą, charakteryzującą się napadami bólu głowy, którym towarzyszą objawy neurologiczne oraz zaburzenia wegetatywne, dotyczące przede wszystkim czynności przewodu pokarmowego. W mechanizmie odpowiadającym za pojawienie się napadu migreny kluczową rolę przypisuje się peptydowi związanemu z genem kalcytoniny (CGRP) oraz serotoninie. Jak wykazały badania kliniczne, w czasie napadu migreny wraz z nasileniem się bólu w żyły szyjnej wzrasta stężenie CGRP.

Zgodnie z trzecią edycją Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy wyróżnia się kilka podrodzajów migreny: migrenę bez aury, migrenę z aurą, migrenę przewlekłą, migrenę powikłaną, migrenę prawdopodobną oraz zespoły okresowe epizodyczne, które mogą się wiązać z migreną.

Szacuje się, że migrena występuje średnio u 11,6% populacji światowej oraz średnio u 11,4% populacji europejskiej. W populacji osób dorosłych migrena występuje częściej u kobiet (około 15-18%) niż u mężczyzn (6-8%). Obecnie obserwuje się tendencję zwiększania się częstości występowania migreny na świecie. W Polsce przeprowadzono dotąd nieliczne badania epidemiologiczne migreny. Najnowsze z nich wskazują, że na migrenę choruje blisko 10% populacji, a zatem około czterech milionów Polaków.

Chorobowość i zapadalność migreny przewlekłej są trudne do oszacowania z uwagi na różnice w definiowaniu jednostki chorobowej na przestrzeni lat. Według różnych szacunków chorobowość na migrenę przewlekłą szacuje się na około 2,5-2,9%. Niedoszacowanie chorobowości na migrenę przewlekłą wynika z tego, iż chorzy leczą się samodzielnie objawowo dostępnymi bez recepty zwykłymi lekami przeciwbólowymi.

Przewlekłe migreny znacząco wpływają na jakość życia pacjentów, utrudniając im wykonywanie codziennych czynności, takich jak praca, interakcje społeczne i samoopieka. Osoby doświadczające częstych migren często borykają się z absencją w pracy i wyzwaniem związanymi z produktywnością, co skutkuje znacznymi obciążeniami ekonomicznymi dla społeczeństwa.

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania eptinezumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszego leczenia profilaktycznego

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa eptinezumabu oraz zdefiniowanych komparatorów w leczeniu migreny przewlekłej w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 11.01.2024 r. zidentyfikowano i włączono do analizy 3 randomizowane badania eptinezumabu w porównaniu z placebo, które przeprowadzono w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w I i kolejnej linii leczenia - NCT02275117 (N=616), PROMISE-2 (N=1072) oraz w III i kolejnej linii leczenia - DELIVER (N=892) oraz jedno badanie otwartej próby - PREVAIL (N=128)).

Ze względu na brak danych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa eptinezumabu z przyjętymi w analizie komparatorami tj. erenumabem i fremanezumabem wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera (1997). Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów ekstrahowano z odnalezionych 9 badań wtórnych

(Sacco 2022, Haghdoost 2023, Messina 2023, Naghdi 2023, Yang 2021, Aleksovska 2023, Gottschalk 2022, Masoud 2021, Morgan 2021, Fawsitt 2022).

Wyniki przeglądu badań pierwotnych - porównanie bezpośrednie

Skuteczność i bezpieczeństwo eptinezumabu oceniano w badaniu NCT02275117, PROMISE-2 oraz DELIVER. Pacjenci włączani do badań NCT02275117 oraz PROMISE-2 otrzymywali jedną dawkę eptinezumabu podawanego dożylnie w dawce 100 mg lub 300 mg lub placebo. W badaniu DELIVER eptinezumab 100 mg, 300 mg lub placebo podawano w infuzji dożylniej co 12 tygodni, począwszy od wizyty początkowej. Pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres kontrolowany placebo, rozpoczęli okres przedłużenia, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali eptinezumab raz na 12 tygodni. Dodatkowo bezpieczeństwo długoterminowe oceniano w badaniu PREVAIL, w którym pacjenci otrzymywali eptinezumab w dawce 300 mg.

Skuteczność eptinezumabu w I oraz kolejnej linii leczenia w populacji pacjentów z migreną przewlekłą

W badaniu NCT02275117 pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których liczba dni z migreną w miesiącu zmniejszyła się o co najmniej 75%. Drugorzędowymi ocenianymi punktami końcowymi były redukcja dni z migreną i bólem głowy o co najmniej 50% i 100%, zmiana częstości występowania dni z migreną i bólem głowy, zmiana liczby godzin z migreną i bólem głowy, zmiana odsetka migreny i bólów głowy związanych z ostrym zażywaniem leków oraz poprawa wyniku w teście HIT-6.

W badaniu PROMISE-2 do pierwszorzędownych punktów końcowych należała zmiana w wartości miesięcznej liczbie dni z migreną. Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczano: 75% i 50% wskaźnik odpowiedzi na migrenę oraz zmiana częstości stosowania ostrych leków na migrenę.

W analizie skuteczności porównania eptinezumabu w dawce 100 mg i 300 mg z placebo w subpopulacji pacjentów z migreną przewlekłą wykazano statystycznie istotną przewagę eptinezumabu w zakresie:

- zmniejszenia liczby dni z migreną w miesiącu,
- zmniejszeniem liczby dni z bólem głowy,
- zmniejszenia liczby dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę,
- większego odsetka pacjentów, pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 50% zmniejszenie liczby dni z migreną,
- większego odsetka pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 75% zmniejszenie liczby dni z migreną,
- zwiększenia odsetka pacjentów, u których liczba dni z migreną zmniejszyła się o 75%.

Skuteczność eptinezumabu w III oraz kolejnej linii leczenia w populacji pacjentów z migreną przewlekłą

W badaniu DELIVER pierwszorzędownym punktem końcowym było zmniejszenie liczby miesięcznych dni migrenowych. Drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 50% i 75% zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu oraz zmiana w wartości liczby dni z migreną i z bólem głowy.

W analizie skuteczności porównania eptinezumabu w dawce 100 mg i 300 mg z placebo w subpopulacji pacjentów z migreną przewlekłą z wcześniejszym leczeniem profilaktycznym zakończonym niepowodzeniem wykazano statystycznie istotną przewagę eptinezumabu w zakresie:

- zmniejszenia liczby dni z migreną w miesiącu,
- większego odsetka pacjentów, u których migrena zmniejszyła się o co najmniej 50%,
- większego odsetka pacjentów, u których migrena zmniejszyła się o co najmniej 75%.

Bezpieczeństwo eptinezumabu w populacji pacjentów z migreną przewlekłą

Podczas mediany obserwacji wynoszącej 12 tygodni w badaniu NCT02275117, PROMISE-2, 24 tygodni w badaniu DELIVER oraz 106 tygodni w badaniu PREVAIL, leczenie eptinezumabem nie różniło się istotnie statystycznie względem brakiem leczenia w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (ang. *Treatment-related adverse event*, TRAE), z wyjątkiem wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego u pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawce 300 mg (RR= 9,00; 95%CI: 1,116; 69,95; p=0,036). Wyniki 2-letniej obserwacji w badaniu PREVAIL wykazały, że zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem dotknęły około 14% pacjentów, 10% TEAE było ciężkich, a niecałe 4% poważnych TEAE.

Wyniki przeglądu badań wtórnych - porównanie pośrednie

Wyniki porównania pośredniego wykazały zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo tj. brak istotnych statystycznie różnic dla eptinezumabu w zakresie ocenianych punktów końcowych: dni z migreną w miesiącu, odpowiedzi na leczenie $\geq 50\%$, dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na ból głowy, dni w miesiącu z bólem głowy oraz wyniku testu HIT-6 w porównaniu z przyjętymi w analizie komparatorami tj. erenumabem w dawce 140 mg oraz fremanezumabem w dawce 225mg.

Wyjątek stanowiło porównanie pośrednie w zakresie skuteczności, które wskazało na mniejszą skuteczność w zakresie zmniejszenia liczby dni z użyciem ostrych leków na migrenę w miesiącu w porównaniu do terapii erenumabem (MD=1,20; 95%CI: 0,30; 2,10).

Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, iż eptinezumab stosowany u dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną migreną przewlekłą wykazuje skuteczność znamienne większą niż placebo w niemal każdym ocenianym punkcie końcowym. Eptinezumab okazuje się bardziej skuteczny od placebo w redukcji liczby dni z migreną o 75% oraz 50%, zmniejszeniu liczby dni z migreną i bólem głowy, a także poprawie wyników testu HIT-6. Ponadto, eptinezumab przynosi istotne zmniejszenie liczby godzin z bólem głowy.

W zakresie bezpieczeństwa, większość analizowanych zdarzeń niepożądanych nie różni się istotnie między eptinezumabem a placebo, z wyjątkiem większej liczby poważnych zdarzeń niepożądanych po podaniu dawki 300 mg eptinezumabu.

Analiza skuteczności eptinezumabu (100 mg i 300mg) w porównaniu do erenumabu nie wykazuje znamienych różnic w żadnym z opisywanych punktów końcowych, z wyjątkiem zmniejszenia liczby dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę (eptinezumab 100mg vs erenumab 140mg - MD=1,20 (0,30; 2,10).

Porównanie skuteczności eptinezumabu (100 mg i 300 mg) do fremanezumabu (225 mg) również nie wykazało istotnych różnic w żadnym z ocenianych punktów końcowych. Analiza bezpieczeństwa eptinezumabu w porównaniu do fremanezumabu nie wykazała istotnych różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Pomimo dostępnych opcji leczenia migreny przewlekłej w II i kolejnej linii leczenia, nadal istnieją niezaspokojone potrzeby medyczne na dodatkową opcję terapeutyczną w II i kolejnej linii leczenia w populacji pacjentów z migreną przewlekłą. Eptinezumab, erenumab oraz fremanezumab działają na receptor CGRP lub jego ligand, bez istotnej statystycznie różnicy w skuteczności i bezpieczeństwie między lekami.

1 Analiza problemu decyzyjnego

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

2 Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania eptinezumabu (Vyepti®) w profilaktyce migreny przewlekłej u pacjentów w drugiej linii leczenia.

Schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*), opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD] i przyjęty w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z migreną przewlekłą
Interwencja (I)	Eptinezumab
Komparator (C)	Erenumab, Fremanezumab
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie liczby dni z migreną, • Odsetek odpowiedzi (osoby z co najmniej 50% oraz 75% zmniejszeniem liczby dni z migreną w stosunku do wartości wyjściowej), • Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy, • Zmniejszenie liczby godzin z migrenowym bólem głowy, • Zmniejszenie liczby godzin z bólem głowy, • Poprawa wyniku testu HIT-6 • Wpływ na życie Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo (poważne zdarzenia niepożądane lub śmiertelność)
Typ badań (S)	Randomizowane badania kliniczne (RCT), interwencyjne badania porównawcze oraz badania kliniczne z grupą kontrolną. Badania obserwacyjne porównawcze i nie porównawcze, analizy porównawcze badań jednoramiennych: klinicznych i obserwacyjnych

PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*)

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych eptinezumabu w II i kolejnej linii profilaktycznego leczenia migreny przewlekłej.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa eptinezumabu w migrenie przewlekłej:

- Medline (PubMed): do 11.01.2024 r,
- EMBASE (Embase.com): do 11.01.2024 r,
- Cochrane Library: do 11.01.2024 r.

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

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

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

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

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

Do przeglądu badań wtórnych włączono przeglądy systematyczne (pod warunkiem, iż miały sprecyzowane pytanie kliniczne, zdefiniowane źródła danych, strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych, podane kryteria włączenia i wykluczenia publikacji, krytyczną ocenę wyników i ich syntezę) oraz raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo eptinezumabu w profilaktyce leczenia migreny przewlekłej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli z migreną przewlekłą	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Eptinezumab w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [ChPL Vyepti]	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Placebo, erenumab, fremanezumab	Inne komparatory
Punkty końcowe	<p>Co najmniej jeden z punktów końcowych dotyczy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) w stosunku do wartości wyjściowej, ○ $\geq 75\%$ odpowiedzi na leczenie w MMD, ○ $\geq 50\%$ odpowiedzi na leczenie w MMD, ○ odsetek pacjentów z migreną następnego dnia po podaniu leku, ○ zmiana dziennej częstości występowania migreny w porównaniu z wartością wyjściową, ○ Dni w miesiącu z użyciem leków na ostrą migrenę, ○ Wynik HIT-6, • bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ○ dowolne zdarzenie niepożądane, w tym zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu klinicznym: zdarzenia związane z wynikiem w Skali do Oceny zachowań Samobójczych Columbia (C-SSRS), zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby oraz zdarzenia niepożądane związane z podawaniem badanego leku, w tym zdarzenia niepożądane związane z nadwrażliwością i anafilaksją ; ○ poważne zdarzenie niepożądane lub śmiertelność; 	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych • badania dotyczące skuteczności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów) dla > 20 pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> • badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, • badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia eptinezumabem, • badania oceniające stosowanie eptinezumabu w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego,

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Stan publikacji	badania opublikowane w formie pełno tekstowej	<ul style="list-style-type: none"> • brak publikacji pełno tekstowej, • poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; • listy do redakcji; • doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim i polskim	publikacje w innych językach niż angielski i polski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

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

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

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

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

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

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena tendencyjności publikacyjnej, konflikt interesów (Aneks 8.2). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości (AMSTAR).

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

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

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

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.

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

3.5 Metody syntezy danych

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

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk*, RR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku oraz jeżeli badania charakteryzowałyby się identycznym okresem obserwacji obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (NNT, ang. *number needed to treat* lub NNH, ang. *number needed to harm*). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności. W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD) obliczano na podstawie dostępnych danych.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami PRISMA. Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano

model z efektami losowymi (*random effect*). Niejednorodność $I^2 > 75\%$ świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności. Do analizy wykorzystywano program RevMan wersja 5.3 oraz Microsoft Excel 2013.

3.6 Metody porównania pośredniego

Porównanie proste

Jednym z prostszych i częściej stosowanych sposobów przeprowadzania porównania pośredniego jest tworzenie wspólnej puli wyników z aktywnych ramion pierwotnych badań kontrolowanych. Takie podejście nie ma przewagi nad porównaniem danych z badań obserwacyjnych, jest podatne na błędy i nieuzasadnione metodologicznie. Rozwiązaniem problemu jest posłużenie się metodą, w której ocenia się różnice pomiędzy alternatywami i wspólną kontrolą, w dwóch zestawach badań klinicznych, zachowując w ten sposób pierwotną randomizację. Porównanie pośrednie jest tym bardziej wiarygodne, im większa jest homogeniczność badań klinicznych włączonych do analizy. Najbardziej znaną, uzasadnioną metodologicznie metodą porównania pośredniego jest metoda opracowana przez Bucher i wsp. (1997), która pierwotnie została zastosowana przez autorów do oceny miar względnych, tj. ryzyka względnego i ilorazu szans (Bucher 1997). W 2003 roku metoda ta została zaadoptowana przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003).

W poniższej analizie porównanie pośrednie wykonano w oparciu o metodę zaproponowaną przez Buchera (1997) dla oceny miar względnych oraz metodę Buchera zaadoptowaną przez Songa (2003) do oceny miar bezwzględnych. Zastosowanie porównania pośredniego przez wspólny komparator wynikało z braku badań klinicznych porównujących bezpośrednio eptinezumabu z erenumabem oraz fremanezumabem. Dane do porównania pośredniego wyekstrahowano z odnalezionych przeglądów wtórnych.

4 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa eptinezumabu w profilaktyce leczenia migreny przewlekłej włączono do analizy klinicznej 9 przeglądów systematycznych. Opisując wyniki badań wtórnych skupiono się wyłącznie na dawkach leków zgodnych z zaleceniami ulotki, pomijając dawki eksperymentalne.

Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 8.4, natomiast wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 8.5.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 jakość odnalezionego przeglądu systematycznego oceniono za pomocą skali AMSTAR (aneks 8.2), w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędów publikacji, konflikt interesów. Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości. Odnalezione przeglądy systematyczne charakteryzowały się wysoką jakością.

Charakterystykę zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wraz z kluczowymi wynikami i wnioskami przedstawiono poniżej. Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych za pomocą skali AMSTAR umieszczono w aneksie 8.2. Szczegóły dotyczące włączonych badań wraz z czasem ich trwania zamieszczona w tabeli poniżej (Tab. 4).

Tab. 4 Badania włączone do przeglądów wtórnych wraz z czasem trwania badania

Czas trwania badania	Eptinezumab	Erenumab	Fremanezumab
Aleksovskaja 2023	1 badanie RCT: -Lipton 2020 (PROMISE-2) - 24 tygodnie	1 badanie RCT: -Tepper 2017 (NCT02066415) - 12 tygodni	2 badania RCT: -Sakai 2021 (migrena przewlekła - NCT03303079) - 12 tygodni - Silberstein 2017 (NCT02621931) - 12 tygodni
Fawsitt 2023	1 badanie RCT: - Lipton 2020 (PROMISE-2) - 12 tygodni	1 badanie RCT: -Tepper 2017 (NCT02066415) - 12 tygodni	1 badanie RCT: - Silberstein 2017 (NCT02621931) - 12 tygodni
Gottschalk 2022	2 RCT: -Dodick 2019 (NCT02275117) - 12 tygodni, -Lipton 2020 (PROMISE-2) - 24 tygodnie	-Tepper 2017 (NCT02066415) - 12 tygodni	2 badania RCT: -Silberstein 2017 (NCT02621931) - 12 tygodni, -Bigal 2017 (NCT02021773) - 12 tygodni
Haghdoost 2023	2 badania RCT: -Ashina 2020 (PROMISE-1) - 12 tygodni -Lipton 2020 (PROMISE-2) - 24 tygodnie	5 badań RCT: -Goadsby 2017 (STRIVER) - 24 tygodnie -Dodick, Ashina 2018 (ARISE) - 12 tygodni -Takeshima 2021 (NCT03812224) - 24 tygodni	5 badań RCT: -Silberstein 2017 (NCT02629861) - 12 tygodni -Ferrari 2019 (FOCUS) - 12 tygodni -Dodick, Silberstein 2018 (HALO EM) - 12 tygodni

Czas trwania badania	Eptinezumab	Erenumab	Fremanezumab
		-Wang 2021 (EMPOwER) - 12 tygodni	-Sakai 2021 (migrena przewlekła - NCT03303079) - 12 tygodni -Sakai 2021 (migrena epizodyczna - NCT03303092) - 12 tygodni
Masoud 2021	bd	bd	bd
Messina 2023	2 badania RCT: -Ashina 2020 (PROMISE-1) - 12 tygodni -Lipton 2020 (PROMISE-2) - 24 tygodnie	5 badań RCT: -Reuter 2018 (LIBERTY) - 12 tygodni -Dodick, Ashina 2018 (ARISE) - 12 tygodni -Wang 2021 (EMPOwER) - 12 tygodni -Takeshima 2021 (NCT03812224) - 24 tygodni -Goadsby 2017 (STRIVER) - 24 tygodni	5 badań RCT: -Ferrari 2019 (FOCUS) - 12 tygodni -Sakai 2021 (migrena przewlekła - NCT03303079) - 12 tygodni -Sakai 2021 (migrena epizodyczna - NCT03303092) - 12 tygodni -Dodick, Silberstein 2018 (HALO EM) - 12 tygodni -Silberstein 2017 (NCT02629861) - 12 tygodni
Morgan 2021	1 badanie RCT: -Lipton 2020 (PROMISE-2) - 24 tygodnie 1 badanie OL: -Kudrow 2021 (PREVAIL) - 12 tygodni	-	-
Naghdi 2023	2 badania RCT: -Dodick 2019 (NCT02275117) - 12 tygodni -Lipton 2020 (PROMISE-2) - 24 tygodnie	2 badania RCT: -Tepper 2017 - 12 tygodni -Yu 2022 (DRAGON) - 12 tygodni	3 badania RCT: -Ferrari 2019 (FOCUS) - 12 tygodni -Sakai 2021 - 16 tygodni -Silberstein 2017 (HALO) - 12 tygodni
Sacco 2022	2 badania RCT: -Dodick 2019 (NCT02275117) - 12 tygodni -Lipton 2020 (PROMISE-2) - 24 tygodnie	2 badania RCT: -Tepper 2017 (NCT02066415) - 12 tygodni -Hirata 2021 (NCT03812224) - 24 tygodnie	3 badania RCT: -Bigal 2017 (NCT02021773) - 12 tygodni -Silberstein 2017 (NCT02621931) - 12 tygodni -Ferrari 2019 (FOCUS) - 12 tygodni
Yang 2021	1 badanie RCT: -Dodick 2019 (NCT02275117) - 12 tygodni	1 badanie RCT: -Tepper 2017 (NCT02066415) - 12 tygodni	2 badania RCT: -Bigal 2017 (NCT02021773) - 12 tygodni -Silberstein 2017 (NCT02621931) - 12 tygodni

Czas trwania badania	Eptinezumab	Erenumab	Fremanezumab
Haridas 2024	-Lipton 2020 (PROMISE-2) - 24 tygodnie	-Tepper 2017 (NCT02066415) - 12 tygo- dni	-Ferrari 2019 (FOCUS) - 12 tygodni -Cohen (NCT02025556 oraz NCT02021773) -Bigal 2017 (NCT02021773) - 12 tygo- dni -Silberstein 2017 (NCT02621931) - 12 tygo- dni

Sacco 2022

Podstawowym celem opracowania wtórnego Sacco 2022 było odnalezienie dowodów naukowych pozwalających na aktualizację wytycznych dotyczących stosowania przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na szlak peptydowy związany z genem kalcytoniny w profilaktyce leczenia migreny. Aktualizacja wytycznych wiązała się m.in. z odpowiedzią na pytanie, czy u osób z przewlekłą migreną leczenie profilaktyczne przeciwciałami monoklonalnymi ukierunkowanymi na szlak CGRP jest skuteczne i bezpieczne w porównaniu z placebo.

Odnaleziono badania, których populację stanowili pacjenci z przewlekłą migreną, natomiast interwencję stanowiły przeciwciała monoklonalne przeciwko peptydowi związanemu z genem kalcytoniny (CGRP-mab): eptinezumab, erenumab, fremanezumab bądź galkanezumab. W każdym z badań komparator stanowiło placebo.

Punktami końcowymi w badaniach były:

- zmniejszenie liczby dni z migreną,
- odsetek odpowiedzi (osoby z co najmniej 50% zmniejszeniem liczby dni z migreną w stosunku do wartości wyjściowej),
- zmniejszenie ilości leków przyjmowanych w związku z ostrym atakiem migreny,
- bezpieczeństwo (poważne zdarzenia niepożądane lub śmiertelność)

Autorzy publikacji odnaleźli dwa badania dotyczące profilaktyki migreny przewlekłej z wykorzystaniem eptinezumabu, [Dodick 2019] i [Lipton 2020]. Te same badania odnaleziono w przeglądzie wykonanym na potrzeby niniejszej analizy. W obu badaniach eptinezumab był porównywany wyłącznie z placebo, nie ma zatem możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania z erenumabem bądź fremanezumabem.

Wszystkie badane CGRP-mAb (eptinezumab, erenumab, galkanezumab i fremanezumab) wiązały się z istotnymi korzyściami w zakresie każdego ze wcześniej zdefiniowanych punktów końcowych w porównaniu z placebo. Badania potwierdziły dobry profil bezpieczeństwa badanych leków. Jakość danych naukowych dotyczących dostępnych związków i różnych wyników wahała się od umiarkowanej do wysokiej.

Autorzy publikacji nie przeprowadzali pośredniego porównania przeciwciał anty-CGRP.

Na podstawie przedstawionych w Tab. 5 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** wyników badań, autorzy zalecają stosowanie następujących leków w profilaktyce migreny przewlekłej:

- Eptinezumab 100 mg i 300 mg: wysoka jakość dowodów
- Erenumab 70 mg: wysoka jakość dowodów
- Erenumab 140 mg: umiarkowana jakość dowodów
- Fremanezumab 225 mg: umiarkowana jakość dowodów
- Fremanezumab 675 mg: wysoka jakość dowodów
- Galkanezumab 120 mg + 240 mg: wysoka jakość dowodów

Tab. 5 Podsumowanie wyników badań przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na szlak CGRP w profilaktyce przewlekłej migreny

Miara efektu	Wyniki (90% CI)		Ryzyko względne, RR (90% CI)	Liczba pacjentów w badaniach (liczba badań)	Jakość dowodów naukowych (w skali GRADE)	Komentarz
	Placebo	Badany lek				
Eptinezumab 100 mg raz na 12 tygodni						
Miesięczna liczba dni z migreną	Średnia miesięczna liczba dni z migreną wynosiła -5,6 dni	Średnio 2,1 dni mniej (2,9 mniej do 1,3 mniej)		956 (2 badania RCT)	Wysoka	Eptinezumab prawdopodobnie powoduje zmniejszenie miesięcznej liczby dni z migreną
Odsetek odpowiedzi*	39,6 na 100 pacjentów	57,0 na 100 pacjentów (50,4 do 64,2)	0,17 (0,11-0,24)	956 (2 badania RCT)	Wysoka	Eptinezumab prawdopodobnie powoduje wzrost odsetka odpowiedzi
Liczba dni z wykorzystaniem leków przeciwko ostremu atakowi migreny	Średnie zmniejszenie liczby dni z dołączonym stosowaniem leków wynosiło -1,9	Średnio 1,2 dni mniej (1,7 mniej do 0,6 mniej)		722 (1 badanie RCT)	Umiarkowana	Eptinezumab prawdopodobnie skutkuje zmniejszeniem liczby dni z wykorzystaniem leków przeciwko ostremu atakowi migreny
Eptinezumab 300 mg raz na 12 tygodni						
Miesięczna liczba dni z migreną	Średnia miesięczna liczba dni z migreną wynosiła -5,6 dni	Średnio 2,6 dni mniej (3,3 mniej do 1,9 mniej)		946 (2 badania RCT)	Wysoka	Eptinezumab prawdopodobnie powoduje zmniejszenie miesięcznej liczby dni z migreną
Odsetek odpowiedzi*	39,6 na 100 pacjentów	60,3 na 100 pacjentów (53,5 do 67,8)	0,21 (0,15-0,27)	946 (2 badania RCT)	Wysoka	Eptinezumab prawdopodobnie powoduje wzrost odsetka odpowiedzi
Liczba dni z wykorzystaniem leków przeciwko ostremu atakowi migreny	Średnie zmniejszenie liczby dni z dołączonym stosowaniem leków wynosiło -1,9	Średnio 1,4 dni mniej (1,9 mniej do 0,9 mniej)		716 (1 badanie RCT)	Umiarkowana	Eptinezumab prawdopodobnie skutkuje zmniejszeniem liczby dni z wykorzystaniem leków przeciwko ostremu atakowi migreny
Erenumab 70 mg miesięcznie						

Eptinezumab (Vyepti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych – analiza kliniczna.

Miara efektu	Wyniki (90% CI)		Ryzyko względne, RR (90% CI)	Liczba pacjentów w badaniach (liczba badań)	Jakość dowodów naukowych (w skali GRADE)	Komentarz
	Placebo	Badany lek				
Miesięczna liczba dni z migreną	Średnia miesięczna liczba dni z migreną wynosiła -4,0 dni	Średnio 2,2 dni mniej (3,1 mniej do 1,2 mniej)		571 (2 badania RCT)	Wysoka	Erenumab prawdopodobnie powoduje zmniejszenie miesięcznej liczby dni z migreną
Odsetek odpowiedzi*	23,0 na 100 pacjentów	40,0 na 100 pacjentów (31,4 do 50,0)	0,16 (0,08-0,25)	469 (1 badanie RCT)	Umiarkowana	Erenumab prawdopodobnie powoduje wzrost odsetka odpowiedzi
Liczba dni z wykorzystaniem leków przeciwko ostremu atakowi migreny	Średnie zmniejszenie liczby dni z doraźnym stosowaniem leków wynosiło -1,6	Średnio 1,9 dni mniej (2,6 mniej do 1,1 mniej)		469 (1 badanie RCT)	Umiarkowana	Erenumab prawdopodobnie skutkuje zmniejszeniem liczby dni z wykorzystaniem leków przeciwko ostremu atakowi migreny
Erenumab 140 mg miesięcznie						
Miesięczna liczba dni z migreną	Średnia miesięczna liczba dni z migreną wynosiła -4,2 dni	Średnio 2,5 dni mniej (3,5 mniej do 1,4 mniej)		468 (1 badanie RCT)	Umiarkowana	Erenumab prawdopodobnie powoduje zmniejszenie miesięcznej liczby dni z migreną
Odsetek odpowiedzi*	23,0 na 100 pacjentów	41,0 na 100 pacjentów (32,5 do 51,5)	0,18 (0,09 to 0,26)	468 (1 badanie RCT)	Umiarkowana	Erenumab prawdopodobnie powoduje wzrost odsetka odpowiedzi
Liczba dni z wykorzystaniem leków przeciwko ostremu atakowi migreny	Średnie zmniejszenie liczby dni z doraźnym stosowaniem leków wynosiło -1,6	Średnio 2,6 dni mniej (3,3 mniej do 1,8 mniej)		468 (1 badanie RCT)	Umiarkowana	Erenumab prawdopodobnie skutkuje zmniejszeniem liczby dni z wykorzystaniem leków przeciwko ostremu atakowi migreny
Fremanezumab 225 mg miesięcznie						
Miesięczna liczba dni z migreną	Średnia miesięczna liczba dni z migreną wynosiła -2,2 dni	Średnio 2,6 dni mniej (3,3 mniej do 2,0 mniej)		1463 (4 badania RCT)	Umiarkowana	Fremanezumab prawdopodobnie powoduje zmniejszenie miesięcznej liczby dni z migreną

Eptinezumab (Vyepti®) w II 1 kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych – analiza kliniczna.

Miara efektu	Wyniki (90% CI)		Ryzyko względne, RR (90% CI)	Liczba pacjentów w badaniach (liczba badań)	Jakość dowodów naukowych (w skali GRADE)	Komentarz
	Placebo	Badany lek				
Odsetek odpowiedzi*	18,4 na 100 pacjentów	34,4 na 100 pacjentów (32,5 do 44,2)	0,20 (0,16-0,25)	1298 (3 badania RCT)	Umiarkowana	Fremanezumab prawdopodobnie powoduje zmniejszenie miesięcznej liczby dni z migreną
Liczba dni z wykorzystaniem leków przeciwko ostremu atakowi migreny	Średnie zmniejszenie liczby dni z dołączonym stosowaniem leków wynosiło -2,1	Średnio 1,9 dni mniej (2,6 mniej do 1,3 mniej)		1123 (2 badania RCT)	Niska	Fremanezumab prawdopodobnie powoduje zmniejszenie miesięcznej liczby dni z migreną
Fremanezumab 675 mg co 12 tygodni						
Miesięczna liczba dni z migreną	Średnia miesięczna liczba dni z migreną wynosiła -2,2 dni	Średnio 2,2 dni mniej (2,9 mniej do 1,5 mniej))	1461 (3 badania RCT)	Wysoka	Fremanezumab prawdopodobnie powoduje zmniejszenie miesięcznej liczby dni z migreną
Odsetek odpowiedzi*	16,4 na 100 pacjentów	34,8 na 100 pacjentów (30,1 do 40,0)	0,18 (0,13-0,23)	1125 (2 badania RCT)	Umiarkowana	Fremanezumab prawdopodobnie powoduje zmniejszenie miesięcznej liczby dni z migreną
Liczba dni z wykorzystaniem leków przeciwko ostremu atakowi migreny	Średnie zmniejszenie liczby dni z dołączonym stosowaniem leków wynosiło -2,1	Średnio 1,7 dni mniej (2,4 mniej do 1,0 mniej)		1125 (2 badania RCT)	Umiarkowana	Fremanezumab prawdopodobnie powoduje zmniejszenie miesięcznej liczby dni z migreną
Galkanezumab 120 mg miesięcznie						
Miesięczna liczba dni z migreną	Średnia miesięczna liczba dni z migreną wynosiła -2,5 dni	Średnio 2,6 dni mniej (3,5 mniej do 1,6 mniej)		1004 (2 badania RCT)	Wysoka	Galkanezumab prawdopodobnie powoduje zmniejszenie miesięcznej liczby dni z migreną
Odsetek odpowiedzi*	14,4 na 100 pacjentów	28,5 na 100 pacjentów (23,3 do 34,5)	0,15 (0,09-0,20)	1004 (2 badania RCT)	Wysoka	Galkanezumab prawdopodobnie powoduje zmniejszenie miesięcznej liczby dni z migreną

Eptinezumab (Vyepti®) w II kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych – analiza kliniczna.

Miara efektu	Wyniki (90% CI)		Ryzyko względne, RR (90% CI)	Liczba pacjentów w badaniach (liczba badań)	Jakość dowodów naukowych (w skali GRADE)	Komentarz
	Placebo	Badany lek				
Liczba dni z wykorzystaniem leków przeciwko ostremu atakowi migreny	Średnie zmniejszenie liczby dni z doraźnym stosowaniem leków wynosiło -2,1	Średnio 2,8 dni mniej (3,7 mniej do 2,0 mniej)		1004 (2 badania RCT)	Wysoka	Galkanezumab prawdopodobnie powoduje zmniejszenie miesięcznej liczby dni z migreną

*odsetek odpowiedzi jest definiowany jako odsetek pacjentów, u których miesięczna liczba dni z migreną zmniejszyła się o 50%
 CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*)

Hagdoost 2023

Podstawowym celem opracowania wtórnego Hagdoost 2023 była ocena skuteczności nowych metod profilaktyki leczenia migreny przewlekłej i epizodycznej ukierunkowanych na szlak peptydowy związany z genem kalcytoniny.

Odnaleziono badania, których populację stanowili pacjenci z migreną przewlekłą lub epizodyczną, natomiast interwencję stanowiły atogepant, rymegepant, erenumab, epinezumab, fremanezumab bądź galkanezumab. W przeglądzie uwzględniono wszystkie dostępne dawki leków. Wyniki dla migreny przewlekłej przedstawiono osobno.

Punktami końcowymi w badaniach były:

- zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w miesięcznych dniach z migrenowym bólem głowy (ang. *monthly migraine days*, MMD),
- odsetek odpowiedzi na leczenie (osoby z co najmniej 50% zmniejszeniem liczby dni z migreną w stosunku do wartości wyjściowej),
- zmiana w zakresie miesięcznych dni bólu głowy (ang. *monthly headache days*, MHD),
- dni leczenia ostrymi lekami,
- odsetek odpowiedzi na leczenie (osoby z co najmniej 75% lub 100% zmniejszeniem liczby dni z migreną w stosunku do wartości wyjściowej).

W wyniku przeszukania baz danych odnaleziono 19 badań, które zostały uwzględnione w analizie, spośród których 4 dotyczyły migreny przewlekłej. Wyniki badań przedstawiono w tabeli Tab. 6, Tab. 7, Tab. 7Tab. 8, Tab. 9, Tab. 10 oraz Tab. 11.

Autorzy publikacji odnaleźli jedno badanie dotyczące profilaktyki migreny przewlekłej z wykorzystaniem eptinezumabu (Lipton 2020). Te same badanie odnaleziono w przeglądzie wykonanym na potrzeby niniejszej analizy. W tym badaniu eptinezumab porównywany był wyłącznie z placebo, nie ma zatem możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania z erenumabem bądź fremanezumabem.

Większość badanych CGRP-mAB (eptinezumab, galkanezumab i fremanezumab) wiązało się wiązały się z istotnymi korzyściami w zakresie każdego ze wcześniej zdefiniowanych punktów końcowych w porównaniu z placebo, wyjątek stanowiły odsetek odpowiedzi na leczenie (osoby z co najmniej 50%, 75% lub 100% zmniejszeniem liczby dni z migreną w stosunku do wartości wyjściowej).

Autorzy publikacji nie przeprowadzali pośredniego porównania przeciwciał anti-CGRP.

Na podstawie przedstawionych poniżej wyników badań, autorzy zalecają stosowanie następujących leków w profilaktyce migreny przewlekłej:

- Fremanezumab 225 mg, 675 mg,
- Galcenezumab 120 mg i 240 mg,
- Eptinezumab 100 mg i 300 mg.

Tab. 6 Porównanie różnych leków w dostępnych dawkach z placebo w zakresie zmniejszenia średniej miesięcznej liczby dni z migreną u pacjentów z migreną przewlekłą (Hagdoost 2023)

Rodzaj interwencji, dawka	Interwencja (N)	Placebo (N)	Liczba badań klinicznych	MD	95%CI
Podanie podskórne					
Fremanezumab 225 mg	1240	1231	2	-1,54	(-2,16; -0,93)
Fremanezumab 675	1242	1231	2	-1,92	(-2,54; -1,3)

Eptinezumab (Vyapti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych - analiza kliniczna.

Galcenezumab 120 mg	120	946	1654	1	-2,10	(-2,9; -1,3)
Galcenezumab 240 mg	240	705	1424	1	-2,00	(-2,8; -1,2)
Podanie dożyłne						
Eptinezumab 100 mg	100	577	588	1	-2,10	(-2,95; -1,25)
Eptinezumab 300 mg	300	572	588	1	-2,60	(-3,45; -1,75)

N- liczba pacjentów, MD - średnia zmiana, 95%CI - 95% przedział ufności

Tab. 7 Porównanie różnych leków w dostępnych dawkach z placebo w zakresie odsetka odpowiedzi (osoby z co najmniej 50% zmniejszeniem liczby dni z migreną w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z migreną przewlekłą (Haghdoust 2023)

Rodzaj interwencji, dawka	Interwencja (N)	Placebo (N)	Liczba badań klinicznych	OR	95%CI
Podanie podskórne					
Fremanezumab 225 mg	1240	1231	2	2,77	(2,08; 3,68)
Fremanezumab 675 mg	1242	1231	2	3,02	(2,27; 4)
Galcenezumab 120 mg	946	1654	1	2,09	(1,47; 2,98)
Galcenezumab 240 mg	705	1424	1	2,08	(1,46; 2,97)
Podanie dożyłne					
Eptinezumab 100 mg	577	588	1	2,10	(1,56; 2,82)
Eptinezumab 300 mg	572	588	1	2,46	(1,82; 3,32)

N- liczba pacjentów, OR - iloraz szans, 95%CI - 95% przedział ufności

Tab. 8 Porównanie różnych leków w dostępnych dawkach z placebo w zakresie redukcji średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy u pacjentów z migreną przewlekłą (Haghdoust 2023)

Rodzaj interwencji, dawka	Interwencja (N)	Placebo (N)	Liczba badań klinicznych	MD	95%CI
Podanie podskórne					
Fremanezumab 225 mg	564	561	2	-1,76	(-2,43; -1,1)
Fremanezumab 675 mg	562	561	2	-1,96	(-2,62; -1,29)
Galcenezumab 120 mg	715	1193	1	-1,80	(-3,03; -0,57)
Galcenezumab 240 mg	482	963	1	-1,60	(-2,83; -0,37)
Podanie dożyłne					
Eptinezumab 100 mg	356	366	1	-1,80	(-2,65; -0,95)
Eptinezumab 300 mg	350	366	1	-2,40	(-3,3; -1,5)

N- liczba pacjentów, MD - średnia zmiana, 95%CI - 95% przedział ufności

Tab. 9 Porównanie różnych leków w dostępnych dawkach z placebo w zakresie redukcji średniej miesięcznej liczby stosowanych ostrych leków u pacjentów z migreną przewlekłą (Haghdoust 2023)

Rodzaj interwencji, dawka	Interwencja (N)	Placebo (N)	Liczba badań klinicznych	MD	95%CI
Podanie podskórne					
Fremanezumab 225 mg	1240	1231	2	-1,69	(-2,38; -1)
Fremanezumab 675	1242	1231	2	-1,93	(-2,62; -1,25)
Galcenezumab 120 mg	946	1654	1	-2,50	(-3,52; -1,48)
Galcenezumab 240 mg	705	1424	1	-2,10	(-3,12; -1,08)

N- liczba pacjentów, MD - średnia zmiana, 95%CI - 95% przedział ufności

Tab. 10 Porównanie różnych leków w dostępnych dawkach z placebo w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie (osoby z co najmniej 75% zmniejszeniem liczby dni z migreną w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z migreną przewlekłą (Haghdoust 2023)

Rodzaj interwencji, dawka	Interwencja (N)	Placebo (N)	Liczba badań klinicznych	OR	95%CI
Podanie podskórne					
Galcenezumab 120 mg	946	1654	1	1,60	(0,86; 2,96)
Galcenezumab 240 mg	705	1424	1	2,05	(1,14; 3,67)
Podanie dożyłne					
Eptinezumab 100 mg	577	588	1	2,06	(1,42; 2,99)
Eptinezumab 300 mg	572	588	1	2,80	(1,95; 4,03)

Tab. 11 Porównanie różnych leków w dostępnych dawkach z placebo w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie (osoby z co najmniej 100% zmniejszeniem liczby dni z migreną w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z migreną przewlekłą (Haghdoust 2023)

Rodzaj interwencji, dawka	Interwencja (N)	Placebo (N)	Liczba badań klinicznych	OR	95%CI
Podanie podskórne					
Galcenezumab 120 mg	946	1654	1	1,40	(0,22; 9,01)
Galcenezumab 240 mg	705	1424	1	2,62	(0,53; 12,85)

Messina 2023

W kolejnym opracowaniu wtórnym - Messina 2023 celem było porównanie bezpieczeństwa i tolerancji peptydowych przeciwciał monoklonalnych związanych z genem kalcytoniny w profilaktyce migreny.

Odnaleziono badania, których populację stanowili pacjenci z migreną przewlekłą lub epizodyczną, natomiast interwencję stanowiły atogepant, rimegepant, erenumab, epinezumab, fremanezumab bądź galkanezumab. W każdym z badań komparator stanowiło placebo. W przeglądzie uwzględniono wszystkie dostępne dawki leków. Wyniki dla migreny przewlekłej przedstawiono osobno. Wyniki metaanalizy sieci porównującej między sobą terapie leczenia i placebo względem siebie pod kątem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i poważnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w Tab. 12 oraz Tab. 13

Punktami końcowymi w badaniach były:

Eptinezumab (Vyepti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych - analiza kliniczna.

- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE),
- Poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAE)
- Wszelkie zdarzenia niepożądane,
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Tab. 12 Wyniki metaanalizy sieci porównującej między sobą terapie leczenia i placebo względem siebie pod kątem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (kolor niebieski) i poważnych zdarzeń niepożądanych u pacjentów z migreną przewlekłą i epizodyczną

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem															
Poważne zdarzenia niepożądane	Atogepant 30 mg	0.74 [0.51, 1.08]	0.88 [0.62, 1.26]	1.08 [0.61, 1.91]	0.47 [0.27, 0.79]	0.47 [0.3, 0.76]	0.54 [0.33, 0.86]	0.62 [0.36, 1.05]	0.57 [0.33, 1.01]	0.58 [0.38, 0.91]	0.58 [0.37, 0.9]	0.68 [0.43, 1.07]	0.79 [0.5, 1.25]	0.62 [0.33, 1.18]	0.48 [0.32, 0.73]
	0.58 [0.17, 2.85]	Atogepant 30 mg	1.19 [0.85, 1.66]	1.45 [0.84, 2.51]	0.83 [0.37, 1.05]	0.64 [0.41, 1.01]	0.72 [0.46, 1.14]	0.83 [0.49, 1.4]	0.77 [0.44, 1.34]	0.79 [0.51, 1.2]	0.78 [0.51, 1.2]	0.92 [0.59, 1.42]	1.06 [0.68, 1.66]	0.84 [0.45, 1.57]	0.65 [0.44, 0.97]
	0.42 [0.08, 2.04]	0.72 [0.14, 3.58]	Atogepant 60 mg	1.22 [0.72, 2.06]	0.53 [0.32, 0.87]	0.54 [0.35, 0.83]	0.61 [0.39, 0.94]	0.7 [0.42, 1.15]	0.65 [0.38, 1.11]	0.66 [0.44, 0.99]	0.66 [0.44, 0.98]	0.77 [0.51, 1.16]	0.89 [0.59, 1.36]	0.7 [0.38, 1.2]	0.55 [0.38, 0.79]
	0.28 [0.01, 5.85]	0.49 [0.02, 9.84]	0.68 [0.03, 13.73]	Atogepant 120 mg	0.43 [0.22, 0.83]	0.44 [0.24, 0.81]	0.5 [0.27, 0.92]	0.57 [0.3, 1.11]	0.53 [0.27, 1.06]	0.54 [0.3, 0.98]	0.54 [0.3, 0.97]	0.63 [0.35, 1.15]	0.73 [0.4, 1.34]	0.58 [0.27, 1.22]	0.45 [0.26, 0.79]
	0.89 [0.12, 6.59]	1.54 [0.19, 12.67]	2.15 [0.26, 17.66]	3.17 [0.11, 88.06]	Eptinezumab 30 mg	1.02 [0.73, 1.43]	1.15 [0.82, 1.61]	1.32 [0.82, 2.14]	1.23 [0.73, 2.06]	1.25 [0.86, 1.83]	1.25 [0.86, 1.82]	1.46 [0.95, 2.15]	1.49 [1.14, 2.52]	1.34 [0.74, 2.42]	1.04 [0.74, 1.46]
	0.12 [0, 3.2]	0.21 [0.01, 5.89]	0.3 [0.01, 8.22]	0.44 [0.01, 29.24]	0.14 [0.01, 2.69]	Eptinezumab 100 mg	1.13 [0.89, 1.43]	1.3 [0.86, 1.96]	1.21 [0.77, 1.9]	1.23 [0.93, 1.64]	1.22 [0.92, 1.63]	1.43 [1.06, 1.94]	1.66 [1.22, 2.27]	1.31 [0.76, 2.25]	1.02 [0.81, 1.29]
	0.12 [0, 3.18]	0.21 [0.01, 5.87]	0.3 [0.01, 8.19]	0.44 [0.01, 29.11]	0.14 [0.01, 2.68]	1 [0.02, 50.39]	Eptinezumab 300 mg	1.13 [0.76, 1.74]	1.07 [0.68, 1.68]	1.09 [0.82, 1.45]	1.08 [0.82, 1.44]	1.27 [0.94, 1.71]	1.47 [1.08, 2.01]	1.16 [0.68, 2]	0.9 [0.72, 1.14]
	0.94 [0.21, 4.21]	1.62 [0.31, 8.36]	2.26 [0.44, 11.66]	3.33 [0.16, 70.42]	1.05 [0.2, 5.46]	7.6 [0.36, 160.37]	7.63 [0.36, 161.08]	Erenumab 70 mg	0.93 [0.6, 1.45]	0.95 [0.85, 1.39]	0.94 [0.64, 1.38]	1.1 [0.75, 1.63]	1.28 [0.86, 1.91]	1.01 [0.56, 1.84]	0.79 [0.56, 1.11]
	0.66 [0.13, 3.37]	1.13 [0.2, 6.62]	1.6 [0.28, 9.23]	2.36 [0.1, 53.03]	0.74 [0.13, 4.32]	5.38 [0.24, 120.77]	5.4 [0.24, 121.81]	0.71 [0.28, 1.82]	Erenumab 140 mg	1.02 [0.87, 1.56]	1.01 [0.66, 1.55]	1.19 [0.77, 1.83]	1.38 [0.89, 2.14]	1.09 [0.58, 2.03]	0.85 [0.57, 1.25]
	0.44 [0.09, 2.07]	0.75 [0.14, 4.1]	1.05 [0.19, 5.71]	1.55 [0.07, 33.73]	0.49 [0.09, 2.67]	3.54 [0.16, 76.81]	3.56 [0.16, 77.15]	0.47 [0.16, 1.35]	0.66 [0.19, 2.23]	Fremanezumab 225 mg	0.99 [0.84, 1.17]	1.16 [0.9, 1.5]	1.35 [1.04, 1.76]	1.07 [0.64, 1.79]	0.83 [0.7, 0.98]
	0.73 [0.16, 3.26]	1.25 [0.24, 6.47]	1.75 [0.34, 9.02]	2.58 [0.12, 54.52]	0.82 [0.16, 4.22]	5.89 [0.28, 124.17]	5.92 [0.28, 124.73]	0.78 [0.29, 2.07]	1.09 [0.34, 3.48]	1.66 [0.72, 3.81]	Fremanezumab 675 mg	1.17 [0.91, 1.51]	1.36 [1.04, 1.77]	1.07 [0.64, 1.79]	0.83 [0.71, 0.98]
	1.45 [0.32, 6.57]	2.49 [0.48, 13.03]	3.48 [0.67, 18.17]	5.13 [0.24, 109.16]	1.62 [0.31, 8.51]	11.71 [0.55, 248.59]	11.76 [0.55, 248.7]	1.54 [0.56, 4.71]	2.18 [0.67, 7.06]	3.3 [1.12, 9.74]	3.3 [0.73, 5.4]	Galcanezumab 120 mg	1.16 [0.92, 1.46]	0.92 [0.54, 1.55]	0.71 [0.59, 0.86]
	1.46 [0.31, 6.78]	2.52 [0.47, 13.42]	3.52 [0.66, 18.71]	5.19 [0.24, 111.46]	1.64 [0.31, 8.76]	11.83 [0.55, 253.83]	11.89 [0.55, 254.96]	1.36 [0.55, 4.38]	2.2 [0.66, 7.32]	3.34 [1.1, 10.13]	2.01 [0.72, 5.62]	Galcanezumab 240 mg	1.01 [0.46, 2.23]	0.79 [0.46, 1.34]	0.61 [0.5, 0.75]
	0.66 [0.09, 4.92]	1.14 [0.14, 9.44]	1.59 [0.19, 13.16]	2.34 [0.08, 65.45]	0.74 [0.09, 6.16]	5.35 [0.19, 149.08]	5.37 [0.19, 149.75]	0.7 [0.13, 3.69]	0.99 [0.17, 3.82]	1.51 [0.27, 8.3]	0.91 [0.17, 4.75]	0.46 [0.09, 2.42]	0.45 [0.08, 2.44]	Rimegepant 75 mg	0.78 [0.48, 1.27]
	0.88 [0.23, 3.33]	1.52 [0.34, 6.72]	2.12 [0.48, 9.37]	3.12 [0.16, 60.95]	0.99 [0.22, 4.39]	7.13 [0.37, 138.8]	7.16 [0.37, 139.42]	0.94 [0.47, 1.88]	1.32 [0.52, 3.96]	2.01 [0.9, 4.5]	1.21 [0.61, 2.41]	0.61 [0.3, 1.25]	0.6 [0.28, 1.29]	1.33 [0.3, 6]	Placebo

Tab. 13 Wyniki metaanalizy sieciowej porównującej metody leczenia w porównaniu z placebo (wystąpienie jakiegokolwiek AE lub AE prowadzące do przerwania leczenia) (Messina 2023)

Rodzaj interwencji, dawka	Liczba zdarzeń w interwencji (N)	Liczba zdarzeń w placebo (N)	OR (95%CI)
Zdarzenie niepożądane powstałe w wyniku leczenia			
Eptinezumab 100 mg	296	303	0,88 (0,66; 1,18)
Eptinezumab 300 mg	311	303	1,24 (0,92; 1,66)
Fremanezumab 225 mg	570	518	1,20 (0,95; 1,52)
Fremanezumab 675 mg	572	518	1,27 (1; 1,6)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia			
Eptinezumab 100 mg	9	8	1,55 (0,26; 9,31)
Eptinezumab 300 mg	13	8	4,26 (0,9; 20,19)
Fremanezumab 225 mg	11	19	0,49 (0,17; 1,46)
Fremanezumab 675 mg	17	19	0,69 (0,26; 1,83)

OR- iloraz szans (ang. *odds ratio*)

Naghdi 2023

Podstawowym celem opracowania wtórnego Naghdi 2023 było określenie skuteczności i rangi leków profilaktycznych w leczeniu migreny przewlekłej u dorosłych. Odnaleziono badania, których populację stanowili pacjenci z migreną przewlekłą, natomiast interwencją stanowiły przeciwciała monoklonalne CGRP: eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galcenezumab, oraz toksyna botulinowa typu A i topiramatem. W większości badań komparator stanowiło placebo, wyjątek stanowiło badanie Rothrock 2019, w którym interwencją stanowił topiramatem, a komparatorem była toksyna botulinowa typu A.

Punktami końcowymi w badaniach były:

- Dni z bólem głowy,
- Dni z migrenowym bólem głowy,
- Jakość życia związana z bólem głowy,
- Migrena określona QoL - intensywność i czas trwania bólu głowy,
- Działalność w zakresie służby zdrowia,
- Dni stracone na wykonywanie zwykłych czynności,
- Wszystkie inne zgłoszone wyniki.

W wyniku przeszukania baz danych odnaleziono 12 badań, które uwzględniono w analizie. Wyniki badań metaanalizy przedstawiono w Tab. 14.

Autorzy publikacji odnaleźli dwa badania dotyczące profilaktyki migreny przewlekłej z wykorzystaniem eptinezumabu, [Dodick 2019] i [Lipton 2020]. Te same badania odnaleziono w przeglądzie wykonanym na potrzeby niniejszej analizy oraz w badaniu wtórnym opisanym powyżej (Haghdoost 2023). W obu badaniach eptinezumab był porównywany wyłącznie z placebo, nie ma zatem możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania z erenumabem bądź fremanezumabem.

Wszystkie badane CGRP-mAb (eptinezumab, erenumab, fremanezumab i galkanezumab) wiązały się z istotnymi korzyściami w zakresie każdego ze wcześniej zdefiniowanych punktów końcowych w porównaniu z placebo. Badania potwierdziły dobry profil bezpieczeństwa badanych leków. Jakość danych naukowych dotyczących dostępnych związków i różnych wyników wahały się od niskich do wysokich (jakość niska oraz umiarkowana dotyczyła wyłącznie

Eptinezumab (Vyepti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych - analiza kliniczna.

badania skuteczności topiramatu, pozostałe badania charakteryzowały się wysoką jakością dowodów naukowych).

Autorzy publikacji nie przeprowadzali pośredniego porównania przeciwciał anty-CGRP.

Na podstawie przedstawionych w Tab. 14 wyników badań, autorzy zalecają stosowanie następujących leków w profilaktyce migreny przewlekłej:

- Fremanezumab 675 mg,
- Eptinezumab 100 mg i 300 mg: wysoka jakość dowodów,
- Erenumab 140 mg: wysoka jakość dowodów,
- Galcenezumab 120 mg i 240 mg: wysoka jakość dowodów,
- Toksyna botulinowa typu A 155U: wysoka jakość dowodów;
- Topiramat 100 mg: niska i średnia jakość dowodów.

Tab. 14 Wielkość efektu każdego leczenia w porównaniu z placebo (Naghdi 2023).

Lek, dawka	MHDs	MMDs	MSQ-RR	MSQ-PR	MSQ-EF	HIT-6	≥50% MHDs	≥50% MMDs
Fremanezumab, miesięcznie	-2,11 (-2,49; -1,29)	-2,77 (-3,36; -2,17)	6,27 (3,09; 9,28)	3,89 (1,39; 6,41)	3,31 (0,69; 5,95)	-1,98 (-2,77; -1,16)	2,51 (1,95; 3,17)	bd
Eptinezumab, 300mg	-2,46 (-3,23; -1,69)	-2,60 (-3,61; -1,59)	bd	bd	bd	-3,23 (-4,33; -2,11)	bd	2,11 (1,76; 2,54)
Fremanezumab, kwartalnie	-1,81 (-2,63; -0,98)	-2,31 (-2,95; -1,67)	5,58 (2,68; 8,54)	4,29 (1,90; 6,81)	3,88 (1,06; 6,75)	-1,79 (-2,66; -0,9)	bd	bd
Erenumab, 140mg	bd	-2,27 (-3,31; -1,24)	7,28 (3,05; 11,65)	4,93 (1,70; 8,20)	8,89 (3,20; 14,55)	-2,51 (-3,94; -1,06)	bd	1,86 (1,35; 2,46)
Galcenezumab, 120mg	-1,81 (-2,87; -0,66)	-2,11 (-3,22; -0,95)	4,95 (1,91; 8,08)	6,97 (3,97; 10,24)	6,90 (3,42; 10,57)	bd	bd	1,55 (1,128; 1,99)
Erenumab, 70mg	bd	-2,11 (-3,01; -1,26)	5,87 (2,03; 9,87)	4,09 (0,76; 7,31)	8,30 (2,10; 14,63)	-2,52 (-4,02; -1,02)	bd	1,63 (1,3; 2)
Eptinezumab, 100mg	-1,84 (-2,59; -1,08)	-2,09 (-3,01; -1,17)	bd	bd	bd	-1,57 (-2,5; -0,64)	bd	1,92 (1,6; 2,29)
Toksyna botulinowa typu A, 155U	-1,85 (-2,59; -0,50)	-1,97 (-2,69; -1,26)	6,32 (2,51; 9,95)	5,01 (1,99; 8,01)	7,34 (2,90; 11,72)	-2,10 (-3,34; -0,90)	1,60 (1,33; 1,91)	bd
Galcenezumab, 240mg	-1,60 (-2,69; -0,50)	-1,91 (-3,02; -0,85)	6,26 (2,96; 9,49)	5,08 (1,84; 8,35)	6,59 (2,87; 10,23)	bd	bd	1,69 (1,29; 2,14)
Topiramet, 100mg	-1,10 (-2,33; 0,17) ^{ab}	-1,49 (-2,82; -0,15) ^{ab}	4,33 (-1,88; 10,50) ^{ab}	3,78 (-2,37; 9,80) ^{ab}	6,17 (0,02; 12,52) ^{ab}	bd	0,98 (0,68; 1,34)	1,35 (0,88; 1,94)

Bd - brak danych, MHDs Miesięczne dni z bólem głowy, MMDs Miesięczne dni z migreną, MSQ-RR Migrena-specyficzna rola ograniczająca jakość życia, MSQ-PR Migrena-specyficzna rola zapobiegawcza, MSQ-EF Migrena-specyficzna QoL-funkcja emocjonalna, HIT-6 Test wpływu bólu głowy- 6, ≥ 50% MHD 50% lub więcej odpowiedzi na MHD zgłoszone w czterech badaniach (n= 3039), ≥ 50% MMD 50% lub więcej odpowiedzi na MMD zgłoszone w siedmiu badaniach (n = 4695).

a - obniżone ze względu na ryzyko stronnicy

b - obniżone z powodu niedokładności

Definitywnie bardziej korzystne niż placebo	Prawdopodobnie bardziej korzystne niż placebo	Prawdopodobnie mniej korzystne niż placebo	Może być bardziej korzystny niż placebo
---	---	--	---

Yang 2021

Celem opracowania Yang 2021 było porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych anti-CGRP z toksyną botulinową A lub topiramatem w leczeniu migreny przewlekłej. Do analizy włączono randomizowane, kontrolowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wyżej wymienionych leków u pacjentów z migreną przewlekłą. Przeprowadzono metaanalizę sieciową, w której pierwszorzędownymi punktami końcowymi były zmiany w miesięcznej liczbie dni z migreną i 50% wskaźnik odpowiedzi. Bezpieczeństwo oceniano na podstawie wskaźnika rezygnacji i częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono trzynaście badań RCT, które w sumie obejmowały 5634 uczestników. Przeprowadzona metaanaliza sieciowa (NMA) wykazała, że leczenie eptinezumabem w pojedynczej dawce 300 mg skutkowało największą poprawą w zakresie miesięcznej liczby dni z migreną spośród wszystkich interwencji [różnica średnich w porównaniu z placebo wynosiła -2,60 dnia, 95% CI = (-4,43; -0,77)]. Ponadto zastosowanie 675 mg fremanezumabu w pierwszym miesiącu, a następnie 225 mg w drugim i trzecim miesiącu wiązało się z najlepszym odsetkiem odpowiedzi spośród wszystkich interwencji (OR = 2,96, 95% CI = (2,20; 3,97) w porównaniu z placebo). Dla leczenia erenumabem w dawce 140 mg miesięcznie (MD = -2,50 dnia, 95% CI = (-3,83; -1,17) w porównaniu z placebo) stwierdzono największą skuteczność w zakresie zmniejszenia liczby dni stosowania leków przeciw ostrej migrenie.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że zastosowanie galkanezumabu w dawce nasycającej wynoszącej 240 mg i dawce miesięcznej wynoszącej 240 mg wiązało się z najniższym odsetkiem osób przerywających leczenie [OR = 0,43, 95% CI = (0,22; 0,84)]. Terapie fremanezumabem w dawce nasycającej 675 mg i dawce miesięcznej 675 mg (OR = 1,44, 95% CI = (1,10; 1,89)), galkanezumabem w dawce nasycającej 240 mg i dawce miesięcznej 120 mg (OR = 1,37, 95% CI = (1,02; 1,84)) i fremanezumabem w pojedynczej dawce 675 mg [(OR = 1,35, 95% CI = (1,00; 1,83))] wiązały się ze znacznie większą częstością występowania działań niepożądanych niż w grupie placebo/kontrolnej. Przeprowadzona NMA wskazała, że wszystkie cztery przeciwciała anti-CGRP charakteryzowały się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa i skuteczności w porównaniu z tradycyjną profilaktyką CM. W Tab. 15 oraz w Tab. 16 przedstawiono wyniki metaanaliz dla punktów końcowych dotyczących zmiany miesięcznej liczby dni z migreną oraz 50% wskaźnika odpowiedzi.

Tab. 15 Wyniki metaanalizy w zakresie zmiany miesięcznej liczby dni z migreną (Yang 2021).

Ep300 STAT			-0,30 (-1,99; 1,39)				-0,50 (-2,25; 1,25)					-1,50 (-3,21; 0,21)	* -2,60 (-4,31; -0,89)
-0,20 (-2,43; 2,03)	Er70 QM	0,00 (-1,11; 1,11)											* -2,40 (-3,51; -1,29)
-0,20 (-2,43; 2,03)	0,00 (-1,28; 1,28)	Er140QM											* -2,40 (-3,51; -1,29)
-0,30 (-2,10; 1,50)	-0,10 (-2,27; 2,07)	-0,10 (-2,27; 2,07)	Ep30 STAT				-0,20 (-1,87; 1,47)					-1,20 (-2,83; 0,43)	* -2,30 (-3,94; -0,67)
-0,43 (-2,65; 1,80)	-0,23 (-2,02; 1,57)	-0,23 (-2,02; 1,57)	-0,13 (-2,29; 2,04)	Topira- mat					-0,60 (-3,74; 2,54)				* -2,30 (-4,10; - 0,50)
-0,50 (-2,73; 1,73)	-0,30 (-2,11; 1,51)	-0,30 (-2,11; 1,51)	-0,20 (-2,37; 1,97)	-0,07 (-1,87; 1,72)	G240 STAT 120 QM		-0,20 (-1,31; 0,91)						* -2,10 (-3,21; -0,99)
-0,50 (-2,36; 1,36)	-0,30 (-2,52; 1,92)	-0,30 (-2,52; 1,92)	-0,20 (-1,99; 1,59)	-0,07 (-2,28; 2,14)	-0,00 (-2,22; 2,22)	Ep100 STAT						-1,00 (-2,69; 0,69)	* -2,10 (-3,80; -0,40)
-0,70 (-2,93; 1,53)	-0,50 (-2,31; 1,31)	-0,50 (-2,31; 1,31)	-0,40 (-2,57; 1,77)	-0,27 (-2,07; 1,52)	-0,20 (-1,48; 1,08)	-0,20 (-2,42; 2,02)	G240ST AT 240QM						* -1,90 (-3,01; -0,79)
-0,69 (-2,69; 1,31)	-0,49 (-2,00; 1,03)	-0,49 (-2,00; 1,03)	-0,39 (-2,32; 1,55)	-0,26 (-1,67; 1,15)	-0,19 (-1,70; 1,33)	-0,19 (-2,17; 1,80)	0,01 (-1,50; 1,53)	Onabota					* -1,96 (-2,90; -1,02)
-1,13 (-3,32; 1,05)	-0,93 (-2,68; 0,82)	-0,93 (-2,68; 0,82)	-0,83 (-2,95; 1,29)	-0,71 (-2,43; 1,02)	-0,63 (-2,38; 1,12)	-0,63 (-2,80; 1,54)	-0,43 (-2,18; 1,32)	-0,45 (-1,88; 0,99)	F675 STAT		0,10 (-1,01; 1,21)		* -1,70 (-2,81; -0,59)

Eptinezumab (Vyepti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych – analiza kliniczna.

-1,14 (-3,28; 1,00)	-0,94 (-2,63; 0,75)	-0,94 (-2,63; 0,75)	-0,84 (-2,92; 1,23)	-0,72 (-2,39; 0,95)	-0,64 (-2,33; 1,05)	-0,64 (-2,77; 1,48)	-0,44 (-2,13; 1,25)	-0,46 (-1,82; 0,91)	-0,01 (-1,52; 1,50)	F900 QM	0,32 (-0,67; 1,31)		* -1,27 (-2,25; -0,29)
-1,26 (-3,29; 0,76)	-1,06 (-2,61; 0,48)	-1,06 (-2,61; 0,48)	-0,96 (-2,92; 0,99)	-0,84 (-2,36; 0,68)	-0,76 (-2,31; 0,78)	-0,76 (-2,78; 1,25)	-0,56 (-2,11; 0,98)	-0,58 (-1,76; 0,60)	0,13 (-1,32; 1,06)	-0,12 (-1,23; 0,99)	F675 STAT 675 QM		* -1,33 (-2,17; -0,50)
-1,50 (-3,33; 0,33)	-1,30 (-3,49; 0,89)	-1,30 (-3,49; 0,89)	-1,20 (-2,95; 0,55)	-1,07 (-3,25; 1,11)	-1,00 (-3,19; 1,19)	-1,00 (-2,81; 0,81)	-0,80 (-2,99; 1,39)	-0,81 (-2,77; 1,14)	-0,37 (-2,51; 1,77)	-0,36 (-2,45; 1,74)	-0,24 (-2,21; 1,74)	Ep10 STAT	-1,10 (-2,76; 0,56)
* -2,60 (-4,43; - 0,77)	* -2,40 (-3,68; -1,12)	* -2,40 (-3,68; -1,12)	* -2,30 (-4,06; -0,54)	* -2,17 (-3,43; -0,91)	* -2,10 (-3,38; -0,82)	* -2,10 (-3,91; - 0,29)	* -1,90 (-3,18; -0,62)	* -1,91 (-2,72; -1,11)	* -1,47 (-2,66; -0,28)	* -1,46 (-2,56; -0,35)	* -1,34 (-2,20; -0,47)	-1,10 (-2,88; 0,68)	Pla

Wyniki metaanalizy PW-MA, ang. pairwise meta-analysis (prawa górna część tabeli) i metaanalizy sieciowej, (ang. network meta-analysis, NMA – lewa dolna część tabeli) przedstawiono jako szacunkową wielkość efektu dla punktu końcowego definiowanego jako zmiana miesięcznej liczby dni z migreną u pacjentów z migreną przewlekłą. Interwencje zostały przedstawione w kolejności zgodnej z efektywnością poszczególnych interwencji w zakresie zmiany miesięcznej liczby dni z migreną, a wyniki wyrażone są jako różnica średnich (ang. mean difference, MD) (95% przedziały ufności). W przypadku metaanaliz PW-MA wartość MD mniejsza niż 0 wskazywała, że leczenie określone w wierszu przyniosło większą poprawę niż leczenie określone w kolumnie. W przypadku metaanalizy sieciowej wartości MD mniejsze niż 0 wskazują, że leczenie określone w kolumnie przyniosło większą poprawę niż leczenie określone w wierszu.

Onabot – toksyna botulinowa typu A, CGRP – peptyd związany z genem kalcytoniny, CI – przedział ufności, Ep300 STAT – eptinezumab 300 mg w pojedynczej dawce, Ep100 STAT – eptinezumab 100 mg w pojedynczej dawce, Ep10 STAT – eptinezumab 10 mg w pojedynczej dawce, Ep30 STAT – eptinezumab 30 mg w pojedynczej dawce, Er140 QM – erenumab w dawce 140 mg miesięcznie, Er70 QM – erenumab w dawce 70 mg miesięcznie, ES – Wielkość efektu, F675 STAT 675 QM – fremanezumab w dawce 675 mg miesięcznie z dawką nasycającą wynoszącą 675 mg na początku badania, F675 STAT – fremanezumab 675 mg w pojedynczej dawce, F900 QM – fremanezumab w dawce 900 mg co miesiąc, G240 STAT 120 QM – galkanezumab w dawce 120 mg miesięcznie z dawką nasycającą 240 mg na początku badania, G240 STAT 240 QM – galkanezumab w dawce 240 mg miesięcznie z dawką nasycającą 240 mg na początku badania, mAB – przeciwciało monoklonalne, MD – różnica średnich, NMA – metaanaliza sieciowa, OR – iloraz szans (ang. odds ratio), Pla – placebo/kontrola, RCT – randomizowane badanie kontrolowane, SUCRA – pole powierzchni pod krzywą, Topiramát – doustne leczenie topiramatem

Tab. 16 Wyniki metaanalizy w zakresie 50% wskaźnika odpowiedzi na leczenie

F675 STAT 675 QM	0,91 (0,50; 1,65)	1,14 (0,85; 1,53)											*2,96 (2,20; 3,97)
0,99 (0,58; 1,71)	F900 QM												*2,70 (1,45; 5,00)

Eptinezumab (Vyepti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych – analiza kliniczna.

1,12 (0,84; 1,49)	1,13 (0,63; 2,04)	F675 STAT												*2,73 (1,95; 3,83)
1,30 (0,79; 2,13)	1,31 (0,66; 2,58)	1,16 (0,69; 1,94)	Er140 QM	1,06 (0,70; 1,59)										*2,28 (1,53; 3,41)
1,37 (0,83; 2,25)	1,38 (0,70; 2,72)	1,22 (0,73; 2,04)	1,05 (0,70; 1,59)	Er70 QM										*2,16 (1,45; 3,23)
1,42 (0,90; 2,26)	1,44 (0,75; 2,76)	1,27 (0,79; 2,05)	1,10 (0,64; 1,88)	1,04 (0,61; 1,78)	G240 STAT120 QM	1,01 (0,69; 1,46)								*2,08 (1,46; 2,96)
1,43 (0,90; 2,27)	1,44 (0,75; 2,77)	1,28 (0,79; 2,06)	1,10 (0,65; 1,88)	1,05 (0,61; 1,79)	1,01 (0,69; 1,46)	G240 STAT240 QM								*2,07 (1,45; 2,94)
1,52 (0,84; 2,73)	1,53 (0,72; 3,24)	1,35 (0,74; 2,48)	1,17 (0,61; 2,24)	1,11 (0,58; 2,12)	1,06 (0,57; 1,98)	1,06 (0,57; 1,97)	Ep300 STAT	1,05 (0,63; 1,75)	1,09 (0,66; 1,81)				*1,70 (1,03; 2,80)	*1,95 (1,17; 3,25)
1,60 (0,89; 2,88)	1,61 (0,76; 3,41)	1,43 (0,78; 2,61)	1,23 (0,64; 2,36)	1,17 (0,61; 2,24)	1,12 (0,60; 2,09)	1,12 (0,60; 2,08)	1,05 (0,63; 1,75)	Ep30 STAT	1,03 (0,62; 1,71)				1,61 (0,98; 2,65)	*1,85 (1,11; 3,08)
1,65 (0,92; 2,97)	1,66 (0,79; 3,52)	1,47 (0,81; 2,69)	1,27 (0,67; 2,44)	1,21 (0,63; 2,31)	1,16 (0,62; 2,16)	1,15 (0,62; 2,15)	1,09 (0,66; 1,81)	1,03 (0,62; 1,71)	Ep100 STAT				1,56 (0,95; 2,56)	*1,79 (1,08; 2,98)
*1,80 (1,18; 2,76)	1,82 (0,97; 3,41)	*1,61 (1,03; 2,51)	1,39 (0,84; 2,30)	1,32 (0,80; 2,18)	1,27 (0,79; 2,02)	1,26 (0,79; 2,01)	1,19 (0,66; 2,16)	1,13 (0,62; 2,04)	1,09 (0,60; 1,98)	Onabot	0,86 (0,39; 1,88)			*1,69 (1,22; 2,33)
*1,84 (1,11; 3,05)	1,86 (0,94; 3,68)	1,65 (0,98; 2,77)	1,42 (0,80; 2,52)	1,35 (0,76; 2,39)	1,30 (0,75; 2,22)	1,29 (0,75; 2,21)	1,22 (0,63; 2,34)	1,15 (0,60; 2,22)	1,12 (0,58; 2,14)	1,02 (0,65; 1,62)	Topira- mat			3,08 (0,33; 28,48)
*2,58 (1,44; 4,61)	*2,60 (1,23; 5,46)	*2,30 (1,27; 4,18)	*1,99 (1,05; 3,78)	1,88 (0,99; 3,58)	1,81 (0,98; 3,34)	1,80 (0,97; 3,33)	*1,70 (1,03; 2,80)	1,61 (0,98; 2,65)	1,56 (0,95; 2,56)	1,43 (0,79; 2,57)	1,40 (0,73; 2,67)	Ep10 STAT		1,15 (0,70; 1,90)
*2,96 (2,20; 3,97)	*2,98 (1,72; 5,16)	*2,64 (1,91; 3,64)	*2,28 (1,53; 3,41)	*2,16 (1,45; 3,23)	*2,08 (1,46; 2,96)	*2,07 (1,45; 2,94)	*1,95 (1,17; 3,25)	*1,85 (1,11; 3,08)	*1,79 (1,08; 2,98)	*1,64 (1,21; 2,22)	*1,60 (1,07; 2,41)	1,15 (0,69; 1,89)		Pla

Wyniki metaanalizy PW-MA, ang. pairwise meta-analysis (prawa górna część tabeli) i metaanalizy sieciowej, (ang. network meta-analysis, NMA – lewa dolna część tabeli) przedstawiono jako szacunkową wielkość efektu dla punktu końcowego zdefiniowanego jako 50% wskaźnik odpowiedzi u pacjentów z migreną przewlekłą. Interwencje zostały przedstawione w kolejności wynikającej z wielkości 50% wskaźnika odpowiedzi, a wyniki wyrażone są jako iloraz szans (OR) (95% przedziały ufności). W przypadku metaanaliz PW-MA wartość OR wyższa niż 1 wskazywała, że leczenie określone w wierszu zapewniało lepszy odsetek odpowiedzi niż leczenie określone w kolumnie. W przypadku metaanalizy sieciowej wartości OR wyższe niż 1 wskazują, że leczenie określone w kolumnie miało lepszy odsetek odpowiedzi niż określone w wierszu. Pogrubienie oraz symbol * oznaczają istotność statystyczną.

Onabot – toksyna botulinowa typu A, CGRP – peptyd związany z genem kalcytoniny, CI – przedział ufności, Ep300 STAT – eptinezumab 300 mg w pojedynczej dawce, Ep100 STAT – eptinezumab 100 mg w pojedynczej dawce, Ep10 STAT – eptinezumab 10 mg w pojedynczej dawce, Ep30 STAT – eptinezumab 30 mg w pojedynczej dawce, Er140 QM – erenumab w dawce 140 mg miesięcznie, Er70 QM – erenumab w dawce 70 mg miesięcznie, ES – Wielkość efektu, F675 STAT 675 QM – fremanezumab w dawce 675 mg miesięcznie z dawką nasycającą wynoszącą 675 mg na początku badania, F675 STAT – fremanezumab 675 mg w pojedynczej dawce, F900 QM – fremanezumab w dawce 900 mg co miesiąc, G240 STAT 120 QM – galkanezumab w dawce 120 mg miesięcznie z dawką nasycającą 240 mg na początku badania, G240 STAT 240 QM – galkanezumab w dawce 240 mg miesięcznie z dawką nasycającą 240 mg na początku badania, mAb – przeciwciało monoklonalne, MD – różnica średnich, NMA – metaanaliza sieciowa, OR – iloraz szans (ang. odds ratio), Pla – placebo/kontrola, RCT – randomizowane badanie kontrolowane, SUCRA – pole powierzchni pod krzywą, Topiramate – doustne leczenie topiramatem

Aleksovská 2023

Podstawowym celem opracowania wtórnego Aleksovská 2023 było przeprowadzenie systematycznego przeglądu literatury na temat randomizowanych badań dotyczących eptinezumabu, erenumabu, fremanezumabu i galkanezumabu - profilaktycznych leków skierowanych dla pacjentów z migreną przewlekłą i epizodyczną. W przypadku wyników dychotomicznych zastosowaliśmy współczynnik ryzyka, a w przypadku wyników ciągłych wykorzystano średnią różnicę w celu porównania i podsumowania dowodów między grupami. Dane naukowe z różnych badań, dla każdego wyniku, z wyjątkiem poważnych zdarzeń niepożądanych, oceniano przy użyciu tabel dowodów GRADE. Dodatkowo, poważne działania niepożądane podano w tabelach charakterystyki badań.

Analiza randomizowanych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP lub receptorowi CGRP, wykazuje wyższość nad placebo i dobry profil bezpieczeństwa. Szczegóły dotyczące badań wtórnych przedstawiono w Tab. 17 oraz Tab. 18.

Tab. 17 Podsumowanie wyników badań przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na szlak CGRP w profilaktyce przewlekłej migreny: Dni z migreną w miesiącu (Aleksovská 2023)

Liczba i rodzaj badań	Liczba pacjentów		Efekt (95%CI)	Jakość dowodów naukowych
	Interwencja (N)	Placebo (N)		
Eptinezumab 100 mg				
2 badania RCT	474	482	MD=0,36 (0,49; 0,24)	Niska
Eptinezumab 300 mg				
2 badania RCT	350	366	MD=0,48 (0,33; 0,62)	Niska
Fremanezumab (225 mg - dawka miesięczna)				
2 badania RCT	562	561	SMD= 0,44 (0,32; 0,56)	Niska
Fremanezumab (675 mg - dawka kwartalna)				
2 badania RCT	564	561	SMD 0,36 (0,2; 0,52)	Niska

MD - średnia różnica ang. *mean difference*; SMD - standaryzowana średnia różnica ang. *Standardized Mean Differences*

Tab. 18 Podsumowanie wyników badań przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na szlak CGRP w profilaktyce przewlekłej migreny: średnia zmiana w dniach z migrenowym bólem głowy (Aleksovská 2023)

Liczba i rodzaj badań	Liczba pacjentów		Efekt (95%CI)	Jakość dowodów naukowych
	Interwencja (N)	Placebo (N)		
Erenumab 70 mg (follow-up 12 tygodni)				
1 badanie RCT	188	281	SMD=2,5 (1,4; 3,5)	Niska
Erenumab 140 mg (follow-up 12 tygodni)				
1 badanie RCT	187	281	SMD=2,5 (1,4; 3,5)	Niska
Erenumab 70 mg (follow-up 24 tygodnie)				
1 badanie RCT	52	50	SMD=1,57 (0,24; 3,38)	Niska

SMD - standaryzowana średnia różnica ang. *Standardized Mean Differences*

Gottschalk 2022

W przeglądzie wtórnym Gottschalk 2022 dokonano syntezy dostępnych dowodów na temat częstości i czasu wczesnego rozpoczęcia profilaktyki migreny. W tym opartym na dowodach przeglądzie zakresu zidentyfikowano wszystkie dostępne dowody z badań klinicznych dotyczące wczesnego rozpoczęcia zapobiegania migrenie, w oparciu o hipotezę „Pacjenci z migreną (epizodyczną lub przewlekłą) zgłaszają dodatkowe korzyści w przypadku otrzymania zatwierdzonego leczenia zapobiegawczego migreny, które wykazuje wczesny początek zapobiegania migrenie”.

Do ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności należało:

- Zmniejszenie liczby dni z migreną w tygodniu,
- Zmniejszenie średniej tygodniowej liczba dni bólu głowy,
- Zmniejszenie prawdopodobieństwa ataku migreny.

Wyniki analizy literatury opartej na dowodach sugerują, że istnieją klinicznie i statystycznie istotne dowody potwierdzające hipotezę, iż pacjenci cierpiący na migrenę mogą czerpać korzyści z wczesnego wprowadzenia profilaktyki za pomocą obecnie zatwierdzonych mAb anti-CGRP. Spójność dowodów dotyczących nowoczesnych terapii stosowanych w profilaktyce migreny, jak również ogólnie wysoki poziom dowodów w publikacjach z badań klinicznych, sugerują, że migreny można zapobiegać u pacjentów z pewnym stopniem pewności, a to może być osiągnięte w realistycznych ramach czasowych, uwzględniając obawy pacjentów dotyczące rozpoczęcia zapobiegania przyszłym atakom migreny. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w Tab. 19.

Tab. 19 Badania dotyczące terapii zapobiegających migrenie, wykazujące wczesny początek efektu zapobiegawczego: punkty końcowe skuteczności klinicznej pacjentów z migreną przewlekłą (Gottschalk 2022)

Badanie	Rodzaj badania	Populacja (N)	Dawka	Efekt	Jakość dowodów naukowych (w skali GRADE)
Erenumab					
NCT02456740 (STRIVE) Oraz NCT0206641521	Analiza post hoc dwóch badań RCT fazy II i III	Dorośli z migreną epizodyczną (N=955) i migreną przewlekłą (N=667)	70 mg lub 140 mg co miesiąc	Nominalnie istotne zmniejszenie liczby dni z migreną w tygodniu w porównaniu z placebo dla obu dawek w 1. tygodniu i utrzymujące się do 4. tygodnia <u>Tydzień 1</u> Placebo: -0,5 (-0,8, -0,3) Erenumab 70 mg: -0,9 (-1,2, -0,7); p = 0,047 Erenumab 140 mg: -0,8 (-1,1, -0,5); p = 0,18 <u>Tydzień 4</u> Placebo: -0,8 (-1,0, -0,6) Erenumab 70 mg: -1,5 (-1,7, -1,2); p < 0,001 Erenumab 140 mg: -1,4 (-1,6, -1,1); p = 0,002	Wysoka
Fremanezumab					
NCT02621931 (HALO CM)	RCT III fazy	Dorośli z migreną przewlekłą (N=1130)	Co miesiąc (675 mg, następnie 225 mg w 2. i 3. miesiącu) lub co kwartał (675 mg w 1. miesiącu, a następnie wstrzyknięcia placebo w 2. i 3. miesiącu)	Zmniejszona średnia tygodniowa liczba dni bólu głowy w 1. tygodniu w porównaniu z placebo (-1,1 w porównaniu z -0,5; p < 0,0001) (model z efektem mieszanym dla powtarzanych pomiarów). Więcej pacjentów zgłosiło brak bólu głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu do następnego dnia po pierwszym wstrzyknięciu (fremanezumab, 69%; placebo, 61%; p = 0,0036) (analiza post hoc)	Wysoka
NCT02021773	RCT II fazy (analiza post hoc)	Dorośli z migreną przewlekłą (N=261)	900 mg (225 mg miesięcznie x 4) lub 675/225 (675 w 1. miesiącu,	900 mg: skrócenie średniego czasu trwania bólu głowy od wartości początkowej do dnia 3 (-3,08 w porównaniu z +0,36 w przypadku placebo, p = 0,0331) 675/225: skrócenie średniego czasu trwania	Umiarkowana

Eptinezumab (Vyepti®) w II kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych – analiza kliniczna.

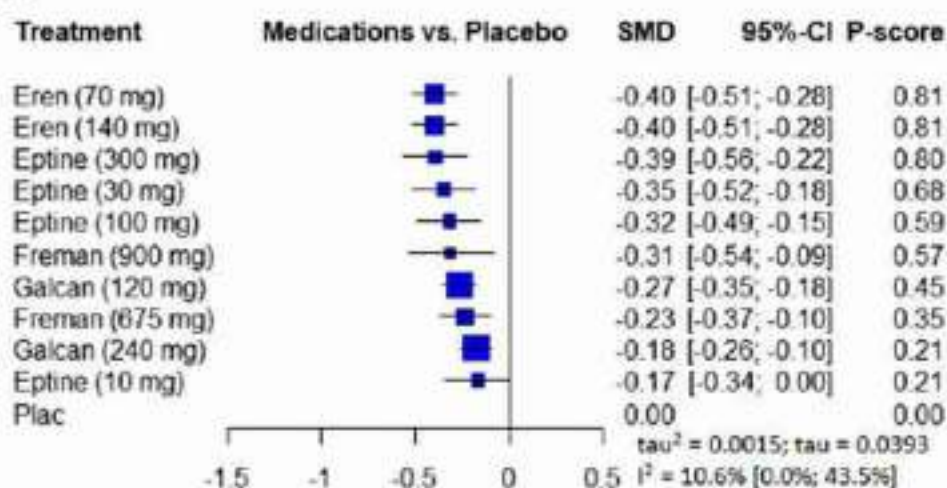
			następnie 225/miesiąc × 3)	bólu głowy od wartości początkowej do dnia 7 (-7,28 w porównaniu z -1,59, p = 0,0486)	
Eptinezumab					
NCT02275177	RCT II fazy (ana- liza post hoc)	Dorośli z migreną przewlekłą (N=616)	10, 30, 100 lub 300 mg	Eptinezumab w dawkach 100 i 300 mg zmniejszał prawdopodobieństwo napadu migreny w ciągu 24 godzin po wlewie w porównaniu do wartości wyjściowych bardziej niż placebo Atak migreny w dniu 1: Eptinezumab 100 mg, 29,3%; eptinezumab 300 mg, 26,3%; placebo, 48,7% w porównaniu z występowaniem migreny w dowolnym dniu podczas 28-dniowego okresu przesiewowego: Eptinezumab 100 mg, 60,4%; eptinezumab 300 mg, 59,1%; placebo, 58,7%	Umiarkowana
NCT02974153 (PROMISE-2)	RCT III fazy	Dorośli z migreną przewlekłą (N- 1072)	100 mg lub 300 mg	Eptinezumab w dawkach 100 i 300 mg zmniejszał prawdopodobieństwo ataku migreny w ciągu 24 godzin po wlewie o 50% w porównaniu z wartością wyjściową i znacznie bardziej niż placebo Ogólna wyjściowa częstość występowania: 58%; Częstość występowania w dniu 1: Eptinezumab 100 mg, 28,6%; eptinezumab 300 mg, 27,8%; placebo, 42,3% (oba p < 0,001 w porównaniu z placebo)	Wysoka

Masoud 2021

Celem przeglądu wtórnego Masoud 2021 była ocena skuteczności różnych blokerów receptora peptydu związanego z genem kalcytoniny jako potencjalne podejście farmakologiczne u pacjentów z migreną przewlekłą i epizodyczną oraz porównanie z placebo, stosując podejście przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej. Ocenianym punktem końcowym była redukcja liczby dni z migrenowym bólem głowy.

Analiza sieci wszystkich pacjentów wykazała, że po dwunastu tygodniach leczenia najskuteczniejszym lekiem był Erenumab w dawce 70 mg (SMD = -0,40, 95% CI [-0,51; -0,28]) w porównaniu z placebo. Kolejność rankingowa innych leków od najwyższej do najniższej skuteczności była następująca: Erenumab 140 mg (SMD = -0,40, 95% CI [-0,51; -0,28]), Eptinezumab 300 mg (SMD = -0,39, 95% CI [-0,56; -0,22]), Eptinezumab 30 mg (SMD = -0,35, 95% CI [-0,52; -0,18]), Eptinezumab 100 mg (SMD = -0,32, 95% CI [-0,49; -0,15]), Eptinezumab 100 mg (SMD = -0,32, 95% CI [-0,49; -0,15]), Fremanezumab 900 mg (SMD = -0,31, 95% CI [-0,54; -0,09]), Galkanezumab 120 mg (SMD = -0,27, 95% CI [-0,35; -0,18]), Fremanezumab 675 mg (SMD = -0,23, 95% CI [-0,37; -0,1]), galkanezumab 240 mg (SMD = -0,18, 95% CI [-0,26; -0,1]) i Eptinezumab 10 mg (SMD = -0,17, 95% CI [-0,34; 0,00]). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Ryc. 1).

Ryc. 1 Analiza sieciowa leczenia pacjentów z migreną przewlekłą, wraz z lekami i dawkami (Masoud 2021)



Morgan 2021

Celem przeglądu wtórnego Morgan 2021 była analiza badań klinicznych nowo zatwierdzonego leku eptinezumabu w celu oceny jego skuteczności, bezpieczeństwa i zastosowania w aktualnej praktyce klinicznej w celu profilaktycznego leczenia migreny.

W przeglądzie wtórnym analizowano dane dotyczące pacjentów z migreną przewlekłą z badań PROMISE-2 oraz PREVAIL.

W badaniu PROMISE-2 pierwszym punktem końcowym skuteczności była zmiana MMD w stosunku do wartości wyjściowych w tygodniach 1-12,18. MMD wynosiło średnio 16,1 dnia w okresie wyjściowym. Średnia liczba MMD zmniejszyła się o 7,7 dnia w grupie 100 mg ($p < 0,0001$) i 8,2 dnia w grupie 300 mg ($p < 0,0001$) w porównaniu ze zmniejszeniem o 5,6 dnia w grupie placebo. Więcej pacjentów w grupie 100 mg (26,7%, $p = 0,0001$, NNT = 9) i grupie 300 mg (33,1%, $p < 0,0001$, NNT = 6) doświadczyło co najmniej 75% zmniejszenie częstości migreny pomiędzy 1. a 12. tygodniem w porównaniu z placebo (15,0%). W badaniu stwierdzono również, że grupa 100 mg (-3,3 dnia, $p < 0,0001$) i grupa 300 mg (-3,5 dnia, $p < 0,001$) skróciły liczbę dni przyjmowania ostrego leczenia w porównaniu z placebo.

U 47,4% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno TEAE, u 122 pacjentów (11,4%) wystąpiło TEAE związane z badanym lekiem. Do najczęstszych TEAE związanych z badanym lekiem obejmowało zmęczenie (1,8% eptinezumab vs <1% placebo) i nudności (1,6% w porównaniu z <1%). Podczas gdy 10 uczestników (<1%) doświadczyło: poważnego TEAE, ustalono, że tylko jeden ma związek z badanym lekiem. W sumie sześciu pacjentom odstawiono badany lek ze względu na nadwrażliwość, która miała charakter łagodny do umiarkowanego i ustąpiła w ciągu 48 godzin. Nie stwierdzono, aby ani przeciwciała przeciwko eptinezumabowi, ani obecność przeciwciał neutralizujących wpływały na skuteczność lub bezpieczeństwo eptinezumabu.

W badaniu PREVAIL odsetek osób wycofanych z badania z powodu działań niepożądanych wyniósł 6,8% (ośmiu pacjentów), przy czym u trzech pacjentów wystąpiła nadwrażliwość. Tylko u 18 pacjentów (14,1%) wystąpiło TEAE związane z badanym lekiem, przy czym w tej grupie najczęściej występowała nadwrażliwość (pięciu pacjentów, 3,9%). Spośród pięciu poważnych TEAE tylko jeden uznano za związany z badanym lekiem i była to reakcja anafilaktyczna 2. stopnia z obrzękiem dolnej wargi, pokrzywką na nogach i swędzeniem skóry głowy występująca po piątej dawce. W trakcie badania u dwudziestu trzech pacjentów (18%) wytworzyły się przeciwciała przeciwko eptinezumabowi.

Fawsitt 2023

Celem przeglądu wtórnego Fawitt 2023 było porównanie metod profilaktycznego leczenia migreny. Na potrzeby tej analizy porównania ograniczono do przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP w oparciu o ich podobne mechanizmy działania i właściwości farmakologiczne, dane z przeglądu pochodzą z opublikowanych raportów z badań fazy II i III dotyczących przewlekłej migreny.

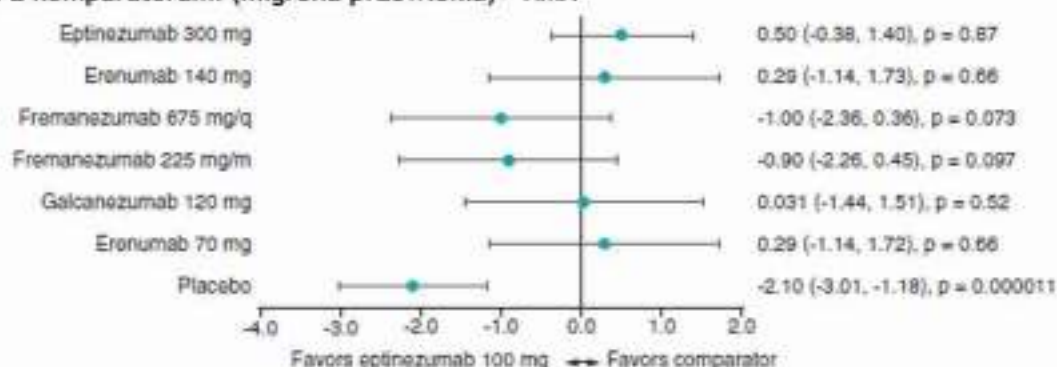
W przeglądzie wtórnym wykonano porównania pośrednie metodą NMA (metaanaliza sieciowa z wykorzystaniem modelu efektów stałych, ang. *network meta-analysis*), NMR (metaregresja sieciowa z wykorzystaniem modelu efektów stałych, ang. *network metaregression*) oraz STC (model efektów stałych, do symulacji porównania leków, ang. *simulated treatment comparison*) w zakresie średniej różnicy zmian w stosunku do wartości wyjściowych w miesięcznej liczby dni z migreną.

Wyniki NMA faworyzowały eptinezumab 300 mg nad fremanezumabem (stosowanym miesięcznie lub kwartalnie) w przypadku przewlekłej migreny. W większości pozostałych przypadków nie zaobserwowano istotnych różnic między eptinezumabem a porównywanymi lekami (Ryc. 2, Ryc. 3).

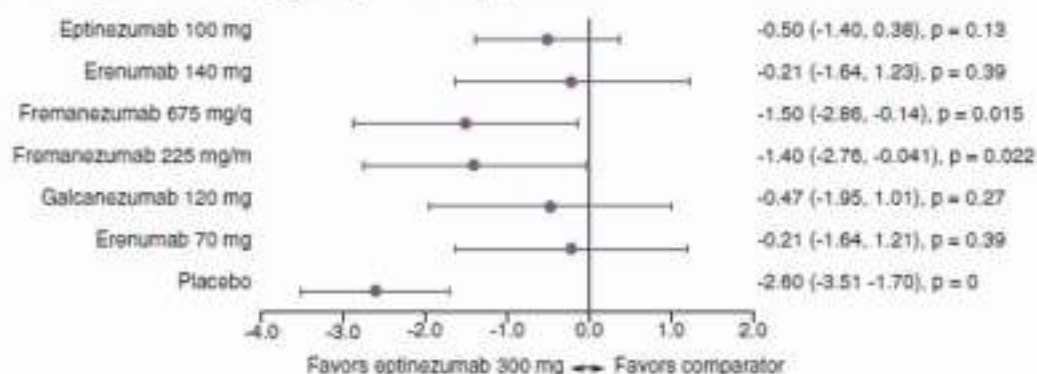
W analizie NMR w przypadku przewlekłej migreny, eptinezumab 300 mg był bardziej korzystny niż wszystkie porównywane leczenie, eptinezumab w dawce 100 mg był nieznacznie korzystniejszy w porównaniu z fremanezumabem (kwartalnie) (Ryc. 4, Ryc. 5).

Porównania STC w przypadku przewlekłej migreny faworyzowały eptinezumab (100 mg lub 300 mg), z zakresem efektów między leczeniami wahającym się od -2,01 dni z migreną (eptinezumab 100 mg, 95% CI [-3,04, -0,98], $p = 0,00013$) do -4,47 dni z migreną (eptinezumab 300 mg, 95% CI [-5,59, -3,35], $p < 0,0001$) (Ryc. 6, Ryc. 7).

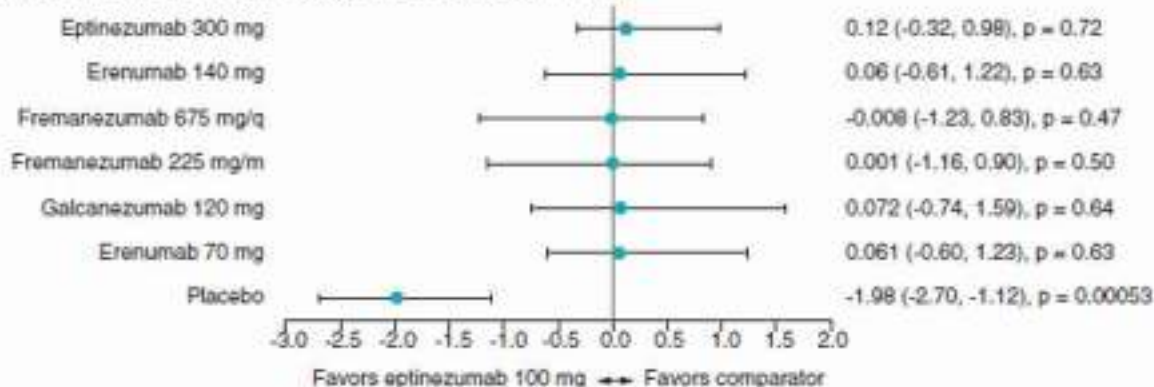
Ryc. 2 Wykres forest plot przedstawiający średnią różnicę zmian w stosunku do wartości wyjściowych w miesięcznych dniach z migreną (tygodnie 1-12) eptinezumabu w dawce 100 mg w porównaniu z komparatorami (migrena przewlekła) - NMA



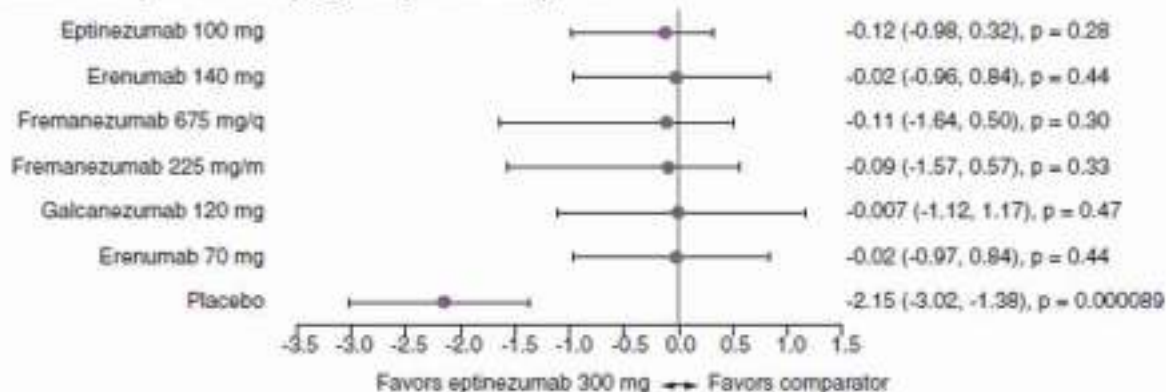
Ryc. 3 Wykres forest plot przedstawiający średnią różnicę zmian w stosunku do wartości wyjściowych w miesięcznych dniach z migreną (tygodnie 1-12) eptinezumabu w dawce 300 mg w porównaniu z komparatorami (migrena przewlekła) - NMA



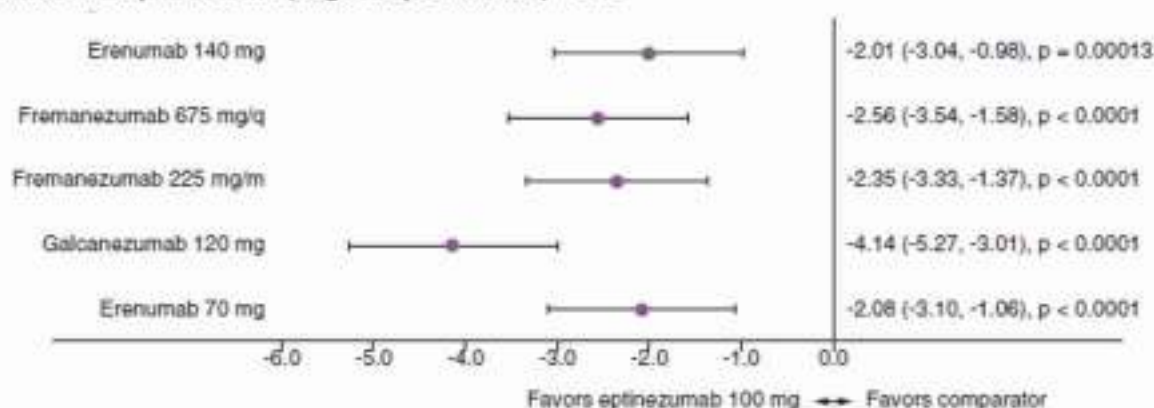
Ryc. 4 Wykres forest plot przedstawiający średnią różnicę zmian w stosunku do wartości wyjściowych w miesięcznych dniach z migreną (tygodnie 1-12) eptinezumabu w dawce 100 mg w porównaniu z komparatorami (migrena przewlekła) - NMR



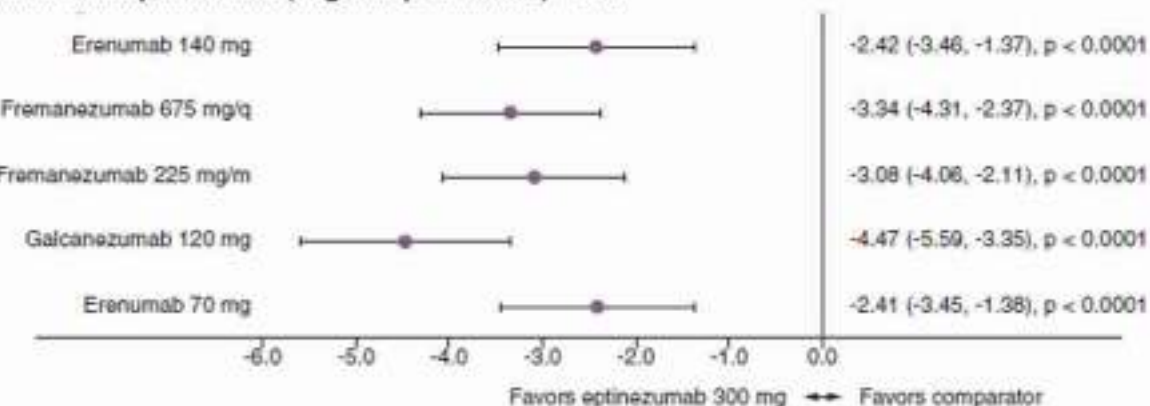
Ryc. 5 Wykres forest plot przedstawiający średnią różnicę zmian w stosunku do wartości wyjściowych w miesięcznych dniach z migreną (tygodnie 1-12) eptinezumabu w dawce 300 mg w porównaniu z komparatorami (migrena przewlekła) - NMR



Ryc. 6 Wykres forest plot przedstawiający średnią różnicę zmian w stosunku do wartości wyjściowych w miesięcznych dniach z migreną (tygodnie 1-12) eptinezumabu w dawce 100 mg w porównaniu z komparatorami (migrena przewlekła) - STC



Ryc. 7 Wykres forest plot przedstawiający średnią różnicę zmian w stosunku do wartości wyjściowych w miesięcznych dniach z migreną (tygodnie 1-12) eptinezumabu w dawce 300 mg w porównaniu z komparatorami (migrena przewlekła) - STC



Haridas 2024

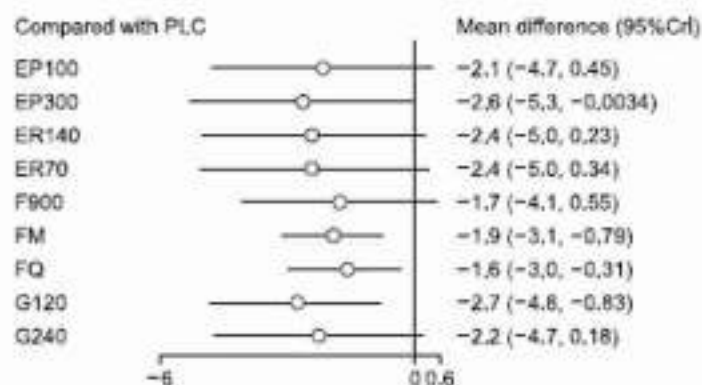
Celem przeglądu wtórnego Haridas 2024 było ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych przeciwciał monoklonalnych (anti-CGRP mAbs) w profilaktyce migreny przewlekłej. Przegląd objął analizę takich leków jak galcanezumab, eptinezumab, fremanezumab i erenumab.

Największą skuteczność w redukcji liczby dni migrenowych wykazał galcanezumab w dawce 120 mg (średnia różnica -2,7 dni), a tuż za nim uplasował się eptinezumab w dawce 300 mg (średnia różnica -2,6 dni). Fremanezumab w schemacie miesięcznym również był skuteczny, choć w nieco mniejszym stopniu (średnia różnica -1,9 dni). W przypadku odpowiedzi na leczenie, mierzonej jako >50% redukcja liczby dni migrenowych, najlepiej wypadł fremanezumab podawany w schemacie kwartalnym i miesięcznym (obie opcje osiągnęły wskaźnik odpowiedzi OR 2,9).

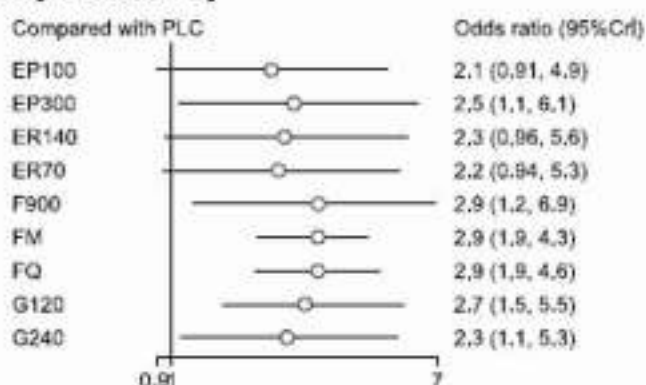
Pod względem bezpieczeństwa wyróżniał się eptinezumab, który wykazywał mniej działań niepożądanych w porównaniu z innymi przeciwciałami monoklonalnymi oraz placebo (OR 0,88). Szczególnie korzystny profil bezpieczeństwa i skuteczności zaobserwowano przy dawce 100 mg tego leku.

Autorzy przeglądu opisują, iż w oparciu o analizę SUCRA (ang. *Surface under the cumulative ranking curve*), galcanezumab osiągnął najwyższą skuteczność w redukcji dni migrenowych, a fremanezumab był liderem pod względem odsetka odpowiedzi na leczenie. Eptinezumab, dzięki korzystnemu stosunkowi skuteczności do bezpieczeństwa, stanowi obiecującą opcję terapeutyczną w profilaktyce migreny przewlekłej, szczególnie w dawce 100 mg.

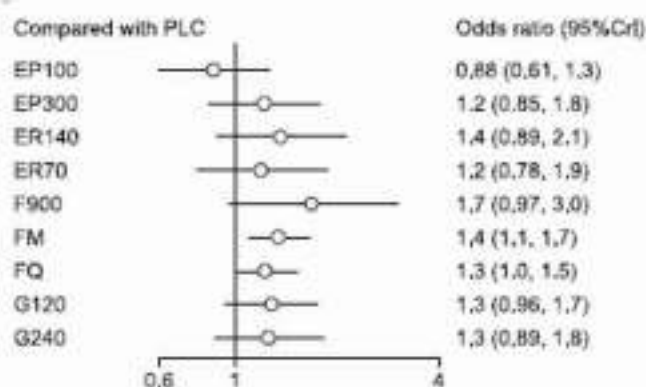
Ryc. 8 Średnia różnica (95% CI) w średniej liczbie dni migrenowych dla różnych metod farmakoterapii w porównaniu z placebo [Haridas 2024]*



Ryc. 9 Iloraz szans (95%CI) wskaźnika odpowiedzi na leczenie dla różnych metod farmakoterapii w porównaniu z placebo [Haridas 2024]*



Ryc. 10 Iloraz szans (95%CrI) wskaźnika występowania działań niepożądanych dla różnych schematów leczenia w porównaniu z placebo [Haridas 2024]*



*skrót: EP100 - eptinezumab 100 mg.; EP300 - eptinezumab 300 mg.; ER140 - erenumab 140 mg.; ER70 - erenumab 70 mg.; FM - fremanezumab (miesięczny); FQ - fremanezumab (kwartalny); F900 - fremanezumab 900 mg.; PLC - placebo; G120 - galcanezumab 120 mg.; G240 - galcanezumab 240 mg

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

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

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

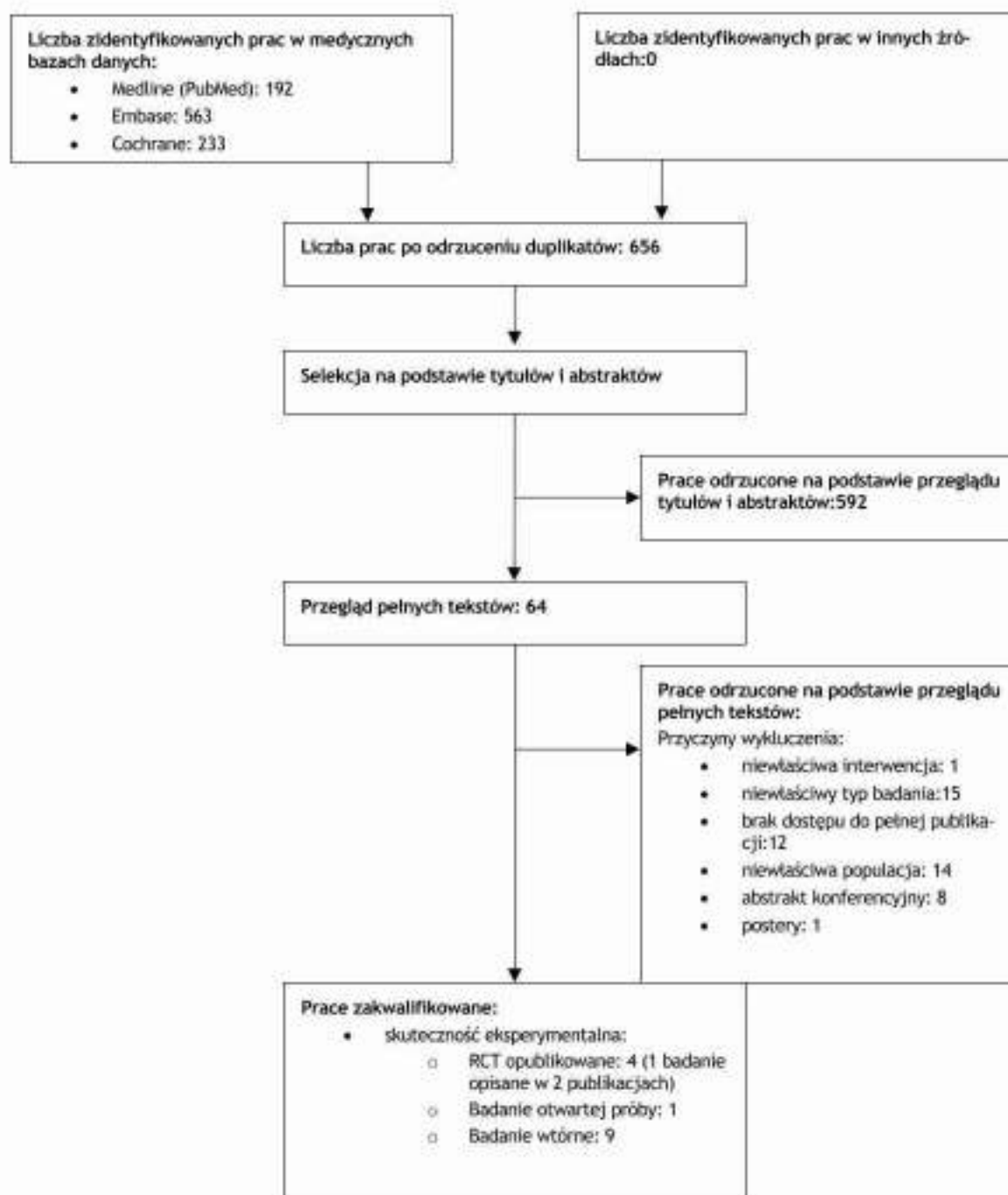
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 11.

Do dnia 25.01.2024 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 4 badania dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania eptinezumabu w profilaktyce migreny przewlekłej:

- 1 randomizowane badanie kliniczne II fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem pacjentów z migreną przewlekłą: NCT02275117 (Dodick 2019),
- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem pacjentów z migreną przewlekłą: PROMISE-2 (Lipton 2020),
- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem pacjentów z migreną przewlekłą u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie zapobiegawcze okazało się nieskuteczne: DELIVER (Ashina 2022- badanie główne, Ashina 2023- wyniki podgrup),
- 1 badanie *open-label* III fazy dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem pacjentów z migreną przewlekłą: PREVAIL (Kudrow 2021).

Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.6, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.7.

Ryc. 11. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA).



4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa eptinezumabu (Vyepti®) w profilaktyce leczenia migreny przewlekłej włączono 3 randomizowane badania kliniczne: NCT02275117 (Dodick 2019), PROMISE-2 (Lipton 2020), DELIVER (Ashina 2023) oraz jedno badanie otwartej próby PREVAIL (Kudrow 2021).

Badanie NCT02275117, PROMISE-2 oraz DELIVER było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym, w którym oceniano leczenie eptinezumabem, w dawce 10mg, 30mg, 100mg lub 300mg (w badaniu DELIVER wyłącznie dawki 100mg oraz 300mg), w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo (w niniejszej analizie skupiono się na grupach pacjentów przyjmujących dawkę 100mg lub 300 mg, zgodnie ze wskazaniem ChPL). Badanie PREVAIL było badaniem otwartej próby III fazy, w którym oceniano bezpieczeństwo długoterminowe leczenia eptinezumabem. Populację badań stanowili dorośli pacjenci z migreną przewlekłą. Badanie NCT02275117 przeprowadzono w 92 ośrodkach w USA, Australii, Nowej Zelandii oraz Gruzji, badanie PROMISE-2 również było badaniem wieloośrodkowym (128 ośrodków) w krajach europejskich oraz amerykańskiej północnej, a badanie PREVAIL było badaniem wieloośrodkowym (20 ośrodków) prowadzonym wyłącznie w USA.

W ramach badania NCT02275117 pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 5:1) do grupy otrzymującej eptinezumab podawany jednorazowo dożylnie w dawce 10mg (n=130), 30mg (n=122), 100mg (n=122) lub 300 (n=121) mg, albo do grupy otrzymującej placebo dożylnie (n=121). W badaniu PROMISE-2 pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech grup - otrzymujących eptinezumab podawany jednorazowo dożylnie w dawce 100mg (n=356), w dawce 300mg (n=350) lub placebo podawane dożylnie (n=366). W badaniu DELIVER pacjenci byli losowo przydzieleni (stosunek 1:1:1) do grupy otrzymującej eptinezumab w dawce 100mg lub 300 mg (odpowiednio n=299 oraz n=293) lub do grupy otrzymującej placebo (n=298). W badaniu PREVAIL była wyłącznie jedna grupa pacjentów, w której wszyscy otrzymywali eptinezumab podawany dożylnie w dawce 300mg co 12 tygodni (n=128), maksymalnie 8 dawek leku.

Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania NCT02275117, PROMISE-2, DELIVER oraz PREVAIL wynosił odpowiednio 4,55%; 2,15%, 2,91% oraz 13,92%. Czas obserwacji wynosił odpowiednio 12 tygodni, 12 tygodni, 23 tygodnie oraz 104 tygodni.

W Tab. 20 oraz Tab. 21 przedstawiono charakterystykę badań NCT02275117, PROMISE-2, DELIVER oraz PREVAIL.

Tab. 20. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa eptinezumabu w profilaktyce leczenia migreny przewlekłej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
NCT02275117 (Dodick 2019)	wieloośrodkowe, 92 ośrodki w USA, Australii, Nowej Zelandii i Gruzji)	616	12 tygodni	Dorośli mężczyźni i kobiety z rozpoznaniem migreny zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Bólu Głowy (ICHD-3b), w tym migrenę potwierdzoną w wieku ≤ 35 lat i historię migreny przewlekłej trwającej ≥ 1 rok*	Eptinezumab podawany jednorazowo dożylnie w dawce 10mg, 30mg, 100mg lub 300mg	placebo podawane dożylnie	4,55%	RCT II fazy
PROMISE-2 (Lipton 2020)	wieloośrodkowe, 128 ośrodków w 13 krajach (USA, Ukraina, Rosja, Wielka Brytania, Gruzja, Węgry, Włochy, Słowacja, Niemcy, Czechy, Dania i Belgia)	1072	12 tygodni	Dorośli mężczyźni i kobiety w wieku 18-65 lat z rozpoznaniem migreny w wieku ≤ 50 lat z przewlekłą migreną przez okres ≥ 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym	eptinezumab podawany jednorazowo dożylnie w dawce 100mg lub 300mg	placebo podawane dożylnie	2,15%	RCT III fazy

Eptinezumab (Vyepti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych – analiza kliniczna.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
DELIVER (Ashina 2022, 2023)	wieloośrodkowe, 96 ośrodków w USA i Europie (w tym w Polsce)	892	24 tygodnie	dorośli z migreną przewlekłą lub epizodyczną	eptinezumab w dawce 100mg lub 300mg	placebo podawane w formie dożylniej (0,9% roztwór solny)	2,91%	RCT III fazy
Kudrow 2021 (PREVAIL)	wieloośrodkowe, 20 ośrodków w USA	128	106 tygodni	dorośli mężczyźni i kobiety w wieku 18-65 lat z rozpoznaniem migreny według Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Bólu Głowy (ICHD-3b) z rozpoznaniem przed 50 r.ż. Oraz cierpiący na migrenę przewlekłą w wywiadzie przez ≥12 miesięcy przed badaniem przesiewowym	eptinezumab podawany dożylnie w dawce 300mg co 12 tygodni, do 8 dawek	brak	13,92%	OL (open-label)

Tab. 21. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa eptinezumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
NCT02275117 (Dodick 2019)	IIA	opisane	opisane	superiority	RCT II fazy	Alder BioPharmaceuticals

Eptinezumab (Vyepti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych – analiza kliniczna.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
PROMISE-2 (Lipton 2020)	IIA	opisane	opisane	superiority	RCT III fazy	H Lundbeck
DELIVER (Ashina 2022, 2023)	IIA	opisane	opisane	superiority	RCT III fazy	H Lundbeck

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

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

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

Badanie NCT02275117 było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną. Randomizacja odbyła się w stosunku 1:1:1:1, zastosowano warstwową, permutowaną randomizację blokową, z przypisaniem leczenia uzyskanym z interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowych. Randomizację stratyfikowano według wyjściowej liczby dni migrenowych (<20 vs. ≥20) i stanu bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków (tak vs. nie). Lek i placebo podawane były w jednakowej postaci. Brak danych dotyczących zaślepienia badaczy, pacjentów oraz oceny efektów.

Badanie PROMISE-2 było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną. Randomizacja odbyła się w stosunku 1:1:1. Randomizację stratyfikowano na podstawie liczby dni z migreną odnotowanych w okresie przesiewowym (≤17 vs. ≥17dni) i stosowania leków zapobiegawczych w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym (stosowanie lub niestosowanie). Lek i placebo podawane były w jednakowej postaci.

Badanie DELIVER było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną, w którym randomizacja odbyła się w stosunku 1:1:1. Stratyfikacja uwzględniała miesięczną liczbę dni z bólem głowy na początku badania (≤14 miesięcznych dni z bólem głowy lub >14 miesięcznych dni z bólem głowy) oraz kraj pochodzenia pacjentów. Lek i placebo podawano w jednakowej postaci.

Badania PREVAIL ze względu na brak randomizacji nie można było ocenić wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego.

Zarówno w przypadku badania NCT02275117 jak i PROMISE-2 nie odnaleziono protokołu badania (pomimo informacji w publikacji o istnieniu go).

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie przedstawiono odpowiednio w Tab. 22 oraz w Tab. 23.

Tab. 22. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
NCT02275117	Randomizacja w stosunku 1:1:1	Zastosowano warstwową, permutowaną randomizację blokową, z przypisaniem leczenia uzyskanym z interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowych. Randomizację stratyfikowano według wyjściowej liczby dni migrenowych (<20 vs. ≥20) i stanu bólu głowy spowodowanego nadużyciem leków (tak vs. nie)	bd	bd	Do każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania, nie podano powodów nieukończenia badania	Nie podano wyników dla wszystkich raportowanych punktów końcowych	brak protokołu (pomimo informacji w publikacji, że takowy istnieje)
PROMISE-2	Randomizacja w stosunku 1:1:1	Randomizację stratyfikowano na podstawie liczby dni z migreną odnotowanych w okresie przesiewowym (≤17 vs. ≥17dni) i stosowania leków zapobiegawczych w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym (stosowanie lub niestosowanie)	bd	bd	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Nie podano wyników dla wszystkich raportowanych punktów końcowych	brak protokołu

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
DELIVER	Randomizacja 1:1:1	Randomizacja za pośrednictwem scentralizowanego systemu randomizacji do grup. Randomizację stratyfikowano według miesięcznych dni z bólem głowy na początku badania (≤ 14 miesięcznych dni z bólem głowy lub > 14 miesięcznych dni z bólem głowy) i według kraju	Badany lek został odebrany i przygotowany przez niezamaskowany personel, który nie miał żadnych obowiązków związanych z opieką nad pacjentem i nie przeprowadził oceny klinicznej ani oceny bezpieczeństwa. Do każdego ośrodka przydzielono dedykowanego, niezamaskowanego pracownika zajmującego się badaniami klinicznymi w celu przeglądu i uzgodnienia badanego leku.	Personel badawczy pozostawał zamaskowany wobec badanego leku, jeśli pełnił którąkolwiek z następujących ról: podawał badany lek; ocenił pacjenta; zebrane dane kliniczne, dotyczące bezpieczeństwa lub skuteczności; lub podejmował decyzje dotyczące opieki nad pacjentem. Personelowi tym nie pozwolono wykonywać żadnych czynności związanych z przyjmowaniem, inwentaryzacją, przygotowaniem, wydawaniem leków do badania ani ogólną odpowiedzialnością i nie mieli dostępu do żadnych danych ani dokumentacji dotyczących demaskowania. Do udziału w badaniu wybrano wyłącznie ośrodki, które były w stanie	Do każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania, nie podano powodów nieukończenia badania	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych	

Eptinezumab (Vyepti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych – analiza kliniczna.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
				prawidłowo obchodzić się z badanym lekiem.			
PREVAIL							

Tab. 23. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
NCT02275117	niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie
PROMISE-2	niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie
DELIVER	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Poniżej zestawiono szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu NCT02275117, PROMISE-2, DELIVER oraz PREVAIL (Tab. 24).

Do badań NCT02275117, PROMISE-2, DELIVER oraz PREVAIL włączano dorosłych pacjentów z rozpoznaną migreną oraz historią migreny przewlekłej trwającej 12 miesięcy lub dłużej. Dodatkowo do badania NCT02275117 oraz PROMISE-2 włączano pacjentów, którzy w 28-dniowym okresie przesiewowym mieli ≥ 15 dni z bólem głowy, z czego ≥ 8 dni uznano za dni z migreną.

Pacjenci włączeni do badań w niniejszej analizie nie mogli mieć zakłócających ani klinicznie istotnych zespołów bólowych oraz niekontrolowanych i nieleczonych schorzeń psychicznych. Ponadto nie włączano pacjentów z historią lub rozpoznaniem migreny powiklanej, przewlekłego napięciowego bólu głowy, hipnicznego bólu głowy, klastrowego bólu głowy, hemikranii ciągłej, nowego codziennego uporczywego bólu głowy lub innych rodzajów migreny oraz wcześniej leczonych przeciwciałami monoklonalnymi (w ciągu 6 miesięcy od badania przesiewowego a także pacjentów, którzy stosowali zastrzyki z toksyny botulinowej w twarz, szyję lub głowę na 4 miesiące przed badaniem przesiewowym (w celach medycznych lub kosmetycznych).

Pacjenci, którzy byli włączani do badań nie mogli stosować wcześniejszego leczenia przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko szlakowi CGRP ani toksyną botulinową typu A (wyjątek stanowili pacjenci z migreną przewlekłą w badaniu DELIVER).

Tab. 24. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
NCT02275117	<ul style="list-style-type: none"> dorośli w wieku 18-65 lat; rozpoznanie migreny w wieku ≤ 35 lat z historią migreny przewlekłej trwającej ≥ 1 rok; w 28-dniowym okresie przesiewowym pacjent musi mieć ≥ 15 dni z bólem głowy, z czego ≥ 8 dni uznano za dni z migreną i co najmniej 5 ataków migreny zarejestrowanych w eDzienniku; eDziennik dotyczący bólu głowy wypełniano co najmniej 22 z 28 dni przed randomizacją; dodatkowe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> stosowanie odpowiedniej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym i mężczyzn mających partnerki w wieku rozrodczym. 	<ul style="list-style-type: none"> zespoły bólowe zakłócające lub wymagające regularnej analgezji (znieczulenia); schorzenia psychiczne, które są niekontrolowane i nielezione, w tym stany, które nie są kontrolowane przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; historia lub rozpoznanie migreny powiklanej, przewlekłego napięciowego bólu głowy, hipnicznego bólu głowy, klastrowego bólu głowy, hemikranii ciągłej, nowego codziennego uporczywego bólu głowy, migreny z aurą pnia mózgu, sporadycznej i rodzinnej migreny połowicznej; brak umiejętności odróżnienia migreny od innych bólów głowy; stosowanie zastrzyków z toksyny botulinowej (w celach medycznych lub kosmetycznych) w twarz, szyję lub głowę na 4 miesiące przed badaniem przesiewowym; jakiegokolwiek istniejące istotne klinicznie współistniejące schorzenia; leczenie przeciwciałami monoklonalnymi w ciągu 6 miesięcy od badania przesiewowego;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
PROMISE-2	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli w wieku 18-65 lat włączenie, u których zdiagnozowano migrenę w wieku \leq 50 lat i u których przed badaniem przesiewowym występowała migrena przewlekła przez \geq 12 miesięcy; • podczas 28-dniowego okresu przesiewowego uczestnicy wypełnili eDziennik bólu głowy, w którym bóle głowy występowały przez co najmniej 15 dni, z czego 8 było dniami z migrenowym bólem głowy; • eDziennik dotyczący bólu głowy wypełniono 24 z 28 dni przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie eptinezumabem lub dowolnym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko szlakowi CGRP. • zakłócające i klinicznie istotne zespoły bólowe; • schorzenia psychiczne które są niekontrolowane i nieleczone, w tym stany, które nie są kontrolowane przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym**; • stosowanie zastrzyków z toksyny botulinowej (w celach medycznych lub kosmetycznych) w twarz, szyję lub głowę na 4 miesiące przed badaniem przesiewowym; • jakiegokolwiek istniejące istotne klinicznie; • historia lub rozpoznanie migreny powikłanej, przewlekłego napięciowego bólu głowy, hipnicznego bólu głowy, klastrowego bólu głowy, hemikranii ciągłej, nowego codziennego uporczywego bólu głowy, migreny z aurą pnia móżdgu, • leczenie przeciwciałami monoklonalnymi w ciągu 6 miesięcy od badania przesiewowego; • wcześniejsze leczenie eptinezumabem lub dowolnym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko szlakowi CGRP.
DELIVER	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety i mężczyźni w wieku 18-75 lat; • diagnoza migreny zgodnie z wytycznymi IHS ICHD-3, a przed wizytą przesiewową w wywiadzie występowały migreny przewlekłe lub zdiagnozowano epizodyczne migreny; • pierwsza migrena wystąpiła $<$50 r.ż.; • występowanie \geq4 dni z migreną w miesiącu w każdym miesiącu w ciągu ostatnich 3 miesięcy poprzedzających wizytę przesiewową; • prowadzony eDziennik Bólu Głowy przez co najmniej 24 z 28 dni następujących po wizycie przesiewowej; • pacjent spełnia następujące kryteria CM lub EM w prospektywnie zbieranych informacjach w eDzienniku; • dla pacjentów z CM: migrena występująca przez \geq 8 dni i ból głowy występujący przez $>$ 14 dni; 	<ul style="list-style-type: none"> • poprzednie leczenie ukierunkowane na szlak peptydu związanego z genem kalcytoniny zakończone niepowodzeniem; • niepowodzenie leczenia walproilanem/diwalproeksem lub toksyną botulinową typu A.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • dla pacjentów z EM: migrena występująca przez ≥ 4 dni i ból głowy występujący przez ≤ 14 dni; • pacjent posiada dowody niepowodzenia leczenia w ciągu ostatnich 10 lat 2-4 różnymi lekami zapobiegającymi migreny: propranolol/metoprolol, topiramata, amitryptylina, flunaryzyna, kandesartan, walproinian/diwalproeks, toksyna botulinowa typu A (w migrenie przewlekłej) **; • stosowanie tryptanu w leczeniu migreny. 	
PREVAIL	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli w wieku 18-65 lat z rozpoznaną migreną (ICHD-3b) w wieku 50 lat lub wcześniej oraz przewlekła migrena przez 12 miesięcy lub dłużej przed badaniem przesiewowym; • stosowanie odpowiedniej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym i mężczyzn mających partnerki w wieku rozrodczym. 	<ul style="list-style-type: none"> • zakłócające i klinicznie istotne zespoły bólowe; • przewlekły napięciowy ból głowy, hipniczny ból głowy, klastrowy ból głowy, hemkrania ciągła, nowy codzienny uporczywy ból głowy, sporadyczna i rodzinna migrena połowicza; • schorzenia psychiczne które są niekontrolowane i nieleczone; • stosowanie zastrzyków z toksyny botulinowej (w celach medycznych lub kosmetycznych) w twarz, szyję lub głowę na 4 miesiące przed badaniem przesiewowym; • leczenie przeciwciałami monoklonalnymi w ciągu 6 miesięcy od badania przesiewowego; • historia bólu głowy lub migreny, który nie spełnia kryteriów ICHD-3b; • historia nowotworów złośliwych, choroby układu krążenia, miażdżycy, kardiomiopatia, choroba wieńcowa, poważne zaburzenia rytmu serca, choroba neurologiczna, choroba naczyń mózgowych, cukrzyca, choroba Reynauda lub zagrażająca życiu alergia; • niekontrolowane lub nowo zdiagnozowane nadciśnienie pierwotne lub wtórne (dopuszczalne było łagodne nadciśnienie pierwotne dobrze kontrolowane przez ≥ 6 miesięcy); • klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki EKG; • historii nadużywania substancji lub uzależnienia w ciągu ostatnich 2 lat; • stosowanie eksperymentalnej, niezarejestrowanej terapii w

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania w osoczu przed badaniem przesiewowym; <ul style="list-style-type: none"> • BMI \geq 39 kg/m²; • niedawne operacje wymagające znieczulenie ogólne w ciągu 8 tygodni przed badaniem przesiewowym lub w trakcie trwania badania; • zakażenie HIV lub WZW B lub WZW C.

**z wykluczeniem pacjentów, u których w ciągu całego życia występowała psychoza, mania lub demencja

4.2.1.4 Opis populacji

Do wszystkich badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego kwalifikowano dorosłych z migreną przewlekłą. W przypadku pacjentów z badania DELIVER kwalifikowano również pacjentów z innymi typami migreny, jednak w końcowej analizie wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla pacjentów z migreną przewlekłą. Średni wiek populacji w poszczególnych grupach badań mieścił się w zakresie od 36,7 do 44,6 lat. Większość analizowanej populacji stanowiła płeć żeńska

Wcześniejszego profilaktycznego leczenia bólu głowy/migreny podejmowało się 38-50% pacjentów z badania NCT02275117, 99,7% pacjentów z badania DELIVER oraz 36% pacjentów z badania PREVAIL. Główną przyczyną wcześniejszego niepowodzenia leczenia profilaktycznego był brak skuteczności. W badaniu DELIVER pacjenci mieli od 2 do 4 wcześniejszych niepowodzeń leczenia profilaktycznego.

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do poszczególnych badań przedstawiono Tab. 25. Odsetki pacjentów, którzy nie ukończyli poszczególnych badań przedstawiono w Tab. 26.

Tab. 25 Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania

Analizowana cecha	NCT02275117			PROMISE-2			DELIVER*			Kudrow 2021
	Eptinezumab 100mg	Eptinezumab 300mg	Placebo	Eptinezumab 100mg	Eptinezumab 300 mg	Placebo	Eptinezumab 100mg	Eptinezumab 300mg	Placebo	Eptinezumab 300mg
Liczba pacjentów	N=122	N=121	N=121	N=356	N=350	N=366	N=299	N=293	N=298	N=128
Wiek, średnia (SD), w latach	36,7 (9,4)	37,2 (10,0)	37,2 (9,2)	41,0 (11,7)	41,0(10,4)	39,6(11,3)	44,6 (10,8)	43,1 (10,2)	43,8 (10,8)	41,5(11,33)
Kobiety, n (%)	104 (85)	98 (81)	109 (90)	307 (86,2)	314(89,7)	325 (88,8)	277 (93)	260 (89)	263 (88)	109(85,2)
Rasa, n (%)										
Kaukaska	108 (89)	114 (94)	109 (90)	332 (93,3)	322(94,9)	321 (87,7)	288 (96)	281 (96%)	285 (96)	122(95,3)
Inna[]	14 (11)	7 (6)	12 (10)	24 (6,7)	28 (5,1)	44 (12,3)	0	0	2 (<1)	6 (4,7)
Nie podano							11 (4)	12 (4)	11 (4)	
Etniczność, n (%)										
Hiszpanie lub Latynosi	23 (19)	18(15)	16 (13)	33 (9,3)	18(5,1)	35 (9,6)	-	-	-	26(20,3)
Nie Hiszpanie i nie Latynosi	99 (81)	103(85)	105 (87)	323 (90,7)	332(94,9)	331 (90,4)	-	-	-	102(79,7)
Kraj										
Polska	-	-	-	-	-	-	85 (28)	85 (29)	86 (29)	-
Czechy	-	-	-	-	-	-	73 (24)	71 (24)	74 (25)	-
Gruzja	-	-	-	-	-	-	59 (20)	58 (20)	59 (20)	-
Pozostałe kraje Europy*	-	-	-	-	-	-	81 (27)	76 (26)	77 (26)	-

Eptinezumab (Vyepti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych – analiza kliniczna.

Stany Zjednoczone	-	-	-	-	-	-	1 (<1)	3 (1)	2 (<1)	-
BMI, średnia (SD), kg/m ²	27,9 (5,3)	27,3(5,0)	27,6 (5,9)	26,4 (5,0)	26,2(5,0)	27,0 (5,6)	25,2 (4,5)	25,2 (4,4)	25,0 (4,3)	28,0(5,07)
Diagnoza migreny przewlekłej (%)	100	100	100	100	100	100	46	46	45	100
Lata od postawienia diagnozy, średnia (SD)	17,4 (10,8)	18,8(9,9)	18,6 (10,2)	-	-	-	-	-	-	-
Średni (SD) wiek, w którym postawiono diagnozę, lata	-	-	-	22,8 (10,6)	22,0(9,3)	22,6 (10,0)	26,1 (11,0)	26,3 (10,9)	26,1 (10,9)	20,4(8,94)
Średni czas trwania migreny (SD) od momentu diagnozy do rozpoczęcia badania, lata	-	-	-	18,3 (12,2)	19,0 (11,5)	17,0 (11,6)	-	-	-	21,2 (11,6)
Średni czas trwania migreny przewlekłej (SD) na początku badania, lata	-	-	-	11,6 (11,7)	12,4 (11,2)	11,6 (10,9)	12,9 (12,1) n=123	10,3 (8,9) n=107	11,0 (10,9) n=125	13,5 (11,1)
Średnia liczba dni z bólem głowy (SD)	21,7 (3,9)	21,1 (3,8)	21,1 (4,1)	20,4 (3,1)	20,4 (3,2)	20,6 (2,99)	14,5 (5,6)	14,4 (5,5)	14,5 (5,8)	20,3 (3,68)
Średnia liczba napadów migreny (SD)	12,6 (4,2)	12,1 (4,4)	12,2 (5,4)	-	-	-	-	-	-	10,5 (4,29)

Eptinezumab (Vyepti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych – analiza kliniczna.

Średnia liczba dni z migreną (SD)	16,9 (4,8)	16,5 (4,8)	16,4 (5,1)	16,1 (4,6)	16,1 (4,8)	16,2 (4,6)	13,8 (5,6)	13,7 (5,4)	13,9 (5,7)	14,1 (4,2)
Diagnoza bólu głowy spowodowanego nadużyciem leków n (%)	-	-	-	139 (39,0)	147 (42,0)	145 (39,6)	-	-	-	-
Średnia liczba dni z migreną w ciągu 28 dni, n (%)										
<20 dni	85 (70)	84 (69)	84 (69)	-	-	-	-	-	-	-
Wcześniejse profilaktyczne leczenie bólu głowy/migreny n (%)	46 (38)	60 (50)	60 (50)	-	-	-	298 (99,7)	292 (99,6)	297 (99,7)	46(35,9)
Wynik testu HIT-6 (SD)	64,4 (5,2)	64,5 (4,4)	63,4 (4,6)	65,0	65,1	64,8	66,6 (4,7)	66,5 (4,4)	66,2 (4,4)	-
Przyczyna niepowodzenia poprzedniego leczenia n (%) ‡										
Przeciwwskazania n (%)	-	-	-	-	-	-	12 (4)	7 (2)	9 (3)	-
Brak n (%)skuteczności ¶	-	-	-	-	-	-	298 (>99)	293 (100)	298 (100)	-
Tolerancja na lek n (%)	-	-	-	-	-	-	171 (57)	162 (55)	161 (54)	-
Liczba wcześniejszych niepowodzeń leczenia profilaktycznego										
1, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16 (12,5)
2, n (%)	-	-	-	-	-	-	187 (63)	183 (63)	180 (60)	-
3, n (%)	-	-	-	-	-	-	92 (31)	95 (32)	90 (30)	-
4, n (%)	-	-	-	-	-	-	19 (6%)	14 (5%)	27 (9%)	-
Stosowanie tryptanów na początku badania										
≥33%dni n (%)	-	-	-	124 (34,8)	125 (35,7)	116 (31,7)	-	-	-	-
<33% dni n (%)	-	-	-	231 (64,9)	225 (64,3)	250 (68,3)	-	-	-	-

Eptinezumab (Vyepti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych – analiza kliniczna.

Stosowanie opioidów lub barbituranów kiedykolwiek, n (%)	-	-	-	46 (12,9)	39 (11,1)	48 (13,1)	-	-	-	-
--	---	---	---	-----------	-----------	-----------	---	---	---	---

SD - odchylenie standardowe

*opis populacji z badania DELIVER dotyczy całej populacji, nie odnaleziono szczegółowego opisu subpopulacji pacjentów z migreną przewlekłą

Tab. 26 Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	NCT02275117			PROMISE-2			DELIVER			PREVAIL
	eptinezumab 100mg (n=122)	eptinezumab 300mg (n=121)	placebo (n=366)	eptinezumab 100mg (n=356)	eptinezumab 300mg (n=350)	placebo (n=366)	eptinezumab 100mg (n=299)	eptinezumab 300mg (n=294)	placebo (n=298)	eptinezumab 300mg (n=198)
Wcześniejsze ukończenie badania	-	-	-	32 (9,0)	28 (8,0)	41 (11,2)	11 (3,6)	10 (3,4)	5 (1,7)	22 (11,1)
Wycofanie przez pacjenta	4 (3,2)	2 (1,6)	4 (1,1)	20 (5,6)	20 (5,7)	23 (6,3)	-	-	-	8 (4,0)
Decyzja lekarza	-	-	-	2 (0,6)	0 (0)	1 (0,3)	-	-	-	-
Lost to follow up	-	-	-	9 (2,5)	8 (2,3)	16 (4,4)	1 (0,3)	-	-	4 (2,0)
Zdarzenia niepożądane	-	-	-	-	-	-	1 (0,3)	6 (2,1)	1 (0,3)	1 (0,5)
Brak skuteczności	-	-	-	-	-	-	3 (1,0)	0	1 (0,3)	-
Naruszenie protokołu	-	-	-	-	-	-	1 (0,3)	1 (0,3)	0	-
wycofanie zgody	15 (z czego 9 pacjentów wycofało zgodę z powodu braku skuteczności leczenia)			-	-	-	5 (1,7)	2 (0,7)	1 (0,3)	-
obciążenie badaniem	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9 (4,6)
inne	-	-	-	1 (0,3)	0	1 (0,3)	0	1 (0,3)	2 (0,6)	-

4.2.1.5 Opis punktów końcowych

W przeglądzie systematycznym dla badań pierwotnych dla eptinezumabu zidentyfikowano trzy randomizowane badania kliniczne (NCT02275117, PROMISE-2 oraz DELIVER) oraz jedno badanie otwartej próby (PREVAIL) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z placebo. W badaniu przeprowadzono porównanie dla następujących punktów końcowych:

- Pierwszorzędowych:
 - Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie migreny przewlekłej $\geq 75\%$ (NCT02275117),
 - Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w miesięcznej liczbie dni z migreną w tygodniach od 1 do 12 (PROMISE-2, DELIVER),
 - Ocena bezpieczeństwa długoterminowego (PREVAIL).
- Drugorzędowych:
 - $\geq 50\%$ odpowiedzi na leczenie w tygodniu 1-12 (NCT02275117, PROMISE-2, DELIVER) oraz w tygodniu 13-24 (DELIVER),
 - $\geq 75\%$ odpowiedzi na leczenie w tygodniu 1-4 (PROMISE-2), 1-12 (PROMISE-2, DELIVER) oraz 13-24 (DELIVER),
 - Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu w tygodniu 1-12 (NCT02275117) oraz 13-24 (DELIVER),
 - Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy (NCT02275117),
 - Zmniejszenie liczby godzin z migrenowym bólem głowy (NCT02275117),
 - Zmniejszenie liczby dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę (PROMISE-2),
 - Zmniejszenie liczby godzin z bólem głowy (NCT02275117),
 - Poprawa wyniku testu HIT-6 (NCT02275117, PROMISE-2)
 - Poprawa jakości życia zależnej od zdrowia (NCT02275117)
 - bezpieczeństwo (NCT02275117, PROMISE-2, PREVAIL).

Podczas analizy skuteczności uwzględniono podział na wyniki końcowe z badań uwzględniających I i kolejną linię leczenia (NCT02275117, PROMISE-2) oraz III i kolejną linię leczenia (DELIVER) w Tab. 27 zestawiono pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe włączone do analizy.

Tab. 27. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
NCT02275117	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie migreny $\geq 75\%$, zdefiniowany jako odsetek pacjentów ze średnim miesięcznym zmniejszeniem liczby dni z migreną o $\geq 75\%$ w tygodniach 1-12 w porównaniu z okresem wyjściowym 	<ul style="list-style-type: none"> • redukcja dni z migreną i bólem głowy o $\geq 50\%$ i $\geq 100\%$ • zmiana w porównaniu z wartością wyjściową częstości występowania dni z migreną i bólem głowy; • procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w dniach z migreną i bólem głowy; • godziny migreny i bólu głowy; • migreny i bóle głowy o dużym nasileniu; • odsetek migreny i bólów głowy związanych z ostrym zażywaniem leków;

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • poprawa w teście Headache Impact Test (HIT-6, wersja 1.0) * • poprawa wyniku testy SF-36 • bezpieczeństwo obejmujące zdarzenia niepożądane powstałe podczas leczenia (TEAE)
PROMISE-2	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w miesięcznej liczbie dni z migreną w tygodniach 1 do 12 	<ul style="list-style-type: none"> • 75% wskaźnik odpowiedzi na migrenę w tygodniach 1 do 4; • 75% wskaźnik odpowiedzi na migrenę w tygodniach 1 do 12; • 50% wskaźnik odpowiedzi na migrenę w tygodniach 1 do 12; • odsetek pacjentów z migreną w dniu po podaniu dawki; • zmiana w stosunku do wartości wyjściowych częstości występowania migreny od wartości początkowej do 4 tygodnia; • stosowanie leków na ostrą migrenę w tygodniach 1 do 12, • zmiana wyniku w teście Headache Impact Test (HIT-6).
DELIVER	<ul style="list-style-type: none"> • liczba miesięcznych dni migrenowych (MMD) w tygodniach 1-12 	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których w tygodniach 1-12 wystąpiło co najmniej 50% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową; • odsetek pacjentów, u których w tygodniach 1-12 wystąpiło co najmniej 75% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową (ang. migraine response rate, MRR); • zmiana w porównaniu z wartością wyjściową liczby miesięcznych dni z migrenowym bólem głowy w tyg. 1-12; • zmiana w porównaniu z wartością wyjściową liczby miesięcznych dni z migrenowym bólem głowy w tyg. 13-24; • zmiana w porównaniu z wartością wyjściową wyniku w teście wpływu bólu głowy (HIT-6); • -bezpieczeństwo; <p>dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których w tygodniach 13-24 wystąpiło co najmniej 50% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową (po drugiej infuzji); • -odsetek pacjentów, u których w tygodniach 13-24 wystąpiło co najmniej 75% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową (po drugiej

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		infuzji) (ang. migraine response rate, MRR).
PREVAIL	<ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo obejmujące zdarzenia niepożądane powstałe podczas leczenia (TEAE) 	

*całkowity wynik HIT-6 mieści się w zakresie od 36 do 78, z 5-punktowym spadkiem wyniku w przypadku indywidualnego pacjenta uznawanym za klinicznie znaczący.

TEAE - zdarzenia niepożądane powstałe podczas leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)

4.3 Heterogeniczność badań

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Porównanie charakterystyki badań eptinezumabu oraz erenumabu i fremanezumabu zestawiono w Tab. 28.

Tab. 28 Porównanie charakterystyki badań eptinezumabu z komparatorami [Haridas 2024, Ashina 2023].

Parametr	Ferrari 2019	Cohen 2017	Bigal 2016	Winner 2019	Goadsby 2020	Lipton 2020	Ashina 2023	Silberstein 2018	Tepper 2017
Interwencja	I. Fremanezumab co kwartał (675 mg) (n=276) II. Fremanezumab podawany co miesiąc (miesiąc 1: 675 mg, miesiąc 2 i 3: 225 mg) (n=283)	Fremanezumab co miesiąc (miesiąc 1: 675 mg w migrenie przewlekłej; miesiące 2 i 3: 225 mg) (n=67)	I. Fremanezumab 900 mg (225 mg/miesięcznie przez 4 miesiące) (n=86) II. Fremanezumab co miesiąc (miesiąc 1: 675 mg w migrenie przewlekłej; miesiące 2 i 3: 225 mg) (n=87)	I. Fremanezumab co kwartał (675 mg na początku) (n=376) II. Fremanezumab co miesiąc (675 mg na początku, 225 mg w tygodniach 4 i 8) (n=375)	Fremanezumab podawany podskórnie 675 mg co kwartał (n=549)	I. Eptinezumab 100 mg w dniu 0 i w 12. Tygodniu (n=356) II. Eptinezumab 300 mg w dniu 0 i w 12. Tygodniu (n=356)	Eptinezumab 100 mg (n=299) Eptinezumab 300 mg (n=293)	I. Fremanezumab co kwartał 675 mg (n=375) II. Fremanezumab co miesiąc (675 mg na początku i 225 mg w tygodniach 4 i 8) (n=375)	I. Erenumab 70 mg podawane co 4 tygodnie przez 12 tygodni (n=188) II. Erenumab 140 mg, podawane co 4 tygodnie przez 12 tygodni (n=188)
Sposób podania	Podskórnie	Podskórnie	Podskórnie	Podskórnie	Podskórnie	Dożylnie	Dożylnie	Podskórnie	Podskórnie
Grupa kontrolna	Placebo (n=279)	Placebo (n=66)	Placebo (n=89)	Placebo (n=375)	Fremanezumab 225 mg co miesiąc (n=554)	Placebo (n=336)	Placebo (n=298)	Placebo (n=371)	Placebo (n=281)
Populacja	Pacjenci z migreną przewlekłą	Pacjenci z migreną przewlekłą	Pacjenci z migreną przewlekłą	Pacjenci z migreną przewlekłą	Pacjenci z migreną przewlekłą	Pacjenci z migreną przewlekłą	Pacjenci z migreną przewlekłą i epizodyczną	Pacjenci z migreną przewlekłą	Pacjenci z migreną przewlekłą
Metodyka	randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, równoległa grupa, faza 3b	randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, równoległa grupa, faza 2b	randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, równoległa grupa, faza 2b	randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, równoległa grupa, faza 3	randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane aktywnie, równoległa grupa, faza 3	randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, równoległa grupa, faza 3	randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane aktywnie, równoległa grupa, faza 3	randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, równoległa grupa, faza 3	randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, faza 2
Oceniane PK (pierwszorzędowy)	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD

4.4 Analiza skuteczności

4.4.1 Skuteczność eptinezumabu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność eptinezumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej w porównaniu z placebo w populacji ogólnej oceniano na podstawie wyników badań NCT02275117, PROMISE-2 oraz DELIVER. W publikacji Ashina 2023 dokonano analizy wyników badania DELIVER w subpopulacjach uwzględniających rodzaj migreny pacjentów, w tym migrenę przewlekłą.

Analiza skuteczności przeprowadzona została z podziałem na kolejność linii leczenia: skuteczność w I kolejnej linii leczenia (NCT02275117 oraz PROMISE-2) oraz skuteczność w III i kolejnej linii leczenia (DELIVER).

Główny okres oceny skuteczności badań NCT02275117 oraz PROMISE-2 wynosił 12 tygodni, a badania DELIVER 12 tygodni, natomiast dla badania DELIVER 24 tygodnie.

4.4.1.1 I oraz kolejna linia leczenia

4.4.1.1.1 I-rzędowe punkty końcowe

4.4.1.1.1.1 Odsetek pacjentów, u których liczba dni z migreną w miesiącu zmniejszyła się o $\geq 75\%$

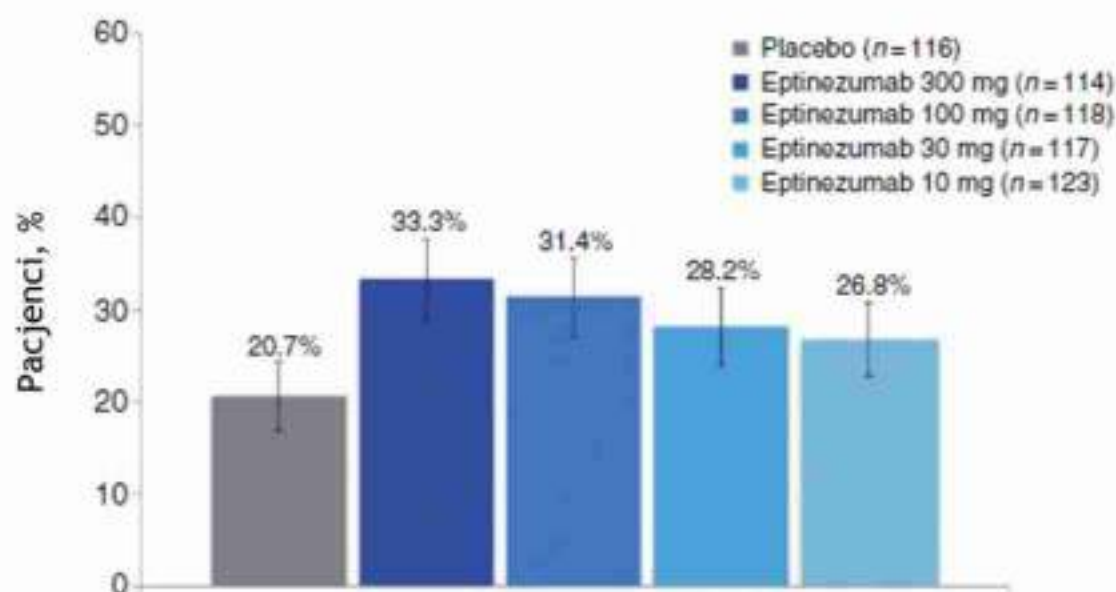
Odsetek pacjentów, u których liczba dni z migreną w miesiącu zmniejszyła się o 75% po 12 tygodniach w porównaniu z wartością wyjściową był pierwszorzędowym punktem końcowym badania NCT02275117.

Stosowanie eptinezumabu w dawce 100 mg lub 300 mg wiązało się z istotnie większym odsetkiem pacjentów, u których liczba dni z migreną zmniejszyła się o $\geq 75\%$, w porównaniu do placebo (eptinezumab 300mg: 33,3% vs 20,7% oraz eptinezumab 100 mg: 31,4% vs 20,7%) (Tab. 29). Na Ryc. 12 przedstawiono porównanie wskaźnika odpowiedzi na leczenie w zależności od podanej dawki leku.

Tab. 29. Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności w badaniu NCT02275117.

Porównanie	Eptinezumab 100 mg (n=118)	Eptinezumab 300 mg (n=114)	Placebo (n=116)
Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie migreny przewlekłej $\geq 75\%$	(37/118) 31,4%	(38/114) 33,3%	24/116)20,7%
OR, 95%CI	1,75 (0,97; 3,17)	1,92 (1,06; 3,47)	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,064	0,032	

Ryc. 12 $\geq 75\%$ wskaźnik odpowiedzi na leczenie w tygodniu 1-12.



4.4.1.1.1.2 Dni z migreną w miesiącu

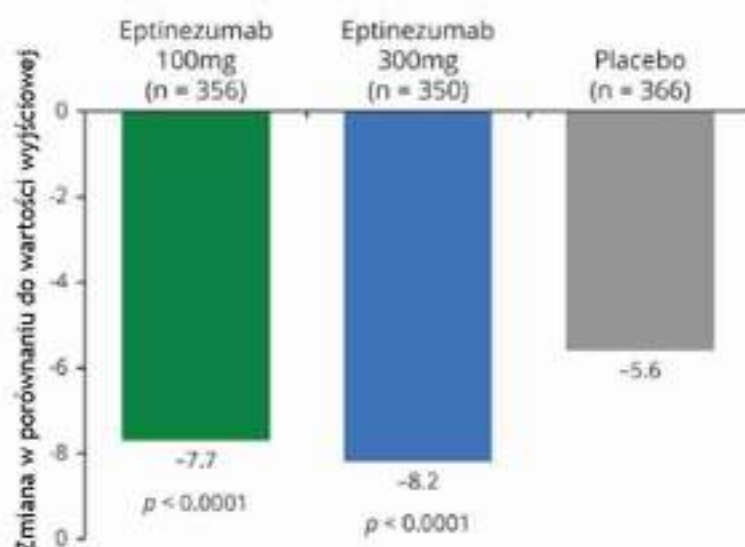
Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności badania PROMISE-2 była zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w miesięcznej liczbie dni z migreną w tygodniach 1-12 oceniania przy pomocy danych z eDziennika pacjentów.

Zarówno 100 mg jak i 300 mg eptinezumabu wykazały statystycznie istotne zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) w czasie od 1 do 12 tygodnia. MMD spadło z 16,1 do 8,4 dni w grupie eptinezumabu 100 mg, od 16,1 do 7,9 dnia w grupie eptinezumabu 300 mg i od 16,2 do 10,6 dnia w grupie placebo. W porównaniu z placebo, eptinezumab zmniejszał średnią (95% przedział ufności) MMD w porównaniu z wartością wyjściową (w 28-dniowym okresie przesiewowym) o -2,0 (-2,9 do -1,2) dni przez dawki 100 mg i -2,6 (-3,5 do -1,7) dni dla dawki 300 mg. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej, w Tab. 30 oraz na Ryc. 13.

Tab. 30 Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności w badaniu PROMISE-2.

Porównanie	Eptinezumab 100 mg (n=356)	Eptinezumab 300 mg (n=350)	Placebo
Dni z migreną w miesiącu (MMD) tygodnie 1-12			
Wartość początkowa	16,1	16,1	16,2
Średnia zmiana	-7,7	-8,2	-5,6
Różnica w porównaniu z placebo	-2	-2,6	
95%CI	(-2,9; -1,2)	(-3,5; -1,7)	
Wartość p w porównaniu z placebo	< 0,0001	< 0,0001	

Ryc. 13. Zmiana w 12 tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej w dniach z migreną w miesiącu.



4.4.1.1.2 II-rzędowe punkty końcowe

4.4.1.1.2.1 Zmniejszenie liczby dni z migreną $\geq 50\%$ - tygodnie 1-12

Odsetek pacjentów, u których w tygodniach 1-12 wystąpiło co najmniej 50% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową było drugorzędowym punktem końcowym badania NCT02275117 oraz PROMISE-2.

Stosowanie eptinezumabu wiązało się z istotnie większym odsetkiem pacjentów, u których migrena zmniejszyła się o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości początkowej zarówno w dawce 100 mg jak i 300 mg w porównaniu z placebo. U pacjentów z badania NCT02275117 odnotowano wskaźnik odpowiedzi na leczenie u 55,1%; 57,0% oraz 40,5% pacjentów otrzymujących odpowiednio eptinezumab w dawce 100 mg, 300mg oraz placebo. U pacjentów z badania PROMISE-2 wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 57,6%, 61,4% i 39,3% u pacjentów leczonych eptinezumabem w dawce 100 mg, 300 mg oraz placebo (Tab. 31, Tab. 32).

Tab. 31. Zmniejszenie liczby dni z migreną $\geq 50\%$ - tygodnie 1-12 (NCT02275117)

Porównanie	Eptinezumab 100 mg (n=118)	Eptinezumab 300 mg (n=114)	Placebo (n=116)
Odpowiedzi na leczenie	(65/118) 55,10%	(65/114) 57,00%	(57/116) 40,50%
Różnica w porównaniu z placebo	14,60%	16,50%	
OR (95%CI)	1,80 (1,07; 3,02)	1,95 (1,15; 3,29)	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,0263	0,013	

Tab. 32 zmniejszenie liczby dni z migreną $\geq 50\%$ - tygodnie 1-12 (PROMISE-2)

porównanie	Eptinezumab 100 mg (n=356)	Eptinezumab 300 mg (n=350)	Placebo (n=366)
Odpowiedzi na leczenie	(205/356) 57,60%	(215/350) 61,40%	(144/366) 39,30%
Różnica w porównaniu z placebo	18,20%	22,10%	
OR (95%CI)	2,09 (1,56; 2,82)	2,46 (1,82; 3,32)	
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,0001	<0,0001	

4.4.1.1.2.2 Dni z migreną w miesiącu (MMD) - tygodnie 1-12

Drugorzędowym punktem końcowym badania NCT02275117 była zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w liczbie miesięcznych dni z migreną w tygodniach 1-12.

U pacjentów z migreną przewlekłą leczenie eptinezumabem sprawiło istotne zmniejszenie liczby dni z migreną i wyniosło dla dawki 100 mg -7,7, dla 300 mg -8,2 w porównaniu z placebo -5,6. Różnica w porównaniu z placebo wyniosła odpowiednio -2,1 oraz -2,7 dla grupy eptinezumabu 100 mg oraz 300 mg. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej Tab. 33.

Tab. 33. Dni z migreną w miesiącu (MMD) - tygodnie 1-12 (NCT02275117)

Porównanie	Eptinezumab 100 mg (n=118)	Eptinezumab 300 mg (n=114)	Placebo (n=116)
Wartość początkowa, średnia (SD)	16,9 (4,8)	16,5 (4,8)	16,4 (5,1)
Dni z migreną w tygodniach 1-12	9,3 (7,8)	8,3 (7,0)	10,9 (7,8)
Zmiana w stosunku do wartości początkowych, średnia (SD)	-7,7 (6,9)	-8,2 (7,0)	-5,6 (6,6)
Średnia zmiana vs placebo (95%CI)	-2,1 (-3,8; -0,4)	-2,7 (-4,4; -0,9)	-
wartość p w porównaniu z placebo	0,0178	0,0034	-

4.4.1.1.2.3 Dni z bólem głowy

Drugorzędowym punktem końcowym badania NCT02275117 była zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w liczbie dni z bólem głowy w tygodniach 1-12.

Średnia początkowa wartość dni z bólem głowy wynosiła 21,7; 21,1 oraz 21,1 odpowiednio dla grup eptinezumabu 100 mg, 300 mg oraz placebo, w 12 tygodniu wartości zmniejszyły się istotnie do 12,9; 11,5 w porównaniu do placebo - 14,2 (różnica odpowiednio -8,9; -9,6; -6,9). Średnia zmiana w porównaniu do placebo wyniosła -2,0 (dla eptinezumabu 100 mg) oraz -2,8 (dla eptinezumabu 300 mg). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w Tab. 34.

Tab. 34. Dni z bólem głowy (NCT02275117)

Porównanie	Eptinezumab 100 mg (n=118)	Eptinezumab 300 mg (n=114)	Placebo (n=116)
Wartość początkowa, średnia (SD)	21,7(3,9)	21,1 (3,8)	21,1 (4,1)
Dni z migreną w tygodniach 1-12	12,9(8,4)	11,5 (7,3)	14,2 (7,7)
Zmiana w stosunku do wartości początkowych, średnia (SD)	-8,9(6,8)	-9,6 (6,9)	-6,9 (6,4)
Średnia zmiana vs placebo (95%CI)	-2,0 (-3,7; -0,3)	-2,8(-4,5; -1,0)	-
wartość p w porównaniu z placebo	0,0224	0,0022	-

4.4.1.1.2.4 Godziny z migrenowym bólem głowy

Zmiana liczby godzin z migrenowym bólem głowy w porównaniu do wartości z początku badania była drugorzędowym punktem końcowym badania NCT02275117.

Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych wyniosła -64,2 h dla pacjentów z grupy eptinezumabu w dawce 100 mg, -70,9 h dla eptinezumabu 300 mg oraz -35,0 h dla pacjentów otrzymujących placebo. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w Tab. 35.

Tab. 35. Godziny z migrenowym bólem głowy (NCT02275117)

Porównanie	Eptinezumab 100 mg (n=118)	Eptinezumab 300 mg (n=114)	Placebo (n=116)
Wartość początkowa, średnia (SD)	170,6 (104,5)	169,9 (99,2)	172,1 (105,1)
Godziny z migrenowym bólem głowy w tygodniu 1-12, średnia (SD)	106,4 (122,8)	99,0 (121,1)	137,2 (143,1)
Zmiana w stosunku do wartości początkowych, średnia (SD)	-64,2 (114,6)	-70,9 (100,3)	-35,0 (100,9)

4.4.1.1.2.5 Godziny z bólem głowy

Zmiana liczby godzin z bólem głowy w porównaniu do wartości z początku badania była drugorzędowym punktem końcowym badania NCT02275117.

Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych wyniosła -60,9 h dla pacjentów z grupy eptinezumabu w dawce 100 mg, -73,9 h dla eptinezumabu 300 mg oraz -38,7 h dla pacjentów otrzymujących placebo. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w Tab. 36.

Tab. 36 Godziny z bólem głowy (NCT02275117)

Porównanie	Eptinezumab 100 mg (n=118)	Eptinezumab 300 mg (n=114)	Placebo (n=116)
Wartość początkowa, średnia (SD)	193,3 (103,7)	196,0 (98,6)	203,3 (110,1)
Godziny z bólem głowy w tygodniu 1-12, średnia (SD)	132,5 (128,9)	122,2 (129,5)	164,6 (150,0)
Zmiana w stosunku do wartości początkowych, średnia (SD)	-60,9 (114,8)	-73,9 (101,5)	-38,7 (99,3)

4.4.1.1.2.6 Wyniki testu HIT-6

Poprawa wyniku testu HIT-6 była drugorzędowym punktem końcowym badania NCT02275117 oraz PROMISE-2.

Headache Impact Test (HIT-6) to kwestionariusz służący do pomiaru wpływu bólów głowy na zdolność funkcjonowania w pracy, w szkole, w domu i sytuacjach towarzyskich. Wynik pokazuje wpływ, jaki bóle głowy mają na normalne codzienne życie i zdolność funkcjonowania. Opracowany został przez międzynarodowy zespół ekspertów zajmujących się bólami głowy z neurologii i medycyny podstawowej we współpracy z psychometrykami (Aspire Medicine 2024). Punktacja HIT-6 może mieć zakres od 36 do 78 punktów, gdzie wyższa punktacja oznacza większy wpływ bólu głowy na życie pacjenta. Interpretacja wyniku jest następująca:

- Poniżej 50 punktów: Brak lub minimalny wpływ bólu głowy na codzienne funkcjonowanie.
- 50-55 punktów: Umiarkowany wpływ bólu głowy na codzienne funkcjonowanie.
- Powyżej 55 punktów: Wysoki wpływ bólu głowy na codzienne funkcjonowanie, co może wymagać intensywniejszej interwencji leczniczej.

W badaniu NCT02275117 wartość początkowa wahała się między 63,4 a 64,5 we wszystkich trzech grupach. Średnia zmiana w porównaniu do wartości początkowych wyniosła -6,9 pkt w grupie eptinezumabu 100 mg, -10,00 w grupie eptinezumabu 300 mg oraz -5,8 w grupie placebo. Szczegółowe dane dotyczące wyniku testu HIT-6 znajdują się w Tab. 37. W badaniu PROMISE-2 wartość początkowa wynosiła między 64,8 a 65,1. W 12 tygodniu średnia zmiana

Eptinezumab (Vyapti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych - analiza kliniczna.

wyniosła -6,2 w grupie eptinezumabu 100 mg, -7,3 w grupie eptinezumabu 300 mg oraz -4,5 w grupie placebo. Różnica w porównaniu z placebo wyniosła -1,7 oraz -2,9 dla eptinezumabu w dawce 100 mg oraz 300 mg. Wyniki przedstawiono w Tab. 38.

Tab. 37 Wyniki testu HIT-6 (NCT02275117)

Porównanie	Eptinezumab 100 mg (n=118)	Eptinezumab 300 mg (n=114)	Placebo (n=116)
Rzeczywista liczba pacjentów	118	113	116
Wartość początkowa, średnia (SD)	64,4 (5,2)	64,5 (4,4)	63,4 (4,6)
Tydzień 4			
Rzeczywista liczba pacjentów	110	108	111
Wartość początkowa, średnia (SD)	57,5 (8,3)	55,1 (7,9)	58,0 (7,4)
Zmiana w stosunku do wartości początkowych, n	110	107	
Średnia (SD)	-6,9 (7,2)	-9,4 (8,2)	-5,5 (7,2)
Tydzień 12			
Rzeczywista liczba pacjentów	107	107	110
Wartość początkowa, średnia (SD)	57,2 (8,2)	54,5 (8,4)	57,6 (7,9)
Zmiana w stosunku do wartości początkowych, n	107	106	110
Średnia (SD)	-6,9 (7,4)	-10,0 (8,4)	-5,8 (7,4)

Tab. 38 Wyniki testu HIT-6 (PROMISE-2)

porównanie	Eptinezumab 100 mg (n=356)	Eptinezumab 300 mg (n=350)	Placebo (n=366)
Wynik HIT-6 - tydzień 12			
Wartość początkowa	65	65,1	64,8
Średnia zmiana	-6,2	-7,3	-4,5
Różnica w porównaniu z placebo	-1,7	-2,9	
95%CI	(-2,8; -0,7)	(-3,9; -1,8)	
Wartość p w porównaniu z placebo	0,001	<0,001	

4.4.1.1.2.7 Wpływ na życie

Ocena wpływu na życie była drugorzędowym punktem końcowym badania NCT02275117. Wynik wpływu choroby na życie oparte były o wynik testu HIT-6. Na podstawie wyników pacjentów sklasyfikowano ich wpływ migreny na życie jako: ciężki, istotny, umiarkowany lub niewielki.

Na początku badania pacjenci oceniali wpływ migreny na życie w skali: ciężki, istotny, umiarkowany, niewielki. 86% pacjentów z grupy eptinezumabu 100 mg, 90% z grupy eptinezumabu 300 mg oraz 79% z grupy placebo określiło wpływ migreny na życie jako ciężki. W 12 tygodniu odsetek pacjentów określających wpływ migreny na życie zmniejszył się odpowiednio do 43%, 32% oraz do 56%. Szczegółowe wyniki znajdują się w Tab. 39.

Tab. 39 Wpływ na życie (NCT02275117).

Porównanie	Eptinezumab 100 mg (n=118)	Eptinezumab 300 mg (n=114)	Placebo (n=116)
------------	----------------------------	----------------------------	-----------------

Wartość początkowa, n (%)			
Ciężki	102 (86)	102 (90)	92 (79)
Istotny	12 (10)	8 (7)	16 (14)
Umiarkowany	3 (3)	2 (2)	7 (6)
Niewielki	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Tydzień 4			
Ciężki	46 (42)	34 (32)	56 (51)
Istotny	27 (25)	26 (24)	16 (14)
Umiarkowany	18 (16)	28 (26)	25 (23)
Niewielki	19 (17)	20 (19)	14 (13)
Tydzień 12			
Ciężki	46 (43)	32 (30)	56 (51)
Istotny	21 (20)	23 (22)	16 (15)
Umiarkowany	22 (21)	26 (24)	20 (18)
Niewielki	18 (17)	26 (24)	18 (16)

Zakresy punktacji są powiązane z następującym wpływem na życie: ≥ 60 , poważny; 56-59, znaczny; 50-55, umiarkowany; ≤ 49 , niewiele lub wcale. Za klinicznie istotne uważa się zmniejszenie wyniku HIT-6 u konkretnego pacjenta o ≥ 5 punktów.

4.4.1.1.2.8 Zmniejszenie liczby dni z migreną $\geq 75\%$ - tygodnie 1-4 oraz 1-12

Odsetek pacjentów, u których w tygodniach 1-4 oraz 1-12 wystąpiło co najmniej 75% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową było drugorzędowym punktem końcowym badania PROMISE-2.

Stosowanie eptinezumabu wiązało się z większym odsetkiem pacjentów, u których migrena zmniejszyła się o $\geq 75\%$ w tygodniu 4 w porównaniu do wartości początkowej zarówno w dawce 100 mg jak i 300 mg w porównaniu z placebo. W badaniu PROMISE-2 odnotowano wskaźnik odpowiedzi na leczenie u 30,9%; 36,9% oraz 15,6% pacjentów otrzymujących odpowiednio eptinezumab w dawce 100 mg, 300 mg oraz placebo. W tygodniu 12 odsetek pacjentów spadł w każdej z badanej grup, w grupie eptinezumabu 100 mg wyniósł on 26,7%, w grupie eptinezumabu 300 mg 33,1% a w grupie placebo 15%. Szczegółowe dane znajdują się poniżej Tab. 40.

Tab. 40 zmniejszenie liczby dni z migreną $\geq 75\%$ (PROMISE-2)

Porównanie	Eptinezumab 100 mg (n=356)	Eptinezumab 300 mg (n=350)	Placebo (n=366)
$\geq 75\%$ odpowiedzi na leczenie w MMD - tygodnie 1-4			
Odpowiedzi na leczenie	110 (30,9%)	129 (36,9%)	57 (15,6%)
Różnica w porównaniu z placebo	15,30%	21,30%	
OR (95%CI)	2,42 (1,69; 3,48)	3,16 (2,22; 4,52)	
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,0001	<0,00001	
$\geq 75\%$ odpowiedzi na leczenie w MMD - tygodnie 1-12			
Odpowiedzi na leczenie	95 (26,7%)	116 (33,1%)	55 (15%)
Różnica w porównaniu z placebo	11,70%	18,1	
OR (95%CI)	2,06 (1,42; 2,98)	2,80 (1,95; 4,03)	
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,0001	<0,0001	

4.4.1.1.2.9 Dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę - tygodnie 1-12

Zmniejszenie liczby dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę było drugorzędowym punktem końcowym badania PROMISE-2.

Stosowanie eptinezumabu wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę. Z początkiem badania pacjenci z grupy przyjmującej eptinezumab w dawce 100 mg korzystali średnio ostrych leków na migrenę średnio 6,6 dnia w miesiącu, w grupie przyjmującej eptinezumab w dawce 300 mg 6,7 dnia w miesiącu, a w grupie placebo 6,2 miesiąca. Średnia zmiana po 12 tygodniach wyniosła odpowiednio 3,3 dnia; -3,5 dnia oraz -1,9 dnia. Szczegółowe dane znajdują się poniżej Tab. 41.

Tab. 41 Dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę (PROMISE-2)

Porównanie ^{ab}	Eptinezumab 100 mg (n=356)	Eptinezumab 300 mg (n=350)	Placebo (n=366)
Wartość początkowa	6,6	6,7	6,2
Średnia zmiana	-3,3	-3,5	-1,9
Różnica w porównaniu z placebo	-1,2	-1,4	
95%CI	(-1,7; -0,7)	(-1,9; -0,9)	
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,0001	<0,0001	

a Punkt końcowy w przypadku dawki 100 mg nie był wstępnie określonym kluczowym punktem końcowym,

b Wartością początkową była średnia w 28-dniowym okresie badań przesiewowych przed otrzymaniem leczenia,

4.4.1.1.2.10 Dni w miesiącu z ciężką migreną

Drugorzędowym punktem końcowym badania NCT02275117 była zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w liczbie dni w miesiącu z ciężką migreną w tygodniach 1-12. W podgrupie pacjentów z migreną przewlekłą zmniejszenie liczby dni względem wartości początkowych wyniosło -15,9% w grupie otrzymującej eptinezumab w dawce 100 mg oraz -20,7% w grupie otrzymującej 300 mg eptinezumabu (Tab. 42).

Tab. 42. Dni w miesiącu z ciężką migreną (NCT02275117)

Porównanie*	Eptinezumab 100 mg (n=118)	Eptinezumab 300 mg(n=114)	Placebo (n=116)
Średnia (odchylenie standardowe), %	-15,9(27,38)	-20,7(29,47)	-9,7 (27,32)

*Dane pochodzą z <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02275117>

4.4.1.1.2.11 Dni w miesiącu z ciężkim bólem głowy

Drugorzędowym punktem końcowym badania NCT02275117 była zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w liczbie dni w miesiącu z ciężkim bólem głowy w tygodniach 9-12. W grupie pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawce 100 mg średnia zmiana wyniosła -10,36%, a w grupie otrzymującej dawkę 300 mg zmiana wyniosła -19,9% (Tab. 43).

Tab. 43. Dni w miesiącu z ciężkim bólem głowy (NCT02275117)

Porównanie*	Eptinezumab 100 mg (n=118)	Eptinezumab 300 mg(n=114)	Placebo (n=116)
Średnia (odchylenie standardowe), %	-10,36(28,0)	-19,91 (25,8)	-6,48 (27,2)

*Dane pochodzą z <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02275117>

4.4.1.1.2.12 Czas do wystąpienia pierwszej migreny

Czas do wystąpienia pierwszej migreny był drugorzędowym punktem końcowym badania NCT02275117. W grupie otrzymującej eptinezumab w dawce 100 mg i 300 mg czas do wystąpienia pierwszej migreny wyniósł 4 dni.

Tab. 44. Czas do wystąpienia pierwszej migreny (NCT02275117)

Porównanie*	Eptinezumab 100 mg (n=118)	Eptinezumab 300 mg(n=114)	Placebo (n=116)
Czas do wystąpienia pierwszej migreny, dni (95%CI)	4,0(3,0-5,0)	4,0(3,0-5,0)	2,0(1,3-3,0)

*Dane pochodzą z <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02275117>

4.4.1.1.2.13 Wynik testu SF-36

Poprawa wyniku testu SF-36 była drugorzędowym punktem końcowym badania NCT02275117.

Kwestionariusz SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey) to narzędzie służące do pomiaru jakości życia związanej ze zdrowiem. Składa się z 36 pytań dotyczących różnych aspektów funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego człowieka. Skala SF-36 ocenia osiem obszarów funkcjonalnych i zdrowotnych: ograniczenia w działaniach fizycznych, ograniczenia w działaniach społecznych, ból, ocena ogólnego stanu zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia w działaniach emocjonalnych oraz zdrowie psychiczne. Punktacja w kwestionariuszu SF-36 jest obliczana na podstawie odpowiedzi udzielanych na poszczególne pytania dotyczące różnych obszarów funkcjonowania zdrowia i życia pacjenta. Skala SF-36 nie jest typowym testem, w którym punktacja jest przypisana do konkretnych pytań, ale wyniki są obliczane na podstawie odpowiedzi ogólnych.

Wyniki SF-36 są przetwarzane w formie ośmiu podsumowań, z których każde odpowiada jednej z ośmiu domen ocenianych przez kwestionariusz. Każda domena ma swoją własną punktację, a wyniki są normalizowane do zakresu od 0 do 100, gdzie wyższa punktacja oznacza lepszy stan zdrowia i jakości życia (Heart Beat 2021). Szczegółowe dane dotyczące wyniku testu SF-36 znajdują się w Tab. 45.

Tab. 45 Wyniki testu SF-36 (NCT02275117)

Porównanie - średnia (odchylenie standardowe)*	Eptinezumab 300mg (n=114)	Eptinezumab 100 mg (n=118)	Placebo (n=116)
Funkcjonowanie fizyczne - stan wyjściowy	50,5 (8,7)	50,6 (7,8)	50,2 (6,5)
Funkcjonowanie fizyczne - tydzień 12	53,6 (5,0)	51,2 (8,3)	51,9 (6,5)
Rola Fizyczna -wartość wyjściowa	43,9 (9,5)	45,2 (9,3)	44,3 (9,6)
Rola fizyczna - tydzień 12	50,9 (7,2)	48,9 (9,3)	48,5 (8,3)
Ból ciała - wartość wyjściowa	42,7 (9,5)	42,7 (9,6)	42,5 (9,4)
Ból ciała - tydzień 12	48,9 (8,4)	46,5 (9,9)	46,0 (9,5)
Ogólny stan zdrowia - wartość wyjściowa	50,4 (9,2)	50,7 (9,8)	50,7 (9,8)
Ogólny stan zdrowia - tydzień 12	51,8 (8,7)	50,7 (10,2)	50,6 (10,0)

Eptinezumab (Vyapti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych - analiza kliniczna.

Witalność - wartość wyjściowa	48,3 (8,9)	50,1 (10,6)	48,1 (10,9)
Witalność - tydzień 12	51,3 (7,8)	50,9 (10,5)	51,1 (10,2)
Funkcjonowanie społeczne - wartość wyjściowa	45,0 (10,8)	46,3 (10,1)	45,4 (10,3)
Funkcjonowanie społeczne - tydzień 12	50,5 (8,1)	48,7 (10,1)	48,1 (8,7)
Funkcjonowanie emocjonalne - wartość wyjściowa	50,2 (9,1)	49,4 (9,6)	50,9 (8,1)
Funkcjonowanie emocjonalne - tydzień 12	51,4 (8,2)	50,2 (9,0)	51,0 (8,3)
Zdrowie psychiczne - wartość wyjściowa	51,4 (8,4)	52,0 (9,3)	50,8 (9,8)
Zdrowie psychiczne - tydzień 12	52,1 (8,8)	50,8 (10,1)	52,4 (8,8)
Wynik komponentu mentalnego - wartość wyjściowa	50,4 (9,4)	50,9 (9,7)	50,5 (9,0)
Wynik komponentu mentalnego - tydzień 12	51,2 (9,0)	50,5 (9,7)	51,5 (8,9)
Wynik komponentu fizycznego - wartość wyjściowa	45,5 (8,4)	46,1 (8,4)	45,5 (7,9)
Wynik komponentu fizycznego - tydzień 12	51,2 (6,8)	49,0 (8,6)	48,4 (8,1)

*Dane pochodzą z <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02275117>

4.4.1.2 III oraz kolejna linia leczenia

4.4.1.2.1 I-rzędowe punkty końcowe

4.4.1.2.1.1 Dni z migreną w miesiącu

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania DELIVER była zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w liczbie miesięcznych dni z migreną w tygodniach 1-12.

W podgrupie pacjentów z migreną przewlekłą zmniejszenie liczby dni z migreną wyniosło dla dawki 100 mg -6,5, dla 300 mg -6,6 a dla placebo -3,3. Różnica w porównaniu z placebo wyniosła odpowiednio -3,3 oraz -3,4 dla grupy eptinezumabu 100 mg oraz 300 mg. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w Tab. 46.

Tab. 46. Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności w badaniu DELIVER.

Porównanie	Eptinezumab 100 mg (n=137)	Eptinezumab 300 mg(n=134)	Placebo (n=134)
Średnia zmiana	-6,5	-6,6	-3,3
Różnica w porównaniu z placebo	-3,3	-3,4	
95%CI	(-4,5; -2,0)	(-4,6; -2,1)	
wartość p w porównaniu z placebo	<0,001	<0,0001	

4.4.1.2.2 II-rzędowe punkty końcowe

4.4.1.2.2.1 Zmniejszenie liczby dni z migreną $\geq 50\%$ - tygodnie 1-12 oraz 13-24

Odsetek pacjentów, u których w tygodniach 1-12 oraz 13-24 wystąpiło co najmniej 50% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową było drugorzędowym punktem końcowym badania DELIVER.

Stosowanie eptinezumabu wiązało się z istotnie większym odsetkiem pacjentów, u których migrena zmniejszyła się o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości początkowej zarówno w dawce 100 mg jak i 300 mg w porównaniu z placebo. U pacjentów z badania DELIVER po 12 tygodniach odnotowano wskaźnik odpowiedzi na leczenie u 38%, 40% oraz 16%, u pacjentów otrzymujących odpowiednio eptinezumab w dawce 100 mg, 300mg oraz placebo, a po 24 tygodniach wskaźnik wyniósł kolejno 45%, 54% i 23% (Tab. 47).

Tab. 47 zmniejszenie liczby dni z migreną $\geq 50\%$ (DELIVER)

Porównanie	Eptinezumab 100 mg (n=137)	Eptinezumab 300 mg (n=134)	Placebo (n=134)
$\geq 50\%$ odpowiedzi na leczenie w MMR - tygodnie 1-12			
n/N	52/137 (38%)	54/134 (40%)	21/134 (16%)
Różnica w porównaniu z placebo	3,3	3,6	
95%CI	(1,9; 6,1)	(2,0; 6,6)	
wartość p w porównaniu z placebo	<0,0001	<0,0001	
$\geq 50\%$ odpowiedzi na leczenie w MMR - tygodnie 13-24			
N	59/131 (45%)	70/129 (54%)	30/131 (23%)
Różnica w porównaniu z placebo	2,7	4	
95%CI	(1,6; 4,7)	(2,3; 6,9)	
wartość p w porównaniu z placebo	0,0002	<0,0001	

4.4.1.2.2.2 zmniejszenie liczby dni z migreną $\geq 75\%$ - tygodnie 1-12 oraz 13-24

Odsetek pacjentów, u których w tygodniach 1-12 oraz 13-24 wystąpiło co najmniej 75% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową było drugorzędowym punktem końcowym badania DELIVER.

Stosowanie eptinezumabu wiązało się z istotnie większym odsetkiem pacjentów, u których migrena zmniejszyła się o $\geq 75\%$ w porównaniu do wartości początkowej zarówno w dawce 100 mg jak i 300 mg w porównaniu z placebo. U pacjentów z badania DELIVER po 12 tygodniach odnotowano wskaźnik odpowiedzi na leczenie u 12%, 12% oraz 1% u pacjentów otrzymujących odpowiednio eptinezumab w dawce 100 mg, 300mg oraz placebo, a po 24 tygodniach wskaźnik wyniósł kolejno 17%, 21% oraz 5% (Tab. 48).

Tab. 48 zmniejszenie liczby dni z migreną $\geq 75\%$ (DELIVER)

Porównanie	Eptinezumab 100 mg (n=137)	Eptinezumab 300 mg (n=134)	Placebo (n=134)
$\geq 75\%$ odpowiedzi na leczenie w MMR - tygodnie 1-12			
N	16/137 (12%)	16/134 (12%)	2/134 (1%)
Różnica w porównaniu z placebo	8,7	8,8	
95%CI	(2,4; 55,7)	(2,5; 56,7)	

wartość p w porównaniu z placebo	0,0004	0,0003	
≥75% odpowiedzi na leczenie w MMR - tygodnie 13-24			
N	22/131 (17%)	27/129 (21%)	7/131 (5%)
Różnica w porównaniu z placebo	3,5	4,6	
95%CI	(1,5; 9,2)	(2,0; 11,9)	
wartość p w porównaniu z placebo	0,0028	0,0002	

4.4.1.2.2.3 Dni z migreną w miesiącu - tygodnie 13-24

Drugorzędowym punktem końcowym badania DELIVER była zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w liczbie miesięcznych dni z migreną w tygodniach 13-24.

Stosowanie eptinezumabu wiązało się z istotnie mniejszą liczbą dni z migreną w miesiącu w porównaniu do placebo w tygodniu 13-24. Po 24 tygodniach różnica w porównaniu z placebo wyniosła -3,6 dnia w grupie eptinezumabu w dawce 100 mg oraz -4,4 dnia w grupie eptinezumabu 300 mg (Tab. 49).

Tab. 49 Dni z migreną w miesiącu (DELIVER)

Porównanie	Eptinezumab 100 mg (n=131)	Eptinezumab 300 mg (n=129)	Placebo (n=131)
Różnica w porównaniu z placebo	-3,6	-4,4	
95%CI	(-5,0; -2,2)	(-5,7; -3,0)	
wartość p w porównaniu z placebo	<0,0001	<0,0001	

4.4.1.3 Skuteczność długoterminowa

Badanie DELIVER

Eptinezumab wykazał skuteczność u dorosłych z migreną i wcześniejszymi niepowodzeniami leczenia profilaktycznego w kontrolowanej placebo fazie badania klinicznego DELIVER; jego długoterminowa skuteczność w tej populacji nie została jeszcze zgłoszona. Celem badania Ashina 2023a była ocena długoterminowej skuteczności eptinezumabu w populacji pacjentów z migreną podczas 48-tygodniowej fazy przedłużenia badania DELIVER.

Badanie DELIVER było wielośrodkowym, równoległym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym fazy 3b, które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania eptinezumabu w zapobieganiu migrenie u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie profilaktyczne zakończyło się niepowodzeniem. Całkowity czas trwania badania wynosił 76 tygodni i obejmował okres przesiewowy trwający 28–30 dni, okres kontrolowany placebo trwający 24 tygodnie oraz okres przedłużenia z zaślepionym dawkowaniem trwający 48 tygodni.

Spośród 892 pacjentów zrandomizowanych w 24-tygodniowym okresie kontrolowanym placebo, 865 (97,0%) ukończyło tę część badania, wzięło udział w tej fazie przedłużenia z zaślepionym dawkowaniem i zostało uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa (eptinezumab 100 mg, n = 433; eptinezumab 300 mg, n = 432). Do analizy skuteczności włączono 858 pacjentów. Spośród 865 pacjentów, którzy przeszli do fazy przedłużenia, 782 (90,4%) ukończyło ją. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w badaniu DELIVER odsetek pacjentów mający migrenę przewlekłą wynosił mniej niż połowa (46%), pozostałą część stanowili pacjenci z migreną

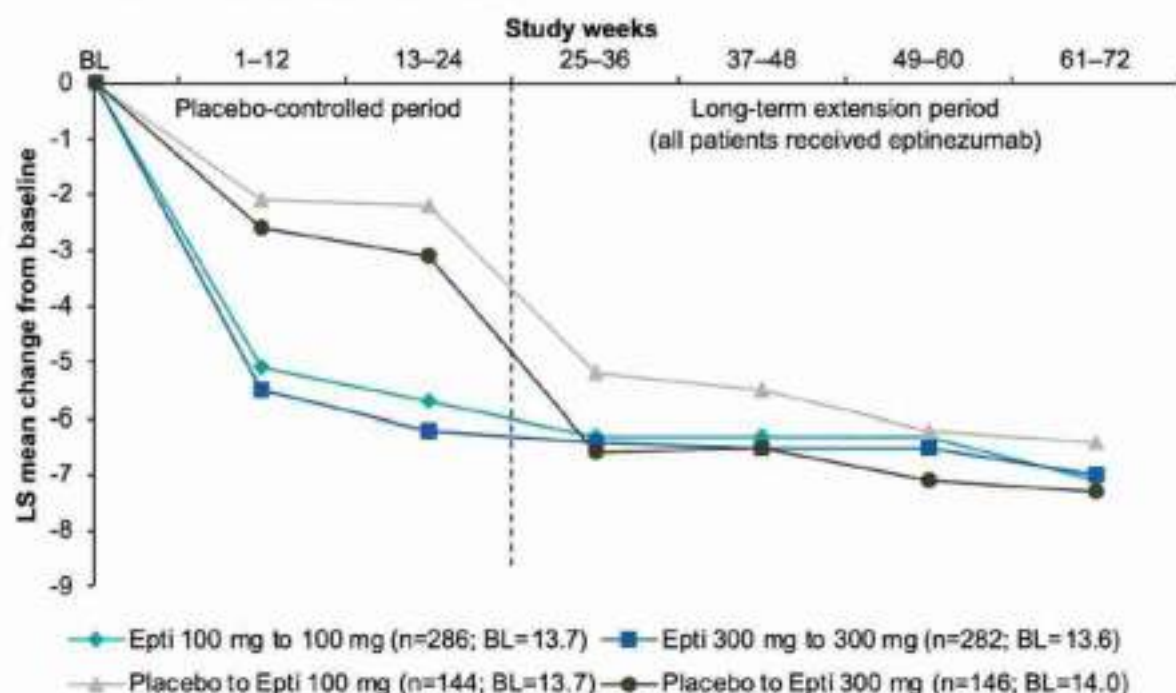
epizodyczną. Informacje dotyczące skuteczności przedstawione poniżej dotyczą wszystkich pacjentów łącznie.

Dni z migreną w miesiącu

W badaniu stwierdzono, że częstość migren była podobna we wszystkich grupach na początku (około 14 dni z migreną miesięcznie, MMD). W ciągu ostatnich 4 tygodni okresu leczenia podwójnie zaślepionego (tygodnie 21-24), pacjenci leczeni eptinezumabem odnotowali większe średnie redukcje MMD (-5,6 dla dawki 100 mg i -5,7 dla dawki 300 mg) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (-2,3 i -2,8).

Pacjenci, którzy początkowo byli leczeni placebo, a w fazie długoterminowej rozpoczęli terapię eptinezumabem, odnotowali znaczny spadek MMD już po pierwszej dawce leku (-5,8 dla placebo/100 mg i -7,2 dla placebo/300 mg w tygodniach 25-28), podobny do efektu obserwowanego u pacjentów leczonych eptinezumabem w okresie kontrolowanym placebo. We wszystkich grupach średnie redukcje MMD utrzymywały się aż do końcowej oceny, co potwierdza długotrwałą skuteczność leczenia.

Ryc. 14 Zmiana względem wartości wyjściowej w liczbie dni z migreną w miesiącu (MMRM- zestaw do analizy skuteczności) [Ashina 2023a].



Skróty: BL - wartość wyjściowa; Epti - eptinezumab; LS - metoda najmniejszych kwadratów; MMRM - model mieszany dla powtarzanych pomiarów.

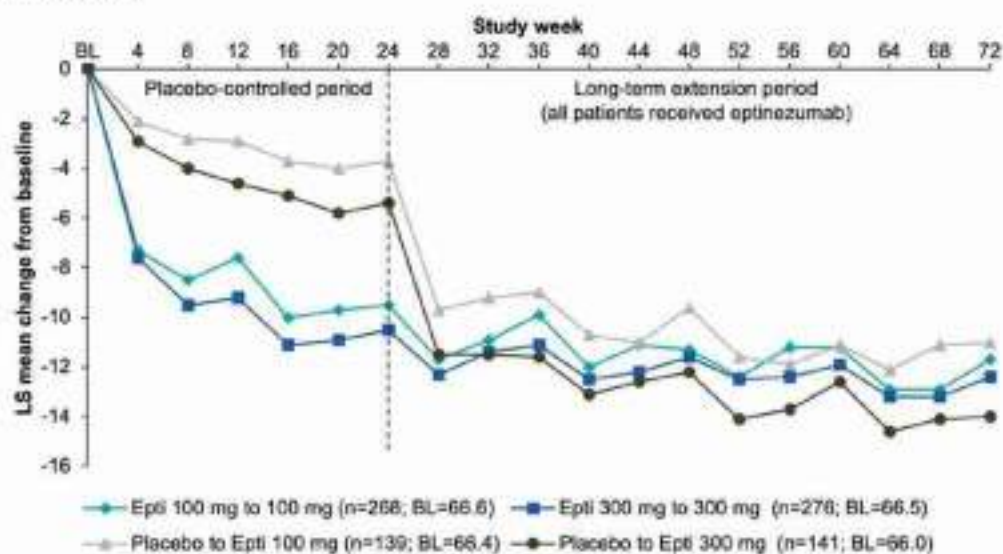
Wpływ na ból głowy

W badaniu DELIVER oceniano pacjentów z ciężkim wpływem migreny na życie (średni wynik HIT-6 na początku wynosił 66,0-66,6, co wskazywało na poważne ograniczenia związane z chorobą). Już po pierwszej infuzji eptinezumabu zaobserwowano znaczną poprawę, zarówno u pacjentów leczonych od początku eptinezumabem, jak i tych, którzy przechodzili z placebo na eptinezumab w fazie przedłużenia. W 4. tygodniu wyniki HIT-6 zmniejszyły się średnio o 7,3-7,6 punktu u pacjentów otrzymujących eptinezumab od początku, a w 28. tygodniu

o 9,7-11,5 punktu u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie eptinezumabem po okresie placebo.

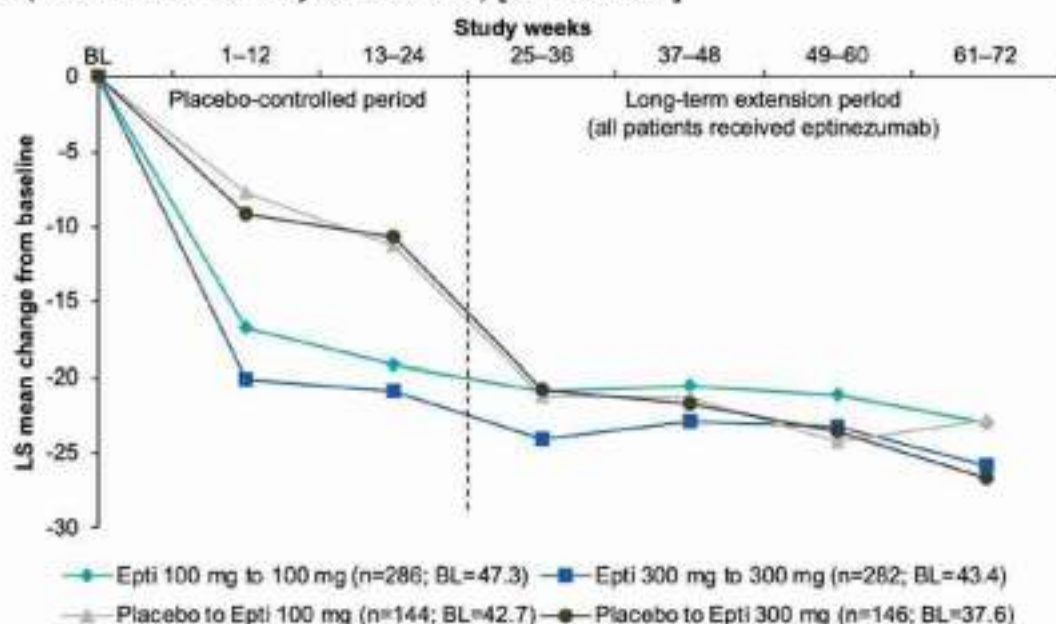
Do końca badania wyniki HIT-6 spadły o 11-14 punktów we wszystkich grupach, co oznaczało redukcję wpływu migreny z ciężkiego (wynik >60) do umiarkowanego (wynik -52-55) (Ryc. 15). Podobnie, odsetek ciężkich ataków migreny, który na początku wynosił 37,6-47,3%, uległ znacznemu zmniejszeniu. W pierwszych 4 tygodniach odnotowano redukcję o 18,4-19,9% u pacjentów leczonych od początku eptinezumabem, a u pacjentów przechodzących z placebo - redukcję o 21,3-23,9% w tygodniach 25-28. Do końca badania, w ostatnich 4 tygodniach (tygodnie 69-72), odsetek ciężkich ataków zmniejszył się o 22,1-25,3% względem wartości początkowych.

Ryc. 15 Zmiana względem wartości wyjściowej w teście HIT-6 (MMRM- zestaw analizy skuteczności) [Ashina 2023a]



Skróty: BL - wartość wyjściowa; Epti - eptinezumab; HIT-6 - 6-punktowy Test Wpływu Bólu Głowy; LS - metoda najmniejszych kwadratów; MMRM - model mieszany dla powtarzanych pomiarów.

Ryc. 16 Średnie zmiany względem wartości wyjściowej w odsetku ataków migreny o ciężkim nasileniu (MMRM- zestaw analizy skuteczności) [Ashina 2023a]



Skróty: BL - wartość wyjściowa; Epti - eptinezumab; LS - metoda najmniejszych kwadratów; MMRM - model mieszany dla powtarzanych pomiarów.

Stosowanie ostrych leków na migrenę

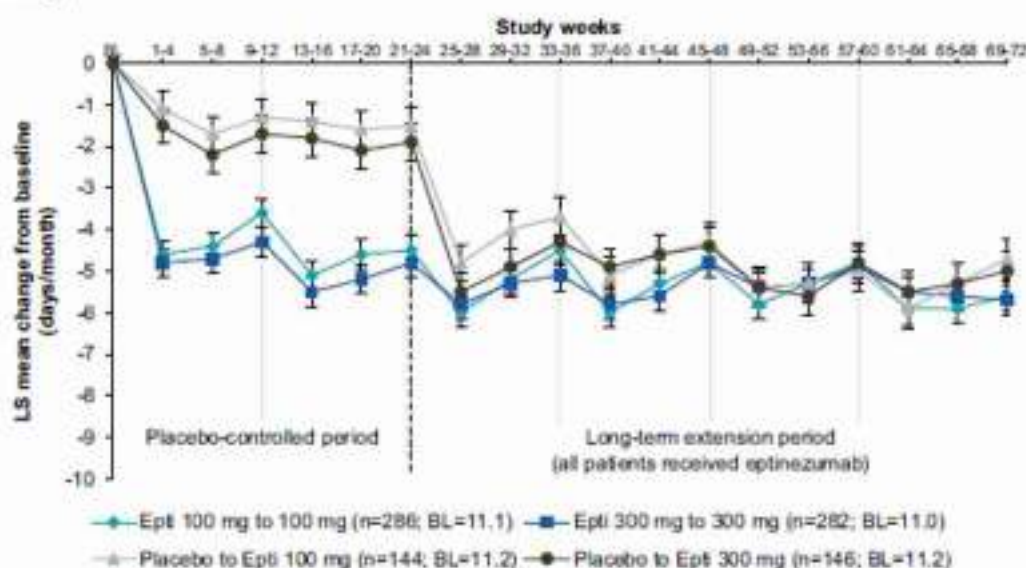
Eptinezumab spowodował większe redukcje niż placebo w liczbie dni/miesiąc stosowania AHM (leków na ostre bóle głowy) podczas 24-tygodniowego okresu kontrolowanego placebo (zarówno w całkowitej populacji, jak w i w populacji z MO (ang. *medication overuse*, nadużywanie leków)). W populacji z MO zaobserwowano większe poprawy liczbowo w porównaniu do całkowitej populacji.

Pacjenci, którzy przeszli z placebo na eptinezumab, doświadczyli redukcji liczby dni stosowania AHM porównywalnych do tych, którzy byli leczeni eptinezumabem od początku. W populacji rozszerzenia średnie (błąd standardowy [SE]) zmiany względem wartości wyjściowych w tygodniach 1-4 wynosiły $-4,6$ (0,32; 100 mg) i $-4,8$ (0,32; 300 mg), a w tygodniach 25-28 wynosiły $-4,8$ (0,44; placebo-100 mg) i $-5,5$ (0,44; placebo-300 mg; Ryc. 17Tab. 17).

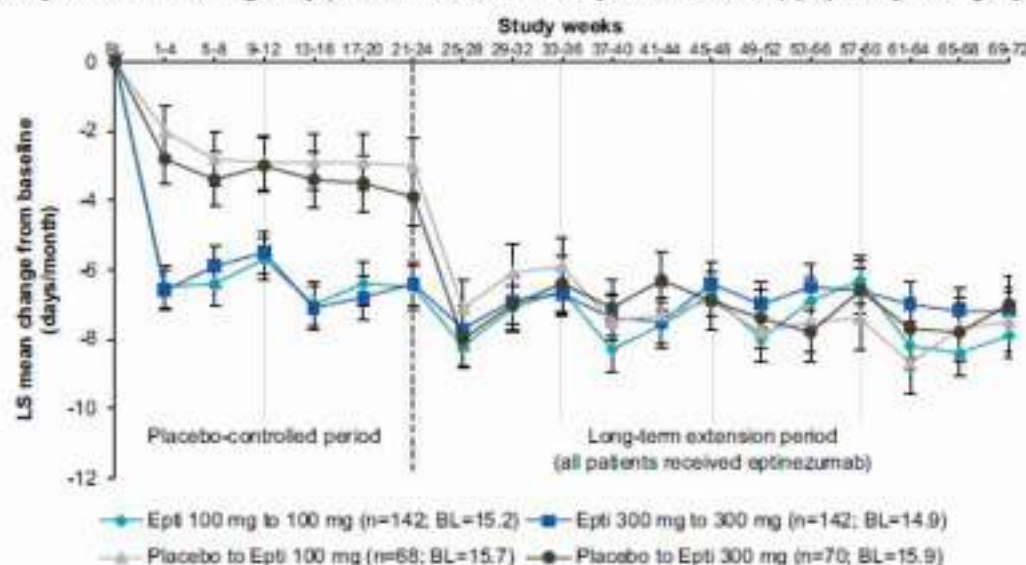
W populacji MO w okresie rozszerzenia średnie (SE) zmiany względem wartości wyjściowych w tygodniach 1-4 wynosiły $-6,5$ (0,59; 100 mg) i $-6,6$ (0,57; 300 mg), a w tygodniach 25-28 $-7,1$ (0,81; placebo-100 mg) i $-8,0$ (0,80; placebo-300 mg; Ryc. 18Tab. 18).

Wszystkie grupy leczenia utrzymały lub jeszcze bardziej zmniejszyły stosowanie AHM w ciągu 18 miesięcy leczenia (zakres średnich [SE] zmian w tygodniach 69-72: całkowita populacja rozszerzenia, $-4,7$ [0,49] do $-5,7$ [0,37] dni/miesiąc; populacja MO w rozszerzeniu, $-7,0$ [0,85] do $-7,9$ [0,67] dni/miesiąc).

Ryc. 17 Średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w liczbie dni/miesiąc przyjmowania ostrych leków na migrenę (MMRM- zestaw analizy skuteczności) populacja całkowita [Gryglas 2024]



Ryc. 18 Średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w liczbie dni/miesiąc przyjmowania ostrych leków na migrenę (MMRM- zestaw analizy skuteczności) populacja MO [Gryglas 2024]



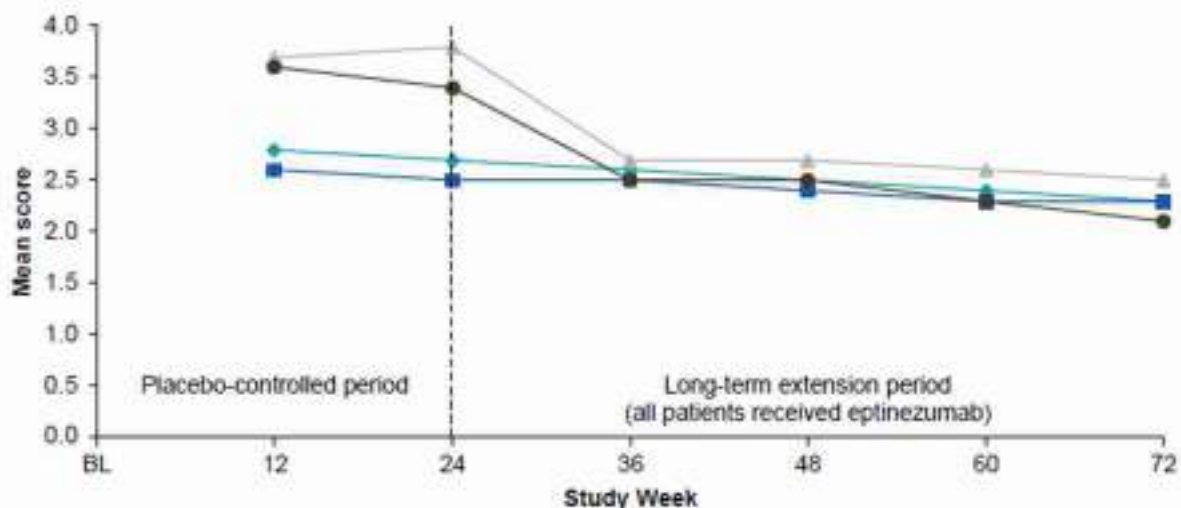
Leki stosowane w leczeniu doraźnym migreny obejmowały ergotaminy, tryptany, proste środki przeciwbólowe, złożone środki przeciwbólowe oraz opioidy. Skróty: BL - wartość wyjściowa; Epti - eptinezumab; LS - metoda najmniejszych kwadratów; MMRM - model mieszany dla powtarzanych pomiarów; MO - nadużywanie leków.

Pozostałe punkty końcowe raportowane przez pacjentów

Wpływ leczenia na inne wyniki zgłaszane przez pacjentów był również pozytywny, wykazując spójność z każdą dodatkową dawką, a grupa pacjentów początkowo przyjmujących placebo, a teraz eptinezumab, osiągała podobne wyniki jak grupa pacjentów przyjmujących aktywne leczenie przez cały czas trwania badania. Pod koniec badania średnie wyniki PI-MBS i PGIC odzwierciedlały "dużą poprawę" w zakresie najbardziej uciążliwego objawu pacjenta oraz stanu choroby, odpowiednio (Ryc. 17 i Ryc. 19). Średnie wyniki MSQ w subskali funkcji roli - ograniczających poprawiły się o 32-40 punktów, a subskale funkcji roli - zapobiegawczej i emocjonalnej o 26-33 punkty każda. Średnie wyniki EQ-5D-5L poprawiły się o 6-9 punktów

(Ryc. 21). Pacjenci pracujący zgłaszali o 3,5–7,4 dnia mniej nieobecności (WPAI:M absencja), a redukcje w subskalach WPAI:M prezencjonizmu, utraty produktywności pracy oraz ograniczeń w aktywności były zgodne z większą zdolnością do pracy, gdy byli obecni.

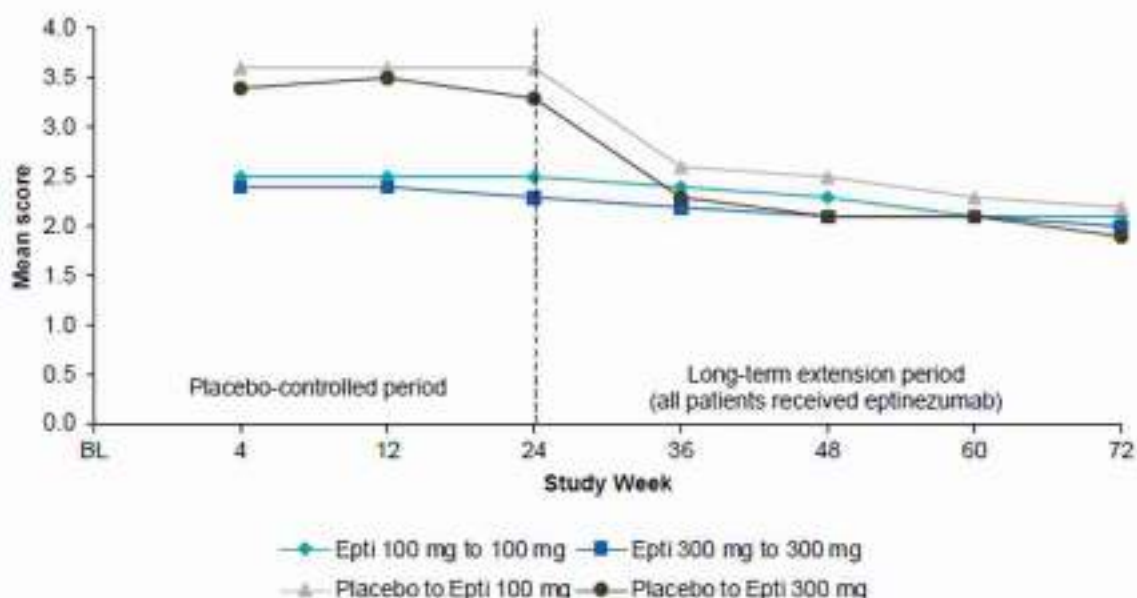
Ryc. 19 Średni wynik PI-MBS* (MMRM- zestaw analizy skuteczności) [Ashina 2023a]



*Najbardziej Uciążliwy Objaw Zidentyfikowany przez Pacjenta (PI-MBS)

Pacjenci werbalnie wskazali swój najbardziej uciążliwy objaw podczas przesiewania i ocenili swój postrzegany poziom poprawy podczas każdej kolejnej wizyty, używając 7-punktowej skali (1 = bardzo duża poprawa, 2 = duża poprawa, 3 = minimalna poprawa, 4 = brak zmiany, 5 = minimalne pogorszenie, 6 = duże pogorszenie, 7 = bardzo duże pogorszenie).

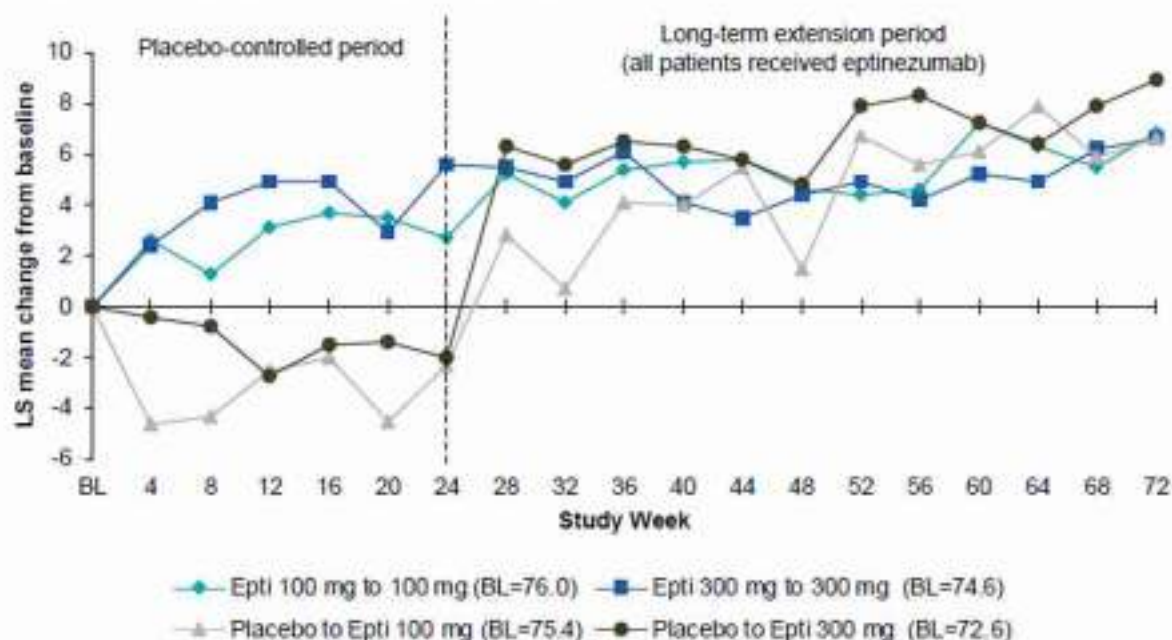
Ryc. 20 Średni wynik PGIC* (MMRM- zestaw analizy skuteczności) [Ashina 2023a]



*Globalne Wrażenie Zmiany u Pacjenta (PGIC)

PGIC składa się z jednego pytania dotyczącego wrażenia pacjenta na temat zmiany w stanie choroby od początku badania. Pacjenci ocenili swój postrzegany poziom poprawy podczas każdej wizyty, używając 7-punktowej skali (1 = bardzo duża poprawa, 2 = duża poprawa, 3 = minimalna poprawa, 4 = brak zmiany, 5 = minimalne pogorszenie, 6 = duże pogorszenie, 7 = bardzo duże pogorszenie).

Ryc. 21 Średnia zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej w wyniku VAS EQ-5D-5L* (MMRM-zestaw analizy skuteczności) [Ashina 2023a]



*EQ-5D-5L

EQ-5D-5L składa się z 5 elementów opisowych (mobilność, samoopieka, zwykłe aktywności, ból/dyskomfort oraz depresja/lęk) oraz VAS ogólnego stanu zdrowia. Skala VAS ma zakres od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia).

Badanie PREVAIL

Analiza post hoc badania PREVAIL zbadała skuteczność eptinezumabu w leczeniu przez okres do 2 lat w ramach leczenia otwartego u pacjentów z migreną przewlekłą, którzy mieli potwierdzoną diagnozę bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków (MOH) podczas okresu przesiewowego.

Uczestnicy badania otrzymywali do ośmiu infuzji dożylnych eptinezumabu w dawce 300 mg co kwartał w ramach badania PREVAIL, które było badaniem jednoramiennym, otwartym, 3 fazy. Przeprowadzono pomiary bezpieczeństwa oraz wyniki zgłaszane przez pacjentów, takie jak: Migraine Disability Assessment (MIDAS), 6-punktowy test wpływu bólu głowy (HIT-6), najbardziej uciążliwy objaw zidentyfikowany przez pacjenta (PI-MBS), Globalne wrażenie zmiany u pacjenta (PGIC) oraz 36-punktowa krótka ankieta zdrowia (SF-36) w określonych przedziałach czasowych. Pacjenci byli monitorowani przez okres do 20 tygodni po ostatniej infuzji (Tydzień 104).

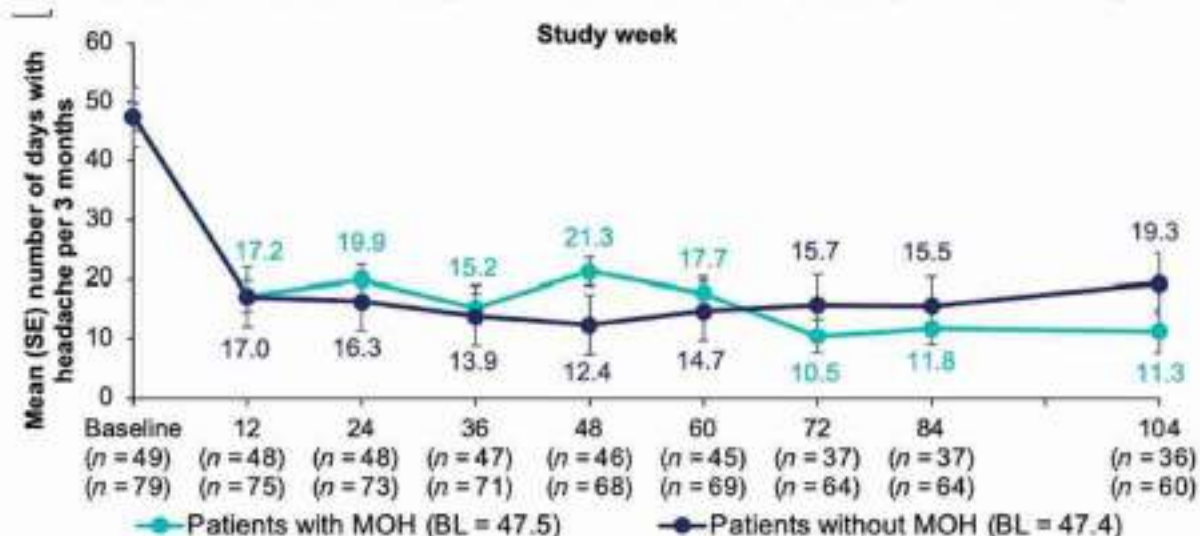
W ramach tego badania otwartego zbadano efekty stosowania eptinezumabu u podgrupy pacjentów z migreną przewlekłą oraz bólem głowy spowodowanym nadużywaniem leków (MOH). Wyniki pokazały, że po dwóch latach leczenia eptinezumabem pacjenci zgłosili, że liczba dni z bólem głowy zmniejszyła się o ponad połowę, bóle głowy stały się mniej intensywne, a same bóle głowy w znacznie mniejszym stopniu

przeszkadzały w codziennym życiu. Terapia zapobiegawcza eptinezumabem u pacjentów z migreną przewlekłą przyniosła korzyści również w grupie pacjentów z MOH.

Ocena niepełnosprawności w migrenie (MIDAS)

W podgrupie pacjentów z MOH podczas okresu przesiewowego, średni (SE) całkowity wynik MIDAS zmniejszył się z 60,0 (9,2) w punkcie wyjściowym do 25,3 (8,4) 3 miesiące po pierwszej dawce (Tydzień 12); poprawa utrzymywała się przez całe badanie, osiągając najniższy poziom średnich wyników całkowitych w Tygodniu 72 (średnia [SE], 8,2 [2,0]). Średnie wyniki całkowite w tygodniach 84 (przed podaniem ostatniej dawki) i 104 (20 tygodni po ostatniej dawce) wyniosły odpowiednio 8,6 (2,3) i 14,1 (4,4). Poprawa całkowitego wyniku MIDAS była większa u pacjentów z diagnozą MOH podczas przesiewania niż u pacjentów bez tej diagnozy, z średnią zmianą od wartości wyjściowej w Tygodniu 104 wynoszącą -51,9 (12,6) i -27,7 (8,8) punktów, odpowiednio (Ryc. 22).

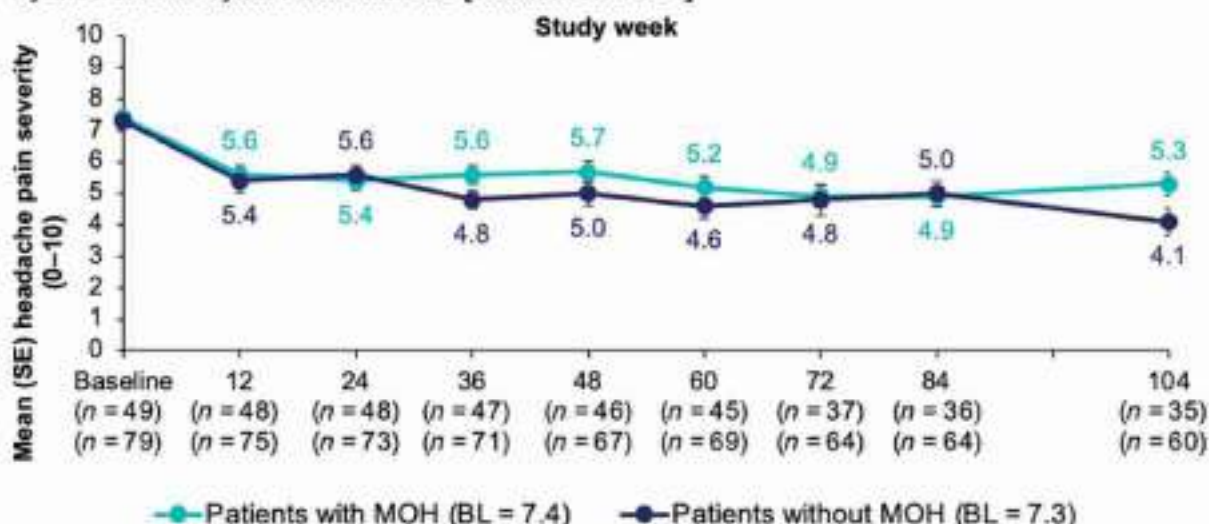
Ryc. 22 Średnia liczba dni z bólem głowy w ciągu ostatnich 3 miesięcy [Blumenfeld 2023]



skrót: BL- poziom wyjściowy; MIDAS- Migraine Disability Assessment; MOH- nadużywanie leków ból głowy; SE- błąd standardowy.

Na początku badania 85,7% (42/49) pacjentów z MOH miało całkowite wyniki MIDAS wskazujące na silny wpływ na codzienne funkcjonowanie (≥ 21); w tygodniu 12 taki poziom wpływu zgłaszało tylko 29,2% (14/48) pacjentów, a w Tygodniach 72, 84 i 104 tylko 8,1% (3/37), 16,2% (6/37) i 19,4% (7/36), odpowiednio (Ryc. 23).

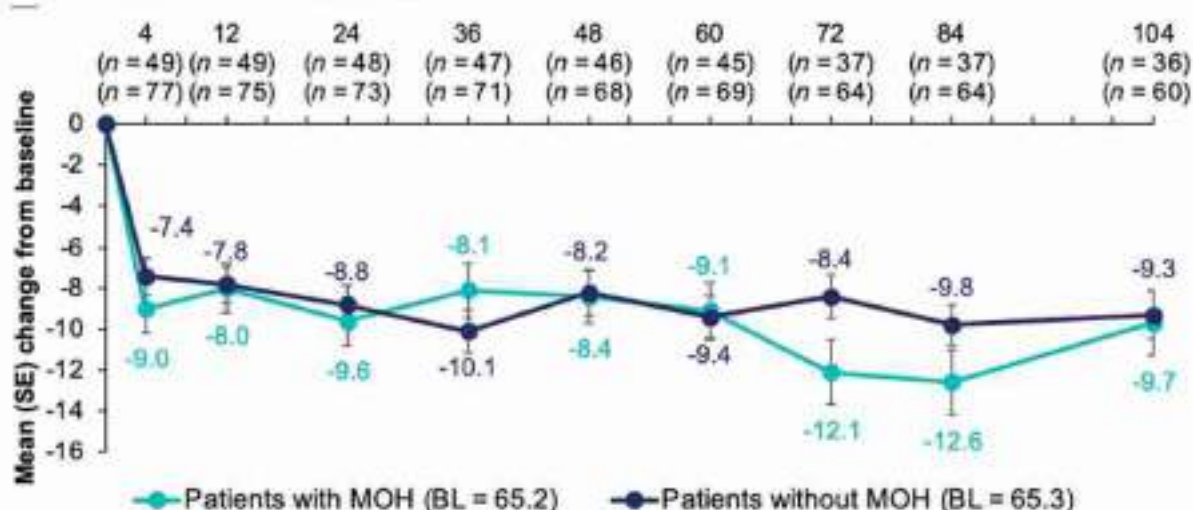
Ryc. 23 Średni wynik nasilenia bólu [Blumenfeld 2024]



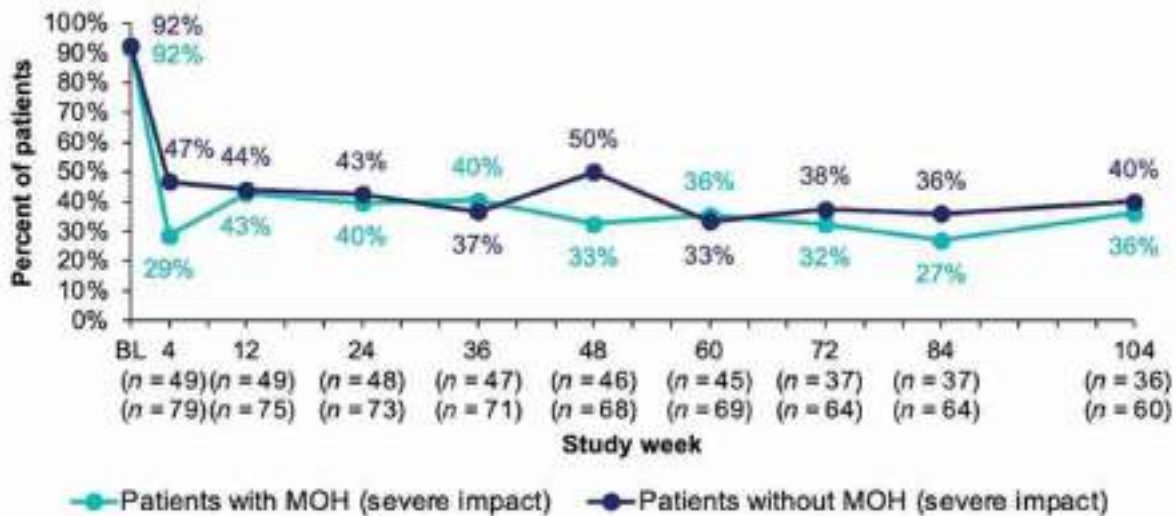
skrót: BL- poziom wyjściowy; MIDAS- Migraine Disability Assessment; MOH- nadużywanie leków ból głowy; SE- błąd standardowy.

Pacjenci w podgrupie MOH zgłaszali znaczne zmniejszenie liczby dni z bólem głowy po leczeniu eptinezumabem, które były porównywalne z wynikami pacjentów bez MOH po leczeniu eptinezumabem. Średnia liczba dni z bólem głowy na miesiąc, wynosząca 15,8 dni (średnia [SE] w punkcie wyjściowym, zmniejszyła się do 5,7 dni/miesiąc (17,2 [3,6]) w tygodniu 12, 3,9 dni/miesiąc (11,8 [2,9]) w Tygodniu 84 oraz 3,8 dni/miesiąc (11,3 [3,1]) w tygodniu 104 (Ryc. 24). Bóle głowy, które wystąpiły, były mniej bolesne (średnia [SE] dodatkowe pytanie MIDAS B: zmiana o -1,8 [0,2] punktu w skali 10-punktowej w tygodniu 12, -2,7 [0,5] w Tygodniu 84 i -2,2 [0,4] w Tygodniu 104; Ryc. 25). Łącznie 43/49 (87,8%) pacjentów zgłosiło $\geq 50\%$ redukcję liczby dni z bólem głowy podczas jednej lub więcej wizyt w przynajmniej jednym 3-miesięcznym okresie; z tych pacjentów 69,4% uzyskało taki poziom odpowiedzi przez 15 miesięcy lub dłużej. Stosowanie leków przeciwbólowych było zgodne z częstotliwością zgłaszanych dni migrenowych.

Ryc. 24 Średnia zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej w całkowitym wyniku testu HIT-6 u pacjentów z MOH i bez MOH [Blumenfeld 2024]



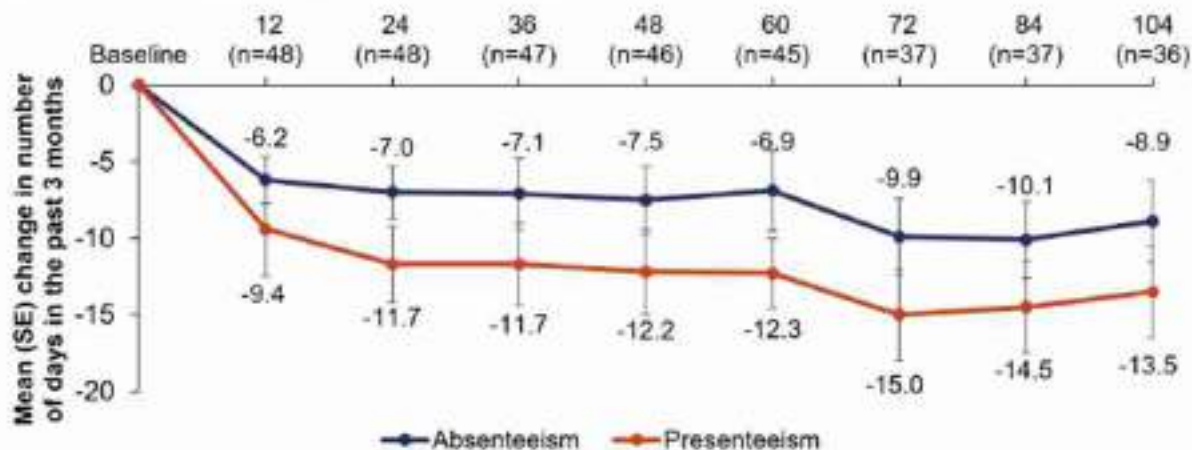
Ryc. 25 Procent pacjentów z MOH i bez MOH z ciężkim wpływem (całkowity wynik HIT-6 ≥ 60) w tym samym okresie czasu [Blumenfeld 2024]



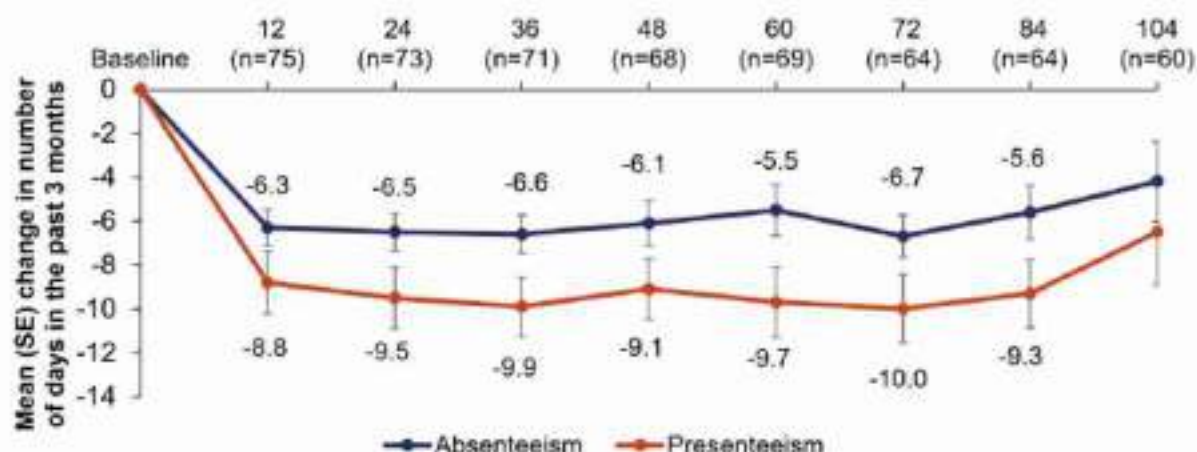
Średni (SE) wynik wyjściowy wynosił 65,2 (4,3). Wpływ na życie klasyfikowany jest jako ciężki (wynik całkowity ≥ 60), znaczny (56-59), umiarkowany (50-55) oraz mały lub brak (≤ 49). HIT-6, 6-punktowy test wpływu bólu głowy; MOH, ból głowy spowodowany nadużywaniem leków; SE, błąd standardowy.

Średnie wyniki absencji i prezencjonizmu (na podstawie MIDAS) również zmniejszyły się w podgrupie MOH i, w kategorii ciężkiej, były porównywalne z wynikami pacjentów bez MOH po leczeniu eptinezumabem. Średnia (SE) liczba dni nieobecności w okresie 3 miesięcy (absencja) zmniejszyła się z 9,9 (1,9) w punkcie wyjściowym do 1,2 (0,3) i 2,5 (0,8) w Tygodniach 84 i 104, odpowiednio. Średnia (SE) liczba dni z ograniczoną produktywnością (prezencjonizm) zmniejszyła się z 15,8 (2,4) w punkcie wyjściowym do 2,4 (0,8) i 3,3 (1,1) w Tygodniach 84 i 104, odpowiednio (Ryc. 26, Ryc. 27).

Ryc. 26 Zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej w wynikach absencji i prezencjonizmu MIDAS* przez 2 lata, podgrupa MOH [Blumenfeld 2024 suplement]



Ryc. 27 Zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej w wynikach absencji i prezencjonizmu MIDAS* przez 2 lata, podgrupa pacjentów bez MOH.



*Absencja była obliczana poprzez uśrednienie odpowiedzi na pytania 1, 3 i 5; prezencjonizm poprzez uśrednienie odpowiedzi na pytania 2 i 4.

MIDAS, Migraine Disability Assessment; MOH, ból głowy spowodowany nadużywaniem leków; SE, błąd standardowy.

4.4.1.4 Skuteczność eptinezumabu w stosunku do wcześniej stosowanego leczenia

W badaniu DELIVER eptinezumab bardziej niż placebo zmniejszał liczbę dni z migreną w miesiącu (MMDs) u pacjentów, u których wcześniej nie powiodły się 2-4 próby leczenia profilaktycznego migreny. Poniższa analiza post hoc (Pożo Rosich 2024) oceniała skuteczność eptinezumabu w 24-tygodniowym okresie kontrolowanym placebo badania DELIVER w podgrupach pacjentów zdefiniowanych na podstawie rodzaju wcześniejszych niepowodzeń terapeutycznych.

Badanie DELIVER (NCT04418765) losowo przydzieliło dorosłych pacjentów z migreną do grup otrzymujących eptinezumab w dawce 100 mg, 300 mg lub placebo, podawanych dożylnie co 12 tygodni. Zmiany względem wartości wyjściowych w liczbie dni z migreną w miesiącu (MMDs) oraz odsetki pacjentów z co najmniej 50% redukcją liczby MMDs względem wartości wyjściowych (wskaźniki odpowiedzi na migrenę [MRRs]) podsumowano w podgrupach pacjentów zdefiniowanych na podstawie rodzaju wcześniejszych niepowodzeń leczenia [Tab. 50].

Podgrupy nie były wzajemnie wykluczające się i obejmowały pacjentów, u których leczenie topiramatem, beta-blokerami (metoprololem, propranololem), amitryptyliną i/lub flunaryzyną zakończyło się niepowodzeniem.

Tab. 50 Skrócona charakterystyka pacjentów z badania DELIVER, według typu wcześniejszego niepowodzenia leczenia profilaktycznego [Pożo Rosich 2024]

Parametr	Topiramát (n=633)	Beta-blokery (n=538)	Amitryptylina (n=508)	Flunaryzyna (n=333)
Płeć, n (%)				
Kobiety	562 (88,8%)	488 (90,7%)	458 (90,2%)	303 (91,0%)
Mężczyźni	71 (11,2%)	50 (9,3%)	50 (9,8%)	30 (9,0%)
Wiek (lata), średnia (SD)	43,8 (10,7)	43,7 (10,6)	44,0 (10,7)	44,3 (10,8)
Kraj, n (%)				
Polska	163 (25,8%)	163 (30,3%)	90 (17,7%)	170 (51,1%)
Czechy	207 (32,7%)	102 (19,0%)	130 (25,6%)	22 (6,6%)

Parametr	Topiramát (n=633)	Beta-blokery (n=538)	Amitryptylina (n=508)	Flunaryzyna (n=333)
Gruzja	87 (13,7%)	140 (26,0%)	158 (31,1%)	65 (19,5%)
Europa Wschodnia*	76 (12,0%)	49 (9,1%)	41 (8,1%)	39 (11,7%)
Europa Południowa*	69 (10,9%)	52 (9,7%)	55 (10,8%)	26 (7,8%)
Europa Zachodnia*	26 (4,1%)	28 (5,2%)	29 (5,7%)	11 (3,3%)
USA	5 (0,8%)	4 (0,7%)	5 (1,0%)	0
Choroby współistniejące, n (%)				
Psychiatryczne	91 (14,4%)	68 (12,6%)	64 (12,6%)	41 (12,3%)
Naczyniowe/kardiologiczne	98 (15,5%)	83 (15,4%)	69 (13,6%)	35 (10,5%)
Układ nerwowy	31 (4,9%)	27 (5,0%)	16 (3,1%)	18 (5,4%)
Wiek w momencie diagnozy migreny (lata)	28,7 (12,4)	29,7 (12,3)	30,4 (12,5)	30,4 (11,9)
MMDs na początku badania, średnia (SD)	13,8 (5,7)	13,7 (5,6)	14,2 (5,5)	13,8 (5,6)
Diagnoza migreny, n (%)				
Migrena przewlekła	291 (46,0%)	240 (44,6%)	247 (48,6%)	153 (45,9%)
Migrena epizodyczna	341 (53,9%)	298 (55,4%)	260 (51,2%)	180 (54,1%)
Nie dotyczy	1 (0,2%)	0	1 (0,2%)	0
Diagnoza MOH (nadużywanie leków), n (%)	81 (12,8%)	72 (13,4%)	66 (13,0%)	46 (13,8%)
Niepowodzenia wcześniejszego leczenia, n (%):				
2	357 (56,4%)	288 (53,5%)	259 (51,0%)	175 (52,6%)
3	218 (34,4%)	194 (36,1%)	199 (39,2%)	113 (33,9%)
4	57 (9,0%)	56 (10,4%)	49 (9,6%)	45 (13,5%)

*Europa Wschodnia obejmuje Bułgarię, Węgry, Rosję i Słowację.

*Europa Zachodnia obejmuje Niemcy, Danię, Finlandię oraz Szwecję

*Europa Południowa obejmuje Belgię, Hiszpanię, Francję, Wielką Brytanię i Włochy.

*MMDs: Średnia miesięczna liczba dni z migreną; MOH: Migrena związana z nadużywaniem leków.

Pełny zestaw analiz objął 890 pacjentów (eptinezumab 100 mg, n = 299; eptinezumab 300 mg, n = 293; placebo, n = 298). Wśród pacjentów: 71,1% miało wcześniejsze niepowodzenie w leczeniu topiramatem, 60,4% beta-blokerami, 57,1% amitryptyliną, a 37,4% flunarizyną. Większość pacjentów (90%) to kobiety, średni wiek wynosił około 44 lata, a średnia liczba dni z migreną na początku badania wynosiła 13,7-14,2.

Redukcja dni z migreną (MMDs) była większa w grupie eptinezumabu niż placebo w każdej podgrupie. Efekt był widoczny już po pierwszej infuzji (Tygodnie 1-4) i utrzymywał się lub poprawiał przez cały okres 24 tygodni. Po drugiej infuzji (Tygodnie 13-24) pacjenci otrzymujący eptinezumab osiągnęli większe zmniejszenie liczby dni migrenowych niż ci, którzy otrzymali placebo. We wszystkich podgrupach, niezależnie od rodzaju wcześniejszego niepowodzenia leczenia zapobiegawczego, eptinezumab wykazał większe redukcje liczby dni migrenowych (MMDs) w porównaniu do placebo (Tab. 51).

Tab. 51 Zmiana w stosunku do wartości początkowej liczby dni z migreną w ciągu miesiąca, w odstępach 12-tygodniowych, w zależności od typu niepowodzenia wcześniejszego leczenia profilaktycznego [Poza Rosich 2024]

Leczenie	Eptinezumab 100 mg	Eptinezumab 300 mg	Placebo
Topiramát			

Leczenie	Eptinezumab 100 mg	Eptinezumab 300 mg	Placebo
Tygodnie 1-12	207	217	209
Średnia LS (SD)	-4,8 (0,44)	-5,5 (0,43)	-2,3 (0,43)
Różnica względem placebo, Średnia LS (95% CI)	-2,5 (-3,4; -1,7)	-3,3 (-4,1; -2,4)	
Wartość P vs placebo	<0.0001	<0.0001	
Tygodnie 13-24	199	213	209
Średnia LS (SD)	-5,4 (0,47)	-6,2 (0,45)	-2,4 (0,46)
Różnica względem placebo, Średnia LS (95% CI)	-3,0 (-3,9; -2,0)	-3,8 (-4,7; -2,8)	
Wartość P vs placebo	<0.0001	<0.0001	
Beta-blockery			
Tygodnie 1-12	183	164	191
Średnia LS (SD)	-4,5 (0,55)	-5,0 (0,56)	-1,6 (0,54)
Różnica względem placebo, Średnia LS (95% CI)	-2,9 (-3,8; -2,0)	-3,4 (-4,3; -2,5)	
Wartość P vs placebo	<0.0001	<0.0001	
Tygodnie 13-24	174	162	189
Średnia LS (SD)	-5,0 (0,57)	-5,9 (0,58)	-2,0 (0,56)
Różnica względem placebo, Średnia LS (95% CI)	-3,0 (-4,0; -2,0)	-3,9 (-4,9; -2,9)	
Wartość P vs placebo	<0.0001	<0.0001	
Amłtryptylina			
Tygodnie 1-12	159	174	175
Średnia LS (SD)	-4,7 (0,51)	-5,0 (0,48)	-1,8 (0,50)
Różnica względem placebo, Średnia LS (95% CI)	-3,0 (-3,9; -2,0)	-3,2 (-4,2; -2,3)	
Wartość P vs placebo	<0.0001	<0.0001	
Tygodnie 13-24	153	169	172
Średnia LS (SD)	-5,6 (0,54)	-6,0 (0,51)	-2,2 (0,53)
Różnica względem placebo, Średnia LS (95% CI)	-3,3 (-4,4; -2,3)	-3,8 (-4,8; -2,8)	
Wartość P vs placebo	<0.0001	<0.0001	
Flunarizyna			
Tygodnie 1-12	123	101	109
Średnia LS (SD)	-5,0 (0,73)	-5,5 (0,76)	-2,4 (0,78)
Różnica względem placebo, Średnia LS (95% CI)	-2,6 (-3,7; -1,4)	-3,0 (-4,2; -1,8)	
Wartość P vs placebo	<0.0001	<0.0001	
Tygodnie 13-24	121	97	109
Średnia LS (SD)	-5,6 (0,75)	-6,0 (0,78)	-2,6 (0,79)
Różnica względem placebo, Średnia LS (95% CI)	-3,0 (-4,2; -1,8)	-3,4 (-4,7; -2,1)	
Wartość P vs placebo	<0.0001	<0.0001	
Szacowane średnie LS oraz 95% przedziały ufności pochodzą z modelu mieszanej analizy dla pomiarów powtarzanych, w którym uwzględniono miesiąc, kraj, czynnik stratyfikacji (dni bólów głowy miesięcznie na początku badania: ≤ 14 / > 14), oraz leczenie jako czynniki, wynik na początku badania jako zmienną ciągłą, interakcję leczenia z miesiącem, interakcję wyniku początkowego z miesiącem oraz interakcję stratyfikacji z miesiącem. CI - przedział ufności, LS - metoda najmniejszych kwadratów, SD - odchylenie standardowe			

4.4.1.5 Eptinezumab a dłuższe okresy międzynapadowe

Dłuższe okresy międzynapadowe mogą zapewnić pacjentom więcej czasu na „zresetowanie” układu nerwowego po poprzednim epizodzie, co potencjalnie prowadzi do poprawy stanu choroby. W ramach analizy post-hoc (Tepper 2024) postanowiono sprawdzić tę hipotezę na podstawie badania PROMISE-2.

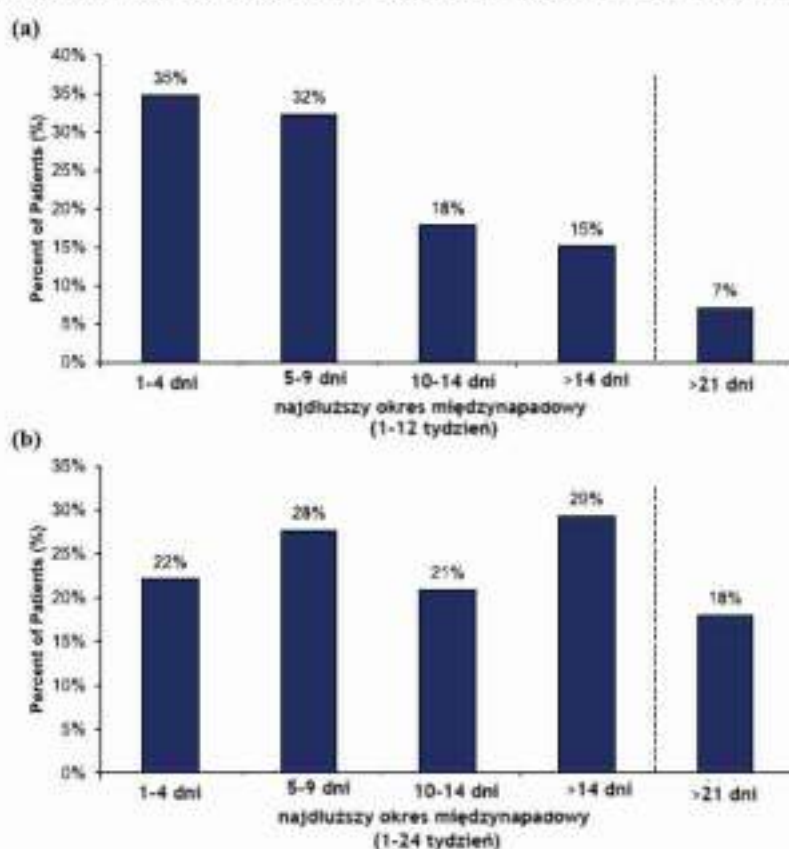
W badaniu PROMISE-2 1072 pacjentów otrzymało leczenie i zostało uwzględnionych w pełnej populacji analizy. Średni wiek pacjentów wynosił 40,5 lat, większość stanowiły kobiety (88,2%) oraz osoby białe (91,0%). Średni czas od diagnozy migreny to 18,1 lat, a średnia liczba dni z bólem głowy wynosiła 20,5 dni na miesiąc. Średni wynik HIT-6 we wszystkich grupach wynosił 65, co wskazuje na ciężki wpływ bólów głowy na życie.

W analizie okresów międzynapadowych w tygodniach 1-12 zidentyfikowano 13 854 okresy międzynapadowe (4651 w grupie eptinezumabu 100 mg, 4380 w grupie eptinezumabu 300 mg, 4823 w grupie placebo). Średnia długość okresu międzynapadowego wynosiła 5,3 dnia. Po wykluczeniu okresów z >10% brakującymi danymi, średnia długość najdłuższego okresu międzynapadowego na pacjenta wynosiła 9,4 dnia.

W analizie obejmującej tygodnie 1-24 zidentyfikowano 23 643 okresy międzynapadowe (7855 w grupie eptinezumabu 100 mg, 7399 w grupie eptinezumabu 300 mg, 8389 w grupie placebo). Średnia długość okresu międzynapadowego była dłuższa niż w tygodniach 1-12 i wynosiła 6,9 dnia. Po wykluczeniu okresów z >10% brakującymi danymi, średnia długość najdłuższego okresu międzynapadowego wynosiła 15,0 dnia.

W tygodniach 13-24 rozkład okresów międzynapadowych miał charakter bimodalny, podobnie jak w tygodniach 1-24 [Tepper 2024].

Ryc. 28 Najdłuższy okres międzynapadowy w tygodniu 1-12 oraz 1-24 [Tepper 2024]



4.4.2 Skuteczność eptinezumabu w porównaniu z komparatorami w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej (porównanie pośrednie)

W poniższym podrozdziale przedstawiono wyniki porównania pośredniego eptinezumabu z erenumabem oraz fremanezumabem.

Dane dla komparatorów ekstrahowano dla odpowiednich subpopulacji chorych (pacjentów z migreną przewlekłą), zgodnych z refundowanym dawkowaniem dla erenumabu 140 mg miesięcznie oraz dla fremanezumabu 225 mg miesięcznie. Wyniki z poszczególnych badań komparatorów zaczerpnięto z publikacji wtórnych Naghdi 2023, Sacco 2022 oraz Haghdoost 2023, szczegóły przedstawiono w rozdziale 4.1.

Do ocenianych punktów końcowych należały: dni z migreną w miesiącu, zmniejszenie liczby dni z migreną u co najmniej 50% pacjentów, dni z bólem głowy, dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę oraz wynik testu HIT-6.

4.4.2.1 Eptinezumab vs erenumab

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie eptinezumabu z erenumabem przez wspólny komparator - placebo. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003).

Główną analizę stanowi porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z erenumabem dla podobnych okresów badania (12-24 tygodnie w każdym z badań). Szczegółowe czasy trwania poszczególnych badań przedstawiono w Tab. 4.

4.4.2.1.1 Dni z migreną w miesiącu

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie eptinezumabem nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia erenumabem w zakresie dni z migreną w miesiącu w populacji pacjentów z migreną przewlekłą przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12 i 24 tygodnie dla badań eptinezumabu oraz 12 tygodni dla erenumabu. Porównanie pośrednio sprawdzano dla każdej z dawek, tj. eptinezumabu 100 mg vs erenumab 140 mg (MD=-0,33; 95%CI: -1,78; 1,12) oraz eptinezumab 300mg vs erenumab 140mg (MD=0,68; 95%CI: -0,42; 1,78). Wyniki przedstawiono w Tab. 52.

Tab. 52 Porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z erenumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą: Dni z migreną w miesiącu (MMD) (Naghdi 2023).

Porównanie bezpośrednie, MD (95%CI)		Porównanie pośrednie, MD (95%CI)
eptinezumab 100mg vs placebo	erenumab 140 mg vs placebo	eptinezumab 100mg vs erenumab 140mg
-2,09 (-3,01; -1,17)	-2,27 (-3,31; -1,24)	-0,33 (-1,78; 1,12)
eptinezumab 300mg vs placebo	erenumab 140 mg vs placebo	eptinezumab 300mg vs erenumab 140mg
-2,60 (-3,61; -1,59)	-2,27 (-3,31; -1,24)	0,68 (-0,42; 1,78)

4.4.2.1.2 Zmniejszenie liczby dni z migreną ≥50%

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie eptinezumabem nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia erenumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w zakresie odpowiedzi na leczenie ≥50% przy medianie okresu obserwacji 12 i 24 tygodnie dla badań eptinezumabu oraz 12 i 24 tygodni dla badań erenumabu. Porównanie pośrednio

Eptinezumab (Vyapti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych - analiza kliniczna.

sprawdzano dla: eptinezumabu 100 mg vs erenumab 140 mg (RD=0,03; 95%CI: -0,07; 0,13) oraz eptinezumab 300mg vs erenumab 140mg (RD=-0,03; 95%CI: -0,11; 0,05). Szczegóły przedstawiono poniżej w Tab. 53.

Tab. 53 Porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z erenumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą: Zmniejszenie liczby dni z migreną $\geq 50\%$ (Sacco 2022).

Porównanie bezpośrednie, RD (95%CI)		Porównanie pośrednie, RD (95%CI)
eptinezumab 100mg vs placebo	erenumab 140 mg vs placebo	eptinezumab 100mg vs erenumab 140mg
0,17 (0,11; 0,24)	0,18 (0,09; 0,26)	0,03 (-0,07; 0,13)
eptinezumab 300mg vs placebo	erenumab 140 mg vs placebo	eptinezumab 300mg vs erenumab 140mg
0,21 (0,15; 0,27)	0,18 (0,09; 0,26)	-0,03 (-0,11; 0,05)

4.4.2.1.3 Dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie eptinezumabem nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia erenumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w zakresie dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę przy medianie obserwacji 12 i 24 tygodnie dla badań eptinezumabu oraz 12 i 24 tygodni dla badań erenumabu. Wyjątek stanowiło porównanie pośrednie dawki 100mg eptinezumabu vs 140mg erenumabu. Porównanie pośrednie dla: eptinezumabu 100 mg vs erenumab 140 mg (MD=1,20; 95%CI: 0,30; 2,10) oraz eptinezumabu 300mg vs erenumabu 140mg (MD=-0,04; 95%CI: -1,12; 1,04). Wyniki przedstawiono poniżej Tab. 54.

Tab. 54 Porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z erenumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą: Dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę (Sacco 2022).

Porównanie bezpośrednie, MD (95%CI)		Porównanie pośrednie, MD (95%CI)
eptinezumab 100mg vs placebo	erenumab 140 mg vs placebo	eptinezumab 100mg vs erenumab 140mg
-1,20 (-1,70; -0,60)	-2,60 (-3,30; -1,80)	1,20 (0,30; 2,10)
eptinezumab 300mg vs placebo	erenumab 140 mg vs placebo	eptinezumab 300mg vs erenumab 140mg
-1,40 (-1,90; -0,90)	-2,60 (-3,30; -1,80)	-0,04 (-1,12; 1,04)

4.4.2.1.4 Wyniki testu HIT-6

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie eptinezumabem nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia erenumabem w zakresie wyniku testu HIT-6 w populacji pacjentów z migreną przewlekłą przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12 i 24 tygodnie dla badań eptinezumabu oraz 12 tygodni dla erenumabu. Porównanie pośrednie sprawdzano dla każdej z refundowanych dawek komparatorów, tj eptinezumabu 100 mg vs erenumab 140 mg (MD=-0,72; 95%CI: -2,54; 1,10) oraz eptinezumab 300mg vs erenumab 140mg (MD=0,74; 95%CI: -0,13; 1,61). Wyniki zestawiono poniżej w Tab. 55.

Tab. 55 Porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z erenumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą: Wyniki testu HIT-6 (Naghdi 2023)

Porównanie bezpośrednie, MD (95%CI)		Porównanie pośrednie, MD (95%CI)
eptinezumab 100mg vs placebo	erenumab 140 mg vs placebo	eptinezumab 100mg vs erenumab 140mg
-1,57 (-2,5; -0,64)	-2,51 (-3,94; -1,06)	-0,72 (-2,54; 1,10)
eptinezumab 300mg vs placebo	erenumab 140 mg vs placebo	eptinezumab 300mg vs erenumab 140mg
-3,23 (-4,33; -2,11)	-2,51 (-3,94; -1,06)	0,74 (-0,13; 1,61)

4.4.2.1.5 Skuteczność po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego

Dni z migreną w miesiącu

Wykonano porównanie pośrednie porównujące eptinezumab oraz erenumab w zakresie średniej liczby dni z migreną w miesiącu. Porównano populację pacjentów z badania DELIVER oraz pacjentów z badania Tepper 2017, opisanego w najnowszej odnalezionej publikacji wtórnej - Haridas 2024. Populacja pacjentów z badania Tepper obejmowała pacjentów z migreną przewlekłą, którzy są po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego (co najmniej 66% pacjentów po niepowodzeniu co najmniej jednej terapii oraz co najmniej 48% pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 2 terapii). Nie odnaleziono badań pasujących dokładnie do populacji wnioskowanej, dlatego przedstawiono wyniki co populacji najbliższej do wnioskowanej. Poniżej wyniki dla głównego punktu końcowego - liczba dni z migreną w miesiącu (Tab. 56). W wyniku porównania pośredniego metodą Buchera nie odnotowano istotnych różnic statystycznych pomiędzy terapią eptinezumabu i erenumabu.

Tab. 56 Porównanie pośrednie MMD pacjentów po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego [Ashina 2023, Haridas 2024].

Porównanie bezpośrednie, MD (95%CI)		Porównanie pośrednie, MD (95%CI)
Eptinezumab 100 mg (kwartalnie) vs placebo	Erenumab 70 mg (kwartalnie) vs placebo	Eptinezumab 100 mg vs erenumab 70 mg
-3,3 (-4,5; -2,0)	-2,4 (-5,0; 0,34)	-0,90 (-3,85; 2,05)
Eptinezumab 100 mg (kwartalnie) vs placebo	Erenumab 140 mg (kwartalnie) vs placebo	Eptinezumab 100 mg vs erenumab 140
-3,3 (-4,5; -2,0)	-2,4 (-5,0; 0,23)	-0,90 (-3,80; 2,00)
Eptinezumab 300 mg (kwartalnie) vs placebo	Erenumab 70 mg (kwartalnie) vs placebo	Eptinezumab 300 mg vs erenumab 70 mg
-3,4 (-4,6; -2,1)	-2,4 (-5,0; 0,34)	-1,00 (-3,95; 1,95)
Eptinezumab 300 mg (kwartalnie) vs placebo	Erenumab 140 mg (kwartalnie) vs placebo	Eptinezumab 300 mg vs erenumab 140 mg
-3,4 (-4,6; -2,1)	-2,4 (-5,0; 0,23)	-1,00 (-3,90; 1,90)

Odsetek pacjentów z ≥50% redukcją liczby dni z migreną w miesiącu w każdym badaniu przeciwciał anti-CGRP

Poster Mitsikostas 2024 przedstawia dane dotyczące odsetka pacjentów z 50% redukcją MMD. Dane wykorzystane w analizie pochodziły z opublikowanych randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań klinicznych fazy 3b, które oceniały skuteczność przeciwciał monoklonalnych anti-CGRP w profilaktyce migreny u dorosłych z migreną oraz 2-4 wcześniejszymi niepowodzeniami leczenia profilaktycznego Tab. 57.

Wszystkie przeciwciała anti-CGRP wykazały znacząco wyższy odsetek pacjentów osiągających $\geq 50\%$ odpowiedzi na migrenę w porównaniu z placebo ($P < 0,05$ dla wszystkich porównań). To potwierdza skuteczność tych terapii w profilaktyce migreny, zwłaszcza u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie okazało się nieskuteczne (Ryc. 29).

Eptinezumab (zarówno w dawce 100 mg, jak i 300 mg) wykazuje wyższy odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją miesięcznych dni migrenowych niż erenumab (140 mg).

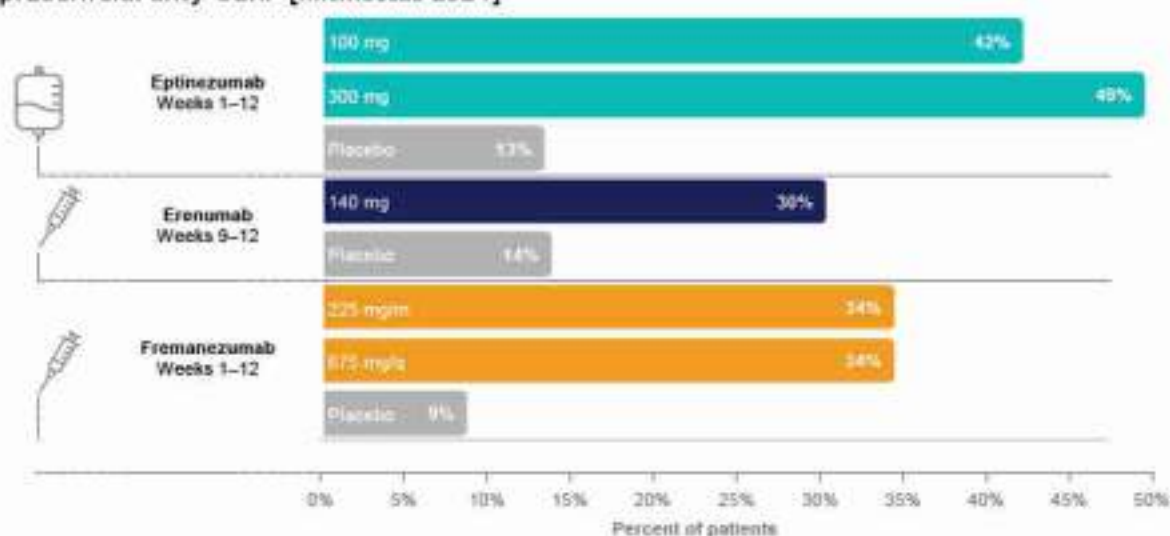
- 100 mg Eptinezumabu: 42% pacjentów osiągnęło $\geq 50\%$ odpowiedzi, w porównaniu do 30% dla Erenumabu.
- 300 mg Eptinezumabu: 49% pacjentów osiągnęło $\geq 50\%$ odpowiedzi, co jest znacząco wyższe w porównaniu do 30% dla Erenumabu.

Placebo dla obu terapii wykazuje podobne wyniki (13-14%), co podkreśla wyraźną przewagę skuteczności Eptinezumabu nad Erenumabem.

Tab. 57 Przeciwciała anti-CGRP uwzględnione w analizie [Mitikostas 2024]

Porównanie	Eptinezumab DELIVER	Erenumab LIBERTY	Fremanezumab FOCUS
Rodzaj migreny	Epizodyczna lub przewlekła	Epizodyczna	Epizodyczna lub przewlekła
Okres oceny [tygodnie]	1-12	9-12	1-12
Liczba pacjentów	Placebo n=298 100 mg n=299 300 mg n=293	Placebo n=125 140 mg n=121	Placebo n=279 225 mg/miesiąc n=283 675mg/kwartalnie n=276

Ryc. 29 Procent pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją liczby dni z migreną w miesiącu w każdym badaniu przeciwciał anti-CGRP [Mitikostas 2024]



4.4.2.2NNT dla 50% odpowiedzi na migrenę

Informacje na temat liczby osób, które należy leczyć (NNT) przeciwciałami monoklonalnymi anti-CGRP w celu profilaktyki migreny zaprezentowano na posterze Mitsikostas 2024. Dane pochodziły z opublikowanych randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań klinicznych fazy 3b, które oceniały skuteczność przeciwciał monoklonalnych anti-CGRP w profilaktyce migreny u dorosłych z migreną i 2-4 wcześniejszymi niepowodzeniami leczenia profilaktycznego.

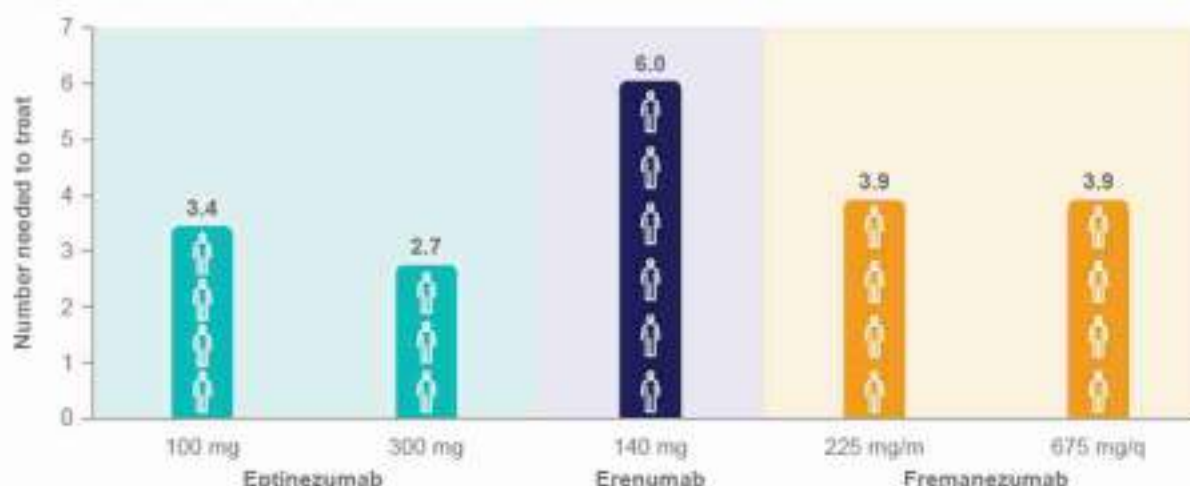
W tej analizie oceniono następujące przeciwciała anti-CGRP:

eptinezumab (DELIVER), erenumab (LIBERTY), fremanezumab (FOCUS). NNT obliczano jako odwrotność bezwzględnej redukcji ryzyka (1/ARR). Bezwzględna redukcja ryzyka (ARR) to różnica między aktywnym leczeniem a placebo w odsetku pacjentów, u których osiągnięto $\geq 50\%$ lub $\geq 75\%$ redukcji liczby dni z migreną (MMD) w okresie podstawowej analizy.

Wyniki wskazują, że do osiągnięcia pojedynczego dodatkowego pozytywnego wyniku leczenia (tj. $\geq 50\%$ lub $\geq 75\%$ redukcji częstości migreny) konieczne było leczenie mniejszej liczby pacjentów eptinezumabem w porównaniu z innymi przeciwciałami anti-CGRP. Aby uzyskać $\geq 50\%$ odpowiedź na migrenę, najniższe NNT odnotowano dla eptinezumabu w dawce 300 mg, a najwyższe dla erenumabu w dawce 140 mg (Ryc. 30).

Eptinezumab (100 mg i 300 mg) wykazuje nieznacznie lepszą skuteczność w porównaniu do Fremanezumabu (225 mg i 675 mg), ponieważ NNT dla eptinezumabu wynosi odpowiednio 3,4 i 2,7, a dla fremanezumabu 3,9. Oznacza to, że eptinezumab wymaga leczenia mniejszej liczby pacjentów, aby uzyskać odpowiedź na migrenę na poziomie 50% [Mitsikostas 2024].

Ryc. 30 NNT (liczba osób, które należy leczyć) aby osiągnąć odpowiedź na migrenę na poziomie 50% u 1 pacjenta [poster Mitsikostas 2024]



4.5 Analiza skuteczności praktycznej

Barbanti 2024

Przeprowadzono włoskie, wielośrodkowe, prospektywne badanie (EMBRACE) oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję eptinezumabu (100 mg/300 mg) w rzeczywistych warunkach klinicznych. Eptinezumab to przeciwciało monoklonalne (anti-CGRP mAb) skierowane przeciwko peptydowi zależnemu od genu kalcytoniny, stosowane w leczeniu migreny epizodycznej o wysokiej częstotliwości (HFEM) oraz migreny przewlekłej (CM).

Analiza bezpieczeństwa obejmowała 44 pacjentów, natomiast analiza skuteczności - 26 osób. Eptinezumab był dobrze tolerowany. W tygodniach 9-12 eptinezumab istotnie zmniejszył liczbę dni z migreną (MHD) u pacjentów z migreną przewlekłą ($-16,1 \pm 9,9$, $p < 0,001$) w porównaniu z poziomem wyjściowym. Co było pierwszorzędnym punktem końcowym badania EMBRACE.

Odnotowano również istotnie statystyczne zmiany w miesięcznym spożyciu leków przeciwbólowych ($-28 \pm 44,9$; $p = 0,014$), skali numerycznej oceny bólu ($-3 \pm 1,9$; $p < 0,001$), teście wpływu bólu głowy na codzienne funkcjonowanie (HIT-6) ($-10,1 \pm 7,6$; $p < 0,001$), skali oceny niepełnosprawności związanej z migreną (MIDAS) ($-62,3 \pm 40,5$; $p < 0,001$), skali obciążenia

migreną pomiędzy napadami (MIBS-4) (różnica względem wartości wyjściowej $-4,6 \pm 2,6$; $p < 0,001$), które były drugorzędowymi punktami końcowymi badania.

Raport podkreśla doskonały stosunek skuteczności do tolerancji eptinezumabu u pacjentów z wyjątkowo uciążliwą migreną, często cierpiących na nadmierne stosowanie leków, brak odpowiedzi na liczne leki profilaktyczne (w tym podskórne przeciwciała anti-CGRP) oraz liczne choroby współistniejące. Bardzo szybkie działanie eptinezumabu może być szczególnie korzystne dla pacjentów nadużywających leków przeciwbólowych, pomagając im w procesie odstawiania tych leków. Jest to istotne wyzwanie kliniczne dla niektórych pacjentów z migreną, a szybka skuteczność eptinezumabu może ułatwić łagodniejsze przejście, prowadząc do lepszych wyników i skuteczniejszego zarządzania powikłaniami związanymi z nadużywaniem leków [Barbanti 2024].

Scheffler 2024

Eptinezumab to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko peptydowi związanym z genem kalcytoniny (CGRP mAb), stosowane w profilaktyce migreny. Dotychczasowe dane dotyczące jego skuteczności pochodzą głównie z badań klinicznych, natomiast dane z rzeczywistej praktyki klinicznej są wciąż ograniczone. W Niemczech, ze względu na politykę refundacyjną, eptinezumab jest głównie stosowany u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie innymi przeciwciałami anti-CGRP zakończyło się niepowodzeniem.

Przeanalizowano dane z rutynowej praktyki klinicznej dotyczące 79 pacjentów (migrena epizodyczna - EM: $n = 19$; migrena przewlekła - CM: $n = 60$) z czterech ośrodków w Niemczech. Wszyscy pacjenci byli leczeni eptinezumabem w dawce 100 mg. Przeanalizowano zmiany w liczbie dni z bólem głowy (MHD), migreną (MMD) oraz stosowaniem leków doraźnych (AMD) po trzech miesiącach leczenia. Dodatkowo oceniono korelację odpowiedzi na leczenie z liczbą wcześniejszych niepowodzeń terapii przeciwciałami anti-CGRP.

Po trzech miesiącach leczenia zaobserwowano istotne zmniejszenie MHD, MMD i AMD. W przypadku migreny przewlekłej mediana redukcji MHD wyniosła 4 dni (IQR: $-8,0$ do $0,0$; $p < 0,001$), MMD zmniejszyła się o 3 dni (IQR: $-6,0$ do $-1,0$; $p < 0,001$), a AMD o 1 dzień (IQR: $-5,0$ do $0,0$; $p < 0,001$). Wszyscy pacjenci byli oporni na konwencjonalne terapie zapobiegawcze, a większość z nich także na wcześniejsze leczenie przeciwciałami anti-CGRP.

Wyniki te sugerują, że eptinezumab może być skutecznym rozwiązaniem nawet dla pacjentów z migreną oporną na inne formy leczenia, zwłaszcza w przypadku migreny przewlekłej, co potwierdza wyniki uzyskane z badań klinicznych [Schaffler 2024].

Argoff 2024

Celem publikacji Argoff 2024 było ocena rzeczywistych doświadczeń pacjentów leczonych eptinezumabem oraz ich lekarzy prowadzących.

Badanie REVIEW (*Real-world Evidence and Insights into Experiences With Eptinezumab*) miało charakter obserwacyjny i przeprowadzono je w czterech ośrodkach w USA. Uczestnikami badania byli dorośli (≥ 18 lat) z diagnozą przewlekłej migreny, którzy zakończyli co najmniej dwa kolejne cykle infuzji eptinezumabu (≥ 6 miesięcy leczenia). Badanie obejmowało retrospektywną analizę dokumentacji medycznej, ankietę dla pacjentów oraz wywiady z lekarzami, w których oceniano zadowolenie pacjentów i lekarzy w zakresie codziennego funkcjonowania, dobrostanu, objawów migreny oraz doświadczeń związanych z infuzją eptinezumabu.

W badaniu wzięło udział 94 pacjentów, z których 83% (78/94) stanowiły kobiety. Średni wiek uczestników wynosił 49,2 lata, a średni czas od diagnozy migreny - 15,4 roku. Przed rozpoczęciem leczenia eptinezumabem pacjenci deklarowali średnio 8 „dobrych” dni w miesiącu; liczba ta wzrosła do 18 po rozpoczęciu leczenia. Większość pacjentów przed leczeniem stosowała ≥ 10 dni/miesiąc leków na receptę i/lub dostępnych bez recepty w celu łagodzenia napadów migreny (odpowiednio 81% [75/93] i 66% [61/93]); po rozpoczęciu leczenia eptinezumabem wartości te spadły do 26% (24/93) i 23% (21/93).

Przed infuzją eptinezumabu 62% (58/93) pacjentów wyrażało przynajmniej lekkie obawy związane z infuzją; po leczeniu odsetek ten zmniejszył się do 14% (13/93). Wyniki ankiety pacjentów były spójne z odpowiedziami lekarzy.

Populacja badana obejmowała pacjentów z przewlekłą migreną, którzy nadal doświadczali znaczącego obciążenia migreną pomimo wcześniejszego leczenia kilkoma terapiami profilaktycznymi. Co istotne, 89% uczestników było wcześniej leczonych podskórnymi przeciwciałami monoklonalnymi przeciw CGRP, a wielu z nich próbowało także innych zaawansowanych opcji profilaktyki migreny dostępnych w USA.

Pomimo historii leczenia pacjenci po rozpoczęciu terapii eptinezumabem zgłaszali średnio dwukrotny wzrost liczby dobrych dni w miesiącu oraz dwie trzecie mniej pacjentów wymagało ≥ 10 dni/miesiąc stosowania leków na ostre napady migreny. Większość pacjentów była zadowolona z efektów eptinezumabu, szczególnie w zakresie zmniejszenia nasilenia, częstotliwości i długości trwania objawów migreny.

4.5.1.1 Eptinezumab vs fremanezumab

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie eptinezumabu z fremanezumabem przez wspólny komparator - placebo. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003).

Główną analizę stanowi porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z fremanezumabem dla podobnych okresów badania (12-24 tygodnie w każdym z badań). Szczegółowe czasy trwania poszczególnych badań przedstawiono w Tab. 4.

4.5.1.1.1 Dni z migreną w miesiącu

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie eptinezumabem nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia fremanezumabem w zakresie dni z migreną w miesiącu w populacji pacjentów z migreną przewlekłą przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12 i 24 tygodnie dla badań eptinezumabu oraz 12 i 16 tygodni dla erenumabu. Porównanie pośrednio sprawdzano dla każdej z rejestrowanych dawek, tj. eptinezumab 100mg vs fremanezumab 225 mg (MD=0,68; 95%CI: -0,42; 1,78) oraz eptinezumab 300mg vs fremanezumab 225mg (MD=0,17; 95%CI: -1,00; 1,34). Wyniki przedstawiono poniżej w Tab. 58.

Tab. 58 Porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z fremanezumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą: dni z migreną w miesiącu (Naghdi 2023)

Porównanie bezpośrednie, MD (95%CI)		Porównanie pośrednie, MD (95%CI)
eptinezumab 100mg vs placebo	fremanezumab 225 mg vs placebo	eptinezumab 100mg vs fremanezumab 225mg
-2,09 (-3,01; -1,17)	-2,77 (-3,36; -2,17)	0,68 (-0,42; 1,78)
eptinezumab 300mg vs placebo	fremanezumab 225 mg vs placebo	eptinezumab 300mg vs fremanezumab 225mg
-2,60 (-3,61; -1,59)	-2,77 (-3,36; -2,17)	0,17 (-1,00; 1,34)

4.5.1.1.2 Zmniejszenie liczby dni z migreną $\geq 50\%$

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie eptinezumabem nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia fremanezumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w zakresie odpowiedzi na leczenie $\geq 50\%$ przy medianie okresu obserwacji 12 i 24 tygodni dla badań eptinezumabu oraz 12 tygodni dla badań fremanezumabu. Porównanie pośrednio sprawdzano dla każdej z rejestrowanych dawek, tj. eptinezumab 100mg vs fremanezumab 225 mg (RD=-0,03; 95%CI: -0,11; 0,05) oraz eptinezumab 300mg vs fremanezumab 225mg (RD=0,01; 95%CI: -0,07; 0,09). Wyniki przedstawiono poniżej Tab. 59.

Tab. 59 Porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z fremanezumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą: zmniejszenie liczby dni z migreną ≥50%

Porównanie bezpośrednie, RD (95%CI)		Porównanie pośrednie, RD (95%CI)
eptinezumab 100mg vs placebo	fremanezumab 225 mg vs placebo	eptinezumab 100mg vs fremanezumab 225
0,17 (0,11; 0,24)	0,20 (0,16; 0,25)	-0,03 (-0,11; 0,05)
eptinezumab 300mg vs placebo	fremanezumab 225 mg vs placebo	eptinezumab 300mg vs fremanezumab 225mg
0,21 (0,15; 0,27)	0,20 (0,16; 0,25)	0,01 (-0,07; 0,09)

4.5.1.1.3 Dni z bólem głowy

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie eptinezumabem nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia fremanezumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w zakresie liczby dni z bólem głowy przy medianie obserwacji 12 i 24 tygodnie dla eptinezumabu oraz 12 tygodni dla fremanezumabu. Porównanie pośrednie sprawdzano dla każdej z rejestrowanych dawek, tj. eptinezumab 100mg vs fremanezumab 225 mg (MD=-0,04; 95%CI: -1,12; 1,04) oraz eptinezumab 300mg vs fremanezumab 225mg (MD=-0,64; 95%CI: -1,76; 0,48). Wyniki przedstawiono poniżej w Tab. 60.

Tab. 60 Porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z fremanezumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą: dni z bólem głowy (Haghdoust 2023)

Porównanie bezpośrednie, MD (95%CI)		Porównanie pośrednie, MD (95%CI)
eptinezumab 100mg vs placebo	fremanezumab 225 mg vs placebo	eptinezumab 100mg vs fremanezumab 225
-1,80 (-2,65; -0,95)	-1,76 (-2,43; -1,1)	-0,04 (-1,12; 1,04)
eptinezumab 300mg vs placebo	fremanezumab 225 mg vs placebo	eptinezumab 300mg vs fremanezumab 225mg
-2,40 (-3,3; -1,5)	-1,76 (-2,43; -1,1)	-0,64 (-1,76; 0,48)

4.5.1.1.4 Dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie eptinezumabem nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia fremanezumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w zakresie liczby dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę przy medianie obserwacji 12 i 24 tygodnie dla eptinezumabu oraz 12 tygodni dla fremanezumabu. Porównanie pośrednie sprawdzano dla każdej z rejestrowanych dawek, tj. eptinezumab 100mg vs fremanezumab 225 mg (MD=0,74; 95%CI: -0,13; 1,61) oraz eptinezumab 300mg vs fremanezumab 225mg (MD=0,54; 95%CI: -0,30; 1,38). Szczegóły przedstawiono poniżej w Tab. 61.

Tab. 61 Porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z fremanezumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą: dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę (Sacco 2022)

Porównanie bezpośrednie, MD (95%CI)		Porównanie pośrednie, MD (95%CI)
eptinezumab 100mg vs placebo	fremanezumab 225 mg vs placebo	eptinezumab 100mg vs fremanezumab 225
-1,20 (-1,70; -0,60)	-1,94 (-2,61; -1,27)	0,74 (-0,13; 1,61)
eptinezumab 300mg vs placebo	fremanezumab 225 mg vs placebo	eptinezumab 300mg vs fremanezumab 225mg

Porównanie bezpośrednie, MD (95%CI)		Porównanie pośrednie, MD (95%CI)
-1,40 (-1,90; -0,90)	-1,94 (-2,61; -1,27)	0,54 (-0,30; 1,38)

4.5.1.1.5 Wyniki testu HIT-6

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie eptinezumabem nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia fremanezumabem w zakresie poprawy wyniku testu HIT-6 w populacji pacjentów z migreną przewlekłą przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12 i 24 tygodnie dla badań eptinezumabu oraz 12 i 16 tygodni dla erenumabu. Porównanie pośrednio sprawdzano dla każdej z rejestrowanych dawek, tj. eptinezumab 100mg vs fremanezumab 225 mg (MD=0,41; 95%CI: -0,82; 1,64) oraz eptinezumab 300mg vs fremanezumab 225mg (MD=-1,25; 95%CI: -2,62; 0,12). Wyniki zestawiono poniżej w Tab. 62.

Tab. 62 Porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z fremanezumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą: Wyniki testu HIT-6 (Naghdi 2023)

Porównanie bezpośrednie, MD (95%CI)		Porównanie pośrednie, MD (95%CI)
eptinezumab 100mg vs placebo	fremanezumab 225 mg vs placebo	eptinezumab 100mg vs fremanezumab 225mg
-1,57 (-2,5; -0,64)	-1,98 (-2,77; -1,16)	0,41 (-0,82; 1,64)
eptinezumab 300mg vs placebo	fremanezumab 225 mg vs placebo	eptinezumab 300mg vs fremanezumab 225mg
-3,23 (-4,33; -2,11)	-1,98 (-2,77; -1,16)	-1,25 (-2,62; 0,12)

4.5.1.1.6 Skuteczność po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego

Dni z migreną w miesiącu

Wykonano porównanie pośrednie porównujące eptinezumab oraz fremanezumab w zakresie średniej liczby dni z migreną w miesiącu. Porównano populacje pacjentów z badania DELIVER oraz pacjentów opisywanych w najnowszej z odnalezionych publikacji wtórnych - Haridas 2024. Populacja pacjentów z badania wtórnego stosujących fremanezumab obejmowała pacjentów z badań Ferrari 2019, Cohen 2017, Bigal 2016, Winner 2019 oraz Silberstein 2017.

Nie odnaleziono badań pasujących dokładnie do populacji wnioskowanej, dlatego przedstawiono wyniki co populacji najbliższej do wnioskowanej. Zdecydowano na przedstawienie wyników porównujących badanie DELIVER oraz wyniki publikacji wtórnej Haridas 2024, oraz badanie DELIVER i badanie FOCUS (publikacja Ferrari 2019). Badanie FOCUS jest badaniem najbardziej zbliżonym do wnioskowanej populacji, pacjenci w tym badaniu są po niepowodzeniu 2-4 terapii profilaktycznych, oraz 60% z nich ma zdiagnozowaną migrenę przewlekłą.

Poniżej wyniki dla głównego punktu końcowego - liczba dni z migreną w miesiącu (Tab. 63 oraz Tab. 64Tab. 56). W wyniku porównania pośredniego metodą Buchera nie odnotowano istotnych różnic statystycznych pomiędzy terapią eptienzumabu i fremanezumabu.

Tab. 63 Porównanie pośrednie MMD pacjentów po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego [Ashina 2023, Haridas 2024].

Porównanie bezpośrednie, MD (95%CI)		Porównanie pośrednie, MD (95%CI)
Eptinezumab 100 mg (kwartalnie) vs placebo	Fremanezumab 225 mg (miesięcznie) vs placebo	Eptinezumab 100 mg vs fremanezumab 225 mg

Eptinezumab (Vyapti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych - analiza kliniczna.

-3,3 (-4,5; -2,0)	-1,9 (-3,1; -0,79)	-1,40 (-3,10; 0,30)
Eptinezumab 100 mg (kwartalnie) vs placebo	Fremanezumab 675 mg (kwartalnie) vs placebo	Eptinezumab 100 mg vs fremanezumab 675 mg
-3,3 (-4,5; -2,0)	-1,6 (-3,0; -0,31)	-1,70 (-3,54; 0,14)
Eptinezumab 300 mg (kwartalnie) vs placebo	Fremanezumab 225 mg (miesięcznie) vs placebo	Eptinezumab 300 mg vs fremanezumab 225 mg
-3,4 (-4,6; -2,1)	-1,9 (-3,1; -0,79)	-1,50 (-3,20; 0,20)
Eptinezumab 300 mg (kwartalnie) vs placebo	Fremanezumab 675 mg (kwartalnie) vs placebo	Eptinezumab 300 mg vs fremanezumab 675 mg
-3,4 (-4,6; -2,1)	-1,6 (-3,0; -0,31)	-1,80 (-3,64; 0,04)

Tab. 64 Porównanie pośrednie MMD pacjentów po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego [Ashina 2023, Ferrari 2019].

Porównanie bezpośrednie, MD (95%CI)		Porównanie pośrednie, MD (95%CI)
Eptinezumab 100 mg (kwartalnie) vs placebo	Fremanezumab 225 mg (miesięcznie) vs placebo	Eptinezumab 100 mg vs fremanezumab 225 mg
-3,3 (-4,5; -2,0)	-3,5 (-4,2; -2,8)	0,20 (-1,23; 1,63)
Eptinezumab 100 mg (kwartalnie) vs placebo	Fremanezumab 675 mg (kwartalnie) vs placebo	Eptinezumab 100 mg vs fremanezumab 675 mg
-3,3 (-4,5; -2,0)	-3,1 (-3,8; -2,4)	-0,20 (-1,63; 1,23)
Eptinezumab 300 mg (kwartalnie) vs placebo	Fremanezumab 225 mg (miesięcznie) vs placebo	Eptinezumab 300 mg vs fremanezumab 225 mg
-3,4 (-4,6; -2,1)	-3,5 (-4,2; -2,8)	0,10 (-1,33; 1,53)
Eptinezumab 300 mg (kwartalnie) vs placebo	Fremanezumab 675 mg (kwartalnie) vs placebo	Eptinezumab 300 mg vs fremanezumab 675 mg
-3,4 (-4,6; -2,1)	-3,1 (-3,8; -2,4)	-0,30 (-1,73; 1,13)

Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją liczby dni z migreną w miesiącu w każdym badaniu przeciwiał anty-CGRP

W rozdziale 4.4.2.1.5 przedstawiono informacje pochodzące z posteru Mitsikostas 2024, dotyczące odsetka pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją MMD.

Eptinezumab (100 mg i 300 mg) również przewyższa Fremanezumab (225 mg/miesiąc i 675 mg/co 3 miesiące) pod względem odsetka pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją dni migrenowych:

- 100 mg Eptinezumabu: 42% pacjentów, w porównaniu do 34% dla obu dawek Fremanezumabu.
- 300 mg Eptinezumabu: 49% pacjentów osiągnęło $\geq 50\%$ odpowiedzi, co jest znacząco wyższe niż 34% dla Fremanezumabu.

Placebo w grupach Fremanezumabu (9%) wykazuje nieco niższe wyniki w porównaniu z placebo w badaniach Eptinezumabu (13%), co jeszcze bardziej podkreśla wyższość skuteczności Eptinezumabu.

4.5.1.1.7 NNT dla 50% odpowiedzi na migrenę

W rozdziale 4.4.2.2 przedstawiono informacje na temat liczby osób, które należy leczyć (NNT) przeciwciałami monoklonalnymi anti-CGRP w celu profilaktyki migreny.

Eptinezumab (100 mg i 300 mg) jest bardziej skuteczny niż Erenumab (140 mg), ponieważ NNT dla eptinezumabu wynosi 3,4 i 2,7, a dla erenumabu 6,0. Oznacza to, że eptinezumab wymaga leczenia mniejszej liczby pacjentów, aby osiągnąć odpowiedź na migrenę u 50% pacjentów [Mitsikostas 2024].

4.6 Analiza bezpieczeństwa

4.6.1 Bezpieczeństwo eptinezumabu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

Bezpieczeństwo eptinezumabu w profilaktyce leczenia pacjentów z migreną przewlekłą oceniano na podstawie 3 randomizowanych badań klinicznych: NCT02275117 (Dodick 2019), PROMISE-2 (Lipton 2020), DELIVER (Ashina 2023) oraz jednego badania otwartej próby PREVAIL (Kudrow 2021). Włączeni do badania pacjenci otrzymywali eptinezumab w dawce 10mg lub 30mg lub 100mg lub 300 mg bądź placebo. Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawce 100mg lub 300mg, zgodnie ze wskazaniem z ChPL (ChPL Vyepti®).

W badaniu PREVAIL, mającym na celu ocenę długoterminowego bezpieczeństwa oraz immunogenności, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowane były wyłącznie w jedynej istniejącej grupie, jaką stanowili pacjenci przyjmujący eptinezumab w dawce 300mg.

4.6.1.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W Tab. 65 przedstawiono dane dotyczące porównania bezpieczeństwa stosowania eptinezumabu z placebo w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) występujących u co najmniej 5% pacjentów w dowolnej grupie leczenia z badania NCT02275117. Dane umieszczone w tabeli poniżej dotyczą wyłącznie pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawce 100 lub 300 mg oraz placebo.

Wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem odnotowano u 56,4% pacjentów z grupy leczonej eptinezumabem w dawce 100 mg oraz u 63,6% pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawce 300 mg.

W badaniu NCT02275117 nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z eptinezumabem a grupą kontrolną w zakresie wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek TEAE, TEAE związanego z dowolnym badanym lekiem, jakiegokolwiek ciężkiego TEAE ani TEAE prowadzącego do przerwania leczenia. Leczenie eptinezumabem w dawce 300mg w porównaniu do braku leczenia wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (RR=9,00; 95%CI:1,16; 69,95; p=0,036). Do najczęściej odnotowywanych TEAE należało Zakażenie górnych dróg oddechowych, zawroty głowy, nudności, zapalenie nosogardzieli, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli oraz migrena, żadne z tych zdarzeń niepożądanych nie występowało istotnie statystycznie częściej w którejkolwiek z badanych grup.

W Tab. 66 zestawiono dane dotyczące porównania bezpieczeństwa stosowania eptinezumabu z placebo w porównaniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, występujących u co najmniej 2% pacjentów w dowolnej grupie leczenia z badania PROMISE-2. Dane umieszczone w tabeli poniżej dotyczą wyłącznie pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawce 100 lub 300 mg oraz placebo.

Wystąpienie jakiegokolwiek TEAE odnotowano u 43,5% i u 52,0% u pacjentów przyjmujących odpowiednio 100mg eptinezumabu oraz 300mg eptinezumabu, w grupie pacjentów otrzymujących placebo odnotowano wynik 46,7%.

W badaniu PROMISE-2 nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z eptinezumabem a grupą kontrolną w zakresie wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek TEAE. Do najczęściej odnotowanych TEAE, w którejkolwiek z badanych grup należało: zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, migrena, zakażenie dróg moczowych, nudności oraz zmęczenie. Leczenie eptinezumabem dawce 100mg w porównaniu do braku leczenia wiązało się z istotną statystycznie korzyścią braku wystąpienia migreny (RR=0,39; 95%CI: 0,15; 0,97; p=0,044).

W Tab. 67, Tab. 68 oraz Tab. 69 zestawiono dane dotyczące porównania bezpieczeństwa stosowania eptinezumabu z placebo w zakresie ogólnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia, TEAE zgłoszone przez co najmniej 1,5% pacjentów w którejkolwiek z grup leczenia oraz TEAE będące przedmiotem szczególnego zainteresowania w badaniu DELIVER. Dane dotyczą pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawce 100mg lub 300mg. W badaniu DELIVER nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy grupą z eptinezumabem a grupą kontrolną w zakresie wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego opisanego powyżej.

Tab. 65. Porównanie bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem w porównaniu do placebo: Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w dowolnej grupie leczenia w badaniu NCT02275117.

Zdarzenie niepożądane	Eptinezumab 100mg			Placebo			RR (95% CI), p-value	Eptinezumab 300mg			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		n	N	%	n	N	%		
Jakiegokolwiek TEAE	70	122	57,38	68	121	56,20	1,02 (0,82; 1,27) p=0,853	77	121	63,64	68	121	56,20	1,13 (0,92; 1,39) p=0,239	-
TEAE związane z dowolnym badanym lekiem	24	122	19,67	17	121	14,05	1,40 (0,79; 2,47) p=0,246	21	121	17,36	17	121	14,05	1,24 (0,69; 2,22) p=0,481	-
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE	3	122	2,46	0	121	0,00	6,94 (0,36; 133,00) p=0,198	4	121	3,31	0	121	0,00	9,00 (0,49; 165,38) p=0,139	-
Liczba ciężkich TEAE	4	122	3,28	0	121	0,00	8,93 (0,49; 164,04) p=0,141	6	121	4,96	0	121	0,00	13,00 (0,74; 228,26) p=0,079	-
Jakiegokolwiek poważne TEAE	4	122	3,28	1	121	0,83	3,97 (0,45; 34,99) p=0,215	7	121	5,79	1	121	0,83	7,00 (0,87; 56,04) p=0,067	-
Liczba poważnych TEAE	5	122	4,10	1	121	0,83	4,96 (0,59; 41,83) p=0,141	9	121	7,44	1	121	0,83	9,00 (1,16; 69,95) p=0,036	0,07 (0,02; 0,12) p=0,009
Zgon	0	122	0,00	0	121	0,00		0	121	0,00	0	121	0,00	0,00	-
Jakiegokolwiek TEAE prowadzące do przerwania leczenia	2	122	1,64	0	121	0,00	4,96 (0,24; 102,24) p=0,300	4	121	3,31	0	121	0,00	9,00 (0,49; 165,38) p=0,139	-
Najczęstsze TEAE															
Zakażenie górnych dróg oddechowych	8	122	6,56	6	121	4,96	1,32 (0,47; 3,70) p=0,594	13	121	10,74	6	121	4,96	2,17 (0,85; 5,51) p=0,105	-
Zawroty głowy	12	122	9,84	9	121	7,44	1,32 (0,58; 3,02) p=0,508	2	121	1,65	9	121	7,44	0,22 (0,05; 1,01) p=0,051	-

Eptinezumab (Vyepti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych – analiza kliniczna.

Nudności	9	122	7,38	9	121	7,44	0,99 (0,41; 2,41) p=0,986	8	121	6,61	9	121	7,44	0,89 (0,35; 2,23) p=0,802	-
Zapalenie nosogardzieli	8	122	6,56	6	121	4,96	1,32 (0,47; 3,70) p=0,594	9	121	7,44	6	121	4,96	1,50 (0,55; 4,08) p=0,428	-
Zapalenie zatok	3	122	2,46	6	121	4,96	0,50 (0,13; 1,94) p=0,313	8	121	6,61	6	121	4,96	1,33 (0,48; 3,73) p=0,583	-
Zapalenie oskrzeli	4	122	3,28	9	121	7,44	0,44 (0,14; 1,39) p=0,163	4	121	3,31	9	121	7,44	0,44 (0,14; 1,40) p=0,167	-
Migrena	7	122	5,74	2	121	1,65	3,47 (0,74; 16,38) p=0,116	1	121	0,83	2	121	1,65	0,50 (0,05; 5,44) p=0,569	-

Tab. 66. Porównanie bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem w porównaniu do placebo: Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) zgłoszone u $\geq 2\%$ pacjentów w dowolnej grupie leczenia w badaniu PROMISE-2.

Zdarzenie niepożądane	Eptinezumab 100mg			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	Eptinezumab 300mg			Placebo			RR (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			n	N	%	n	N	%	
Jakiegokolwiek TEAE	155	356	43,54	171	366	46,72	0,93 (0,79; 1,09) p=0,391	-0,03 (-0,10; 0,04) p=0,390	182	350	52,00	171	366	46,72	1,11 (0,96; 1,29) p=0,158
Zapalenie nosogardzieli	19	356	5,34	22	366	6,01	0,89 (0,49; 1,61) p=0,696	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,695	33	350	9,43	22	366	6,01	1,57 (0,93; 2,64) p=0,089
Zakażenie górnych dróg oddechowych	15	356	4,21	20	366	5,46	0,77 (0,40; 1,48) p=0,435	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,433	19	350	5,43	20	366	5,46	0,99 (0,54; 1,83) p=0,983
Zapalenie zatok	7	356	1,97	15	366	4,10	0,48 (0,20; 1,16) p=0,104	-0,02 (-0,05; 0,00) p=0,093	9	350	2,57	15	366	4,10	0,63 (0,28; 1,42) p=0,261
Migrena	6	356	1,69	16	366	4,37	0,39 (0,15; 0,97) p=0,044	-0,03 (-0,05; 0,00) p=0,034	8	350	2,29	16	366	4,37	0,52 (0,23; 1,21) p=0,128

Zakażenie dróg moczowych	8	356	2,25	6	366	1,64	1,37 (0,48; 3,91) p=0,555	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,554	12	350	3,43	6	366	1,64	2,09 (0,79; 5,51) p=0,136
Nudności	6	356	1,69	7	366	1,91	0,88 (0,30; 2,60) p=0,819	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,818	12	350	3,43	7	366	1,91	1,79 (0,71; 4,50) p=0,214
Zmęczenie	8	356	2,25	7	366	1,91	1,17 (0,43; 3,21) p=0,753	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,753	6	350	1,71	7	366	1,91	0,90 (0,30; 2,64) p=0,843

Tab. 67 Porównanie bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem w porównaniu do placebo: Ogólne TEAE w badaniu DELIVER.

Zdarzenie niepożądane	Eptinezumab 100mg			Placebo			RR (95% CI), p-value	Eptinezumab 300mg			Placebo			RR (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		n	N	%	n	N	%	
Pacjenci, u których wystąpiło TEAE	127	299	42,5	119	298	39,9	1,06 (0,88; 1,29) p=0,528	120	294	40,8	119	298	39,9	1,02 (0,84; 1,24) p=0,827
Pacjenci z poważnymi TEAE	5	299	1,7	4	298	1,3	1,25 (0,34; 4,59) p=0,741	7	294	2,4	4	298	1,3	1,77 (0,52; 6,00) p=0,356
Pacjenci, u których wystąpiło TEAE prowadzące do przerwania infuzji	1	299	0,3	0	298	0,0	2,99 (0,12; 73,11) p=0,502	3	294	1,0	0	298	0,0	7,09 (0,37; 136,76) p=0,194
Pacjenci, u których wystąpiły TEAE prowadzące do wycofania	1	299	0,3	1	298	0,3	1,00 (0,06; 15,86) p=0,998	6	294	2,0	1	298	0,3	6,08 (0,74; 50,21) p=0,094
Zgony	0	299	0,0	0	298	0,0		0	294	0,0	0	298	0,0	

Tab. 68 Porównanie bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem w porównaniu do placebo: TEAE zgłoszone u co najmniej 1,5% pacjentów w którejkolwiek z grup leczenia w badaniu DELIVER.

Zdarzenie niepożądane	Eptinezumab 100mg			Placebo			RR (95% CI), p-value	Eptinezumab 300mg			Placebo			RR (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		n	N	%	n	N	%	

Eptinezumab (Vyeptió) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych – analiza kliniczna.

Zapalenie nosogardzieli	5	299	1,7	3	298	1,0	1,66 (0,40; 6,89) p=0,484	9	294	3,1	3	298	1,0	3,04 (0,83; 11,12) p=0,093
Zmęczenie	2	299	0,7	4	298	1,3	0,50 (0,09; 2,70) p=0,419	6	294	2,0	4	298	1,3	1,52 (0,43; 5,33) p=0,513
Biegunka	0	299	0,0	5	298	1,7	0,09 (0,01; 1,63) p=0,103	5	294	1,7	5	298	1,7	1,01 (0,30; 3,46) p=0,983
Nudności	4	299	1,3	4	298	1,3	1,00 (0,25; 3,95) p=0,996	5	294	1,7	4	298	1,3	1,27 (0,34; 4,67) p=0,722
Zakażenie dróg moczowych	1	299	0,3	4	298	1,3	0,25 (0,03; 2,22) p=0,213	5	294	1,7	4	298	1,3	1,27 (0,34; 4,67) p=0,722
Ból w górnej części brzucha	5	299	1,7	2	298	0,7	2,49 (0,49; 12,74) p=0,273	4	294	1,4	2	298	0,7	2,03 (0,37; 10,98) p=0,412
Bóle stawów	5	299	1,7	0	298	0,0	10,96 (0,61; 197,40) p=0,104	4	294	1,4	0	298	0,0	9,12 (0,49; 168,69) p=0,137
Zawroty głowy	2	299	0,7	5	298	1,7	0,40 (0,08; 2,04) p=0,269	4	294	1,4	5	298	1,7	0,81 (0,22; 2,99) p=0,753
Ból pleców	5	299	1,7	4	298	1,3	1,25 (0,34; 4,59) p=0,741	3	294	1,0	4	298	1,3	0,76 (0,17; 3,37) p=0,718

Tab. 69 Porównanie bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem w porównaniu do placebo: Pacjenci z TEAE, będącymi przedmiotem szczególnego zainteresowania w badaniu DELIVER.

Zdarzenie niepożądane	Eptinezumab 100mg			Placebo			RR (95% CI), p-value	Eptinezumab 300mg			Placebo			RR (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		n	N	%	n	N	%	
Nadwrażliwość i reakcje anafilaktyczne	6	299	2,0	6	298	2,0	1,00 (0,33; 3,06) p=0,995	10	294	3,4	6	298	2,0	1,69 (0,62; 4,59) p=0,304
Zdarzenia potencjalnie związane z wlewem badanego leku	5	299	1,7	2	298	0,7	2,49 (0,49; 12,74) p=0,273	7	294	2,4	2	298	0,7	3,55 (0,74; 16,94) p=0,112
Zaburzenia sercowo-naczyniowe lub mózgowo-naczyniowe	9	299	3,0	8	298	2,7	1,12 (0,44; 2,87) p=0,811	4	294	1,4	8	298	2,7	0,51 (0,15; 1,66) p=0,263
Napady padaczkowe	0	299	0,0	0	298	0,0		1	294	0,3	0	298	0,0	3,04 (0,12; 74,34) p=0,495
Zdarzenia dotyczące wątroby	2	299	0,7	4	298	1,3	0,50 (0,09; 2,70) p=0,419	2	294	0,7	4	298	1,3	0,51 (0,09; 2,75) p=0,431
Myśli i zachowania samobójcze	0	299	0,0	1	298	0,3	0,33 (0,01; 8,12) p=0,499	0	294	0,0	1	298	0,3	0,34 (0,01; 8,26) p=0,506

4.6.1.1.1 Bezpieczeństwo długoterminowe

Badanie PREVAIL (Kudrow 2021) było otwartym badaniem III fazy, obejmującym 48-tygodniową fazę leczenia, po której następowała druga 48-tygodniowa faza leczenia, zatem łącznie wyniki przedstawiają 2-letni okres obserwacji. Dorośli z migreną przewlekłą otrzymywali eptinezumab w dawce 300mg co 12 tygodni, maksymalnie do 8 dawek. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 91 (71,1%) pacjentów, którzy przyjmowali eptinezumab w trakcie leczenia, jakiegokolwiek TEAE związane z badanym lekiem wystąpiły u 18 (14,0%) pacjentów, ciężkie TEAE u 13 (10,2%) pacjentów, poważne u 5 (3,9%) pacjentów, a jakiegokolwiek TEAE prowadzące do wycofania badanego leku, lub prowadzące do stosowania badanego leku u odpowiednio 8 (6,2%) oraz u 10 (7,8%) pacjentów. Pacjenci biorący udział w badaniu raportowali następujące zdarzenia niepożądane: nadwrażliwość, zmęczenie, reakcja anafilaktyczna, ból pleców, zwiększone skurczowe ciśnienie krwi, zaparcie, zapalenie skóry, zawroty głowy, obniżenie odcinka ST w elektrokardiogramie, niedociśnienie, choroba grypopodobna, rumień w miejscu infuzji, świąd w miejscu infuzji, letarg, nudności, parastezje, nieżyt nosa, drżenie, typowa aura bez bólu głowy, niewyraźne widzenie oraz zwiększona waga. Wyniki przedstawiono w Tab. 70

Tab. 70. Podsumowanie bezpieczeństwa długoterminowego u pacjentów przyjmujących eptinezumab w ciągu 2 lat: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (PREVAIL)

Zdarzenie niepożądane	Eptinezumab 300mg		
	n	N	%
Jakiegokolwiek TEAE	91	128	71,09
Jakiegokolwiek TEAE związane z badanym lekiem	18	128	14,06
Ciężkie TEAE	13	128	10,16
Poważne TEAE	5	128	3,91
Jakiegokolwiek TEAE prowadzące do wycofania badanego leku	8	128	6,25
Jakiegokolwiek TEAE prowadzące do stosowania badanego leku	10	128	7,81
TEAE powodujące zgon	0	128	0,00
Jakiegokolwiek zdarzenie związane z badanym lekiem	18	128	14,06
Nadwrażliwość	5	128	3,91
Zmęczenie	4	128	3,13
Reakcja anafilaktyczna	1	128	0,78
Ból pleców	1	128	0,78
Zwiększone skurczowe ciśnienie krwi	1	128	0,78
Zaparcie	1	128	0,78
Zapalenie skóry	1	128	0,78
Zawroty głowy	1	128	0,78
Obniżenie odcinka ST w elektrokardiogramie	1	128	0,78
Niedociśnienie	1	128	0,78
Choroba grypopodobna	1	128	0,78
Rumień w miejscu infuzji	1	128	0,78
Świąd w miejscu infuzji	1	128	0,78
Letarg	1	128	0,78
Nudności	1	128	0,78
Parastezje	1	128	0,78
Nieżyt nosa	1	128	0,78

Drżenie	1	128	0,78
Typowa aura bez bólu głowy	1	128	0,78
Niewyraźne widzenie	1	128	0,78
Zwiększona waga	1	128	0,78

W 2024 roku pojawiła się również publikacja Ashina 2024, będąc przedstawiająca wyniki długoterminowego bezpieczeństwa eptinezumabu z badania PREVAIL. Całkowity czas badania obejmował okres 76 tygodni.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) były zgłaszane z podobną częstotliwością we wszystkich grupach (Tabela poniżej); najczęściej zgłaszanymi TEAE były COVID-19, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz infekcja górnych dróg oddechowych. Odsetki pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, TEAE prowadzącymi do wycofania z leczenia oraz TEAE prowadzącymi do przerwania infuzji były niskie.

Tab. 71 Podsumowanie bezpieczeństwa długoterminowego u pacjentów przyjmujących eptinezumab w ciągu 76 tygodni (PREVAIL)

Nr. (%)	Epti 100 mg / Epti 100 mg (n = 288)	Epti 300 mg / Epti 300 mg (n = 284)	Placebo / Epti 100 mg (n = 145)	Placebo / Epti 300 mg (n = 148)
Jakiegokolwiek TEAE	159 (55,2)	148 (52,1)	72 (49,7)	81 (54,7)
Jakiegokolwiek SAE	9 (3,1)	9 (3,2)	2 (1,4)	7 (4,7)
TEAE prowadzące do wycofania	3 (1,0)	6 (2,1)	0	3 (2,0)
TEAE prowadzące do przerwania infuzji	1 (0,3)	1 (0,4)	0	0
Zgony	0	0	0	0
TEAE u ≥1,5% pacjentów				
COVID-19	63 (21,9)	63 (22,2)	25 (17,2)	31 (20,9)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	19 (6,6)	27 (9,5)	7 (4,8)	13 (8,8)
Infekcja górnych dróg oddechowych	13 (4,5)	8 (2,8)	4 (2,8)	6 (4,1)
Bóle stawów	6 (2,1)	6 (2,1)	1 (0,7)	2 (1,4)
Świąd	2 (0,7)	2 (0,7)	1 (0,7)	0
Niestrawność	1 (0,3)	5 (1,8)	0	1 (0,7)
Zapalenie żołądka i jelit	3 (1,0)	5 (1,8)	1 (0,7)	1 (0,7)
Zespół poszczepienny	0	0	0	1 (0,7)
Zapalenie zatok	4 (1,4)	3 (1,1)	2 (1,4)	2 (1,4)
Infekcja dróg moczowych	3 (1,0)	5 (1,8)	3 (2,1)	4 (2,7)
Zapalenie gardła	3 (1,0)	0	0	3 (2,0)
Ból w nadbrzuszu	4 (1,4)	1 (0,4)	1 (0,7)	3 (2,0)
Zapalenie oskrzeli	4 (1,4)	3 (1,1)	1 (0,7)	3 (2,0)
Zapalenie pęcherza	1 (0,3)	0	0	5 (3,4)
Migrena	7 (2,4)	1 (0,4)	0	1 (0,7)
Nudności	2 (0,7)	1 (0,4)	5 (3,4)	2 (1,4)
Ból pleców	8 (2,8)	1 (0,4)	1 (0,7)	1 (0,7)
Zmęczenie	5 (1,7)	0	3 (2,1)	0
Nadciśnienie	3 (1,0)	1 (0,4)	0	0
Menopauza	1 (0,3)	0	1 (0,7)	3 (2,0)

4.6.2 Bezpieczeństwo eptinezumabu w porównaniu z komparatorami (porównanie pośrednie)

W poniższym podrozdziale przedstawiono wyniki porównania pośredniego eptinezumabu z fremanezumabem oraz erenumabem.

Dane dla komparatorów ekstrahowano dla odpowiednich subpopulacji chorych (pacjentów z migreną przewlekłą), zgodnych z refundowanym dawkowaniem dla fremanezumabu 225 mg miesięcznie oraz dla erenumabu 70 mg oraz 140 mg. Wyniki z poszczególnych badań komparatorów zaczerpnięto z publikacji wtórnej Messina 2023 i Haridas 2024, szczegóły przedstawiono w rozdziale 4.1.

Do ocenianych punktów końcowych należały: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (tylko fremanezumab), zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (tylko fremanezumab) oraz występowanie zdarzeń niepożądanych ogólnych (erenumab oraz fremanezumab).

4.6.2.1 Eptinezumab vs fremanezumab

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie eptinezumabu z fremanezumabem u pacjentów z migreną przewlekłą. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003). Populację badań porównywanych terapii stanowili pacjenci z migreną przewlekłą. Populację pacjentów z migreną przewlekłą analizowano wyłącznie w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia, zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia oraz występowanie zdarzeń niepożądanych ogólnych.

Główną analizę stanowi porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z fremanezumabem dla podobnych okresów badania (12-24 tygodnie w każdym z badań). Szczegółowe czasy trwania poszczególnych badań przedstawiono w Tab. 4

4.6.2.1.1 Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie eptinezumabem nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia fremanezumabem w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w populacji pacjentów z migreną przewlekłą. Porównanie pośrednie w zakresie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w grupie pacjentów leczonych eptinezumabem 100 mg vs fremanezumabu 225 mg wyniosło OR= 0,73; 95%CI: 0,50; 1,07, a dla eptinezumabu 300mg vs fremanezumabu 225mg OR=1,03; 95%CI: 0,71; 1,51. Szczegóły opisano w tabeli poniżej (Tab. 72).

Tab. 72 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa eptinezumabu z fremanezumabem: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (Messina 2023)

Porównanie bezpośrednie, OR (95%CI)		Porównanie pośrednie, OR (95%CI)
eptinezumab 100mg (kwartalnie) vs placebo	fremanezumab 225 mg (miesięcznie) vs placebo	eptinezumab 100mg vs fremanezumab 225
0,88 (0,66; 1,18)	1,20 (0,95; 1,52)	0,73 (0,50; 1,07)
eptinezumab 300mg (kwartalnie) vs placebo	fremanezumab 225 mg (miesięcznie) vs placebo	eptinezumab 300mg vs fremanezumab 225mg
1,24 (0,92; 1,66)	1,20 (0,95; 1,52)	1,03 (0,71; 1,51)

4.6.2.1.2 Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie eptinezumabem nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia fremanezumabem w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w populacji pacjentów z migreną przewlekłą. Porównanie pośrednie w zakresie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w grupie pacjentów leczonych eptinezumabem 100 mg vs fremanezumabu 225 mg wyniosło OR=3,16; 95%CI: 0,39; 25,51, a dla eptinezumabu 300mg vs fremanezumabu 225mg OR=8,69; 95%CI: 1,31; 57,59) Szczegóły opisano w tabeli poniżej (Tab. 73).

Tab. 73 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa eptinezumabu z fremanezumabem: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (Messina 2023)

Porównanie bezpośrednie, OR (95%CI)		Porównanie pośrednie, OR (95%CI)
eptinezumab 100mg (kwartalnie) vs placebo	fremanezumab 225 mg (miesięcznie) vs placebo	eptinezumab 100mg vs fremanezumab 225
1,55 (0,26; 9,31)	0,49 (0,17; 1,46)	3,16 (0,39; 25,51)
eptinezumab 300mg (kwartalnie) vs placebo	fremanezumab 225 mg (miesięcznie) vs placebo	eptinezumab 300mg vs fremanezumab 225mg
4,26 (0,9; 20,19)	0,49 (0,17; 1,46)	8,69 (1,31; 57,59)

4.6.2.1.3 Występowanie zdarzeń niepożądanych

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie eptinezumabem w większości przypadków nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia fremanezumabem w zakresie wystąpienia działań niepożądanych w populacji pacjentów z migreną przewlekłą. Jedynym istotnym statystycznie wynikiem było porównanie zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych eptinezumabem 100 mg w porównaniu z fremanezumabem 225 mg (OR=0,63; 95%CI: 0,41; 0,97), wskazując na niższe ryzyko działań niepożądanych w przypadku eptinezumabu.

Porównania dla eptinezumabu 100 mg vs fremanezumabu 675 mg (OR=0,68; 95%CI: 0,44; 1,04), eptinezumabu 300 mg vs fremanezumabu 225 mg (OR=0,86; 95%CI: 0,56; 1,32) oraz eptinezumabu 300 mg vs fremanezumabu 675 mg (OR=0,92; 95%CI: 0,60; 1,41) nie wykazały istotnych różnic statystycznych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 74).

Tab. 74 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa eptinezumabu z fremanezumabem: występowanie działań niepożądanych [Haridas 2024]

Porównanie bezpośrednie, OR (95%CI)		Porównanie pośrednie, OR (95%CI)
Eptinezumab 100 mg (kwartalnie) vs placebo	Fremanezumab 225 mg (miesięcznie) vs placebo	Eptinezumab 100 mg vs fremanezumab 225 mg
0,88 (0,61; 1,3)	1,4 (1,1; 1,7)	0,63 (0,41; 0,97)
Eptinezumab 100 mg (kwartalnie) vs placebo	Fremanezumab 675 mg (kwartalnie) vs placebo	Eptinezumab 100 mg vs fremanezumab 675 mg
0,88 (0,61; 1,3)	1,3 (1,0; 1,5)	0,68 (0,44; 1,04)
Eptinezumab 300 mg (kwartalnie) vs placebo	Fremanezumab 225 mg (miesięcznie) vs placebo	Eptinezumab 300 mg vs fremanezumab 225 mg
1,2 (0,85; 1,8)	1,4 (1,1; 1,7)	0,86 (0,56; 1,32)
Eptinezumab 300 mg (kwartalnie) vs placebo	Fremanezumab 675 mg (kwartalnie) vs placebo	Eptinezumab 300 mg vs fremanezumab 675 mg
1,2 (0,85; 1,8)	1,3 (1,0; 1,5)	0,92 (0,60; 1,41)

4.6.2.2 Eptinezumab vs erenumab

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie eptinezumabu z fremanezumabem u pacjentów z migreną przewlekłą. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003). Populację badań porównywanych terapii stanowili pacjenci z migreną przewlekłą. Populację pacjentów z migreną przewlekłą analizowano wyłącznie w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogólnych.

Główną analizę stanowi porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z erenumabem. Szczegółowe czasy trwania poszczególnych badań przedstawiono w Tab. 4

4.6.2.2.1 Występowanie zdarzeń niepożądanych

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie eptinezumabem nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia fremanezumabem w zakresie wystąpienia działań niepożądanych w populacji pacjentów z migreną przewlekłą. Wszystkie analizowane porównania, w tym dla eptinezumabu 100 mg vs fremanezumabu 225 mg (OR=0,73; 95%CI: 0,41; 1,32), eptinezumabu 100 mg vs fremanezumabu 675 mg (OR=0,63; 95%CI: 0,35; 1,11), eptinezumabu 300 mg vs fremanezumabu 225 mg (OR=1,00; 95%CI: 0,56; 1,79) oraz eptinezumabu 300 mg vs fremanezumabu 675 mg (OR=0,86; 95%CI: 0,48; 1,52), nie wykazały istotnych różnic statystycznych.

Wyniki sugerują, że ryzyko działań niepożądanych dla eptinezumabu i fremanezumabu jest porównywalne, niezależnie od zastosowanych dawek. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 75).

Tab. 75 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa eptinezumabu z erenumabem: występowanie działań niepożądanych [Haridas 2024]

Porównanie bezpośrednie, OR (95%CI)		Porównanie pośrednie, OR (95%CI)
Eptinezumab 100 mg (kwartalnie) vs placebo	Erenumab 70 mg (kwartalnie) vs placebo	Eptinezumab 100 mg vs fremanezumab 225 mg
0,88 (0,61; 1,3)	1,2 (0,78; 1,9)	0,73 (0,41; 1,32)
Eptinezumab 100 mg (kwartalnie) vs placebo	Erenumab 140 mg (kwartalnie) vs placebo	Eptinezumab 100 mg vs fremanezumab 675 mg
0,88 (0,61; 1,3)	1,4 (0,89; 2,1)	0,63 (0,35; 1,11)
Eptinezumab 300 mg (kwartalnie) vs placebo	Erenumab 70 mg (kwartalnie) vs placebo	Eptinezumab 300 mg vs fremanezumab 225 mg
1,2 (0,85; 1,8)	1,2 (0,78; 1,9)	1,00 (0,56; 1,79)
Eptinezumab 300 mg (kwartalnie) vs placebo	Erenumab 140 mg (kwartalnie) vs placebo	Eptinezumab 300 mg vs fremanezumab 675 mg
1,2 (0,85; 1,8)	1,4 (0,89; 2,1)	0,86 (0,48; 1,52)

4.7 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

Do dnia 07.02.2024 na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie eptinezumabu.

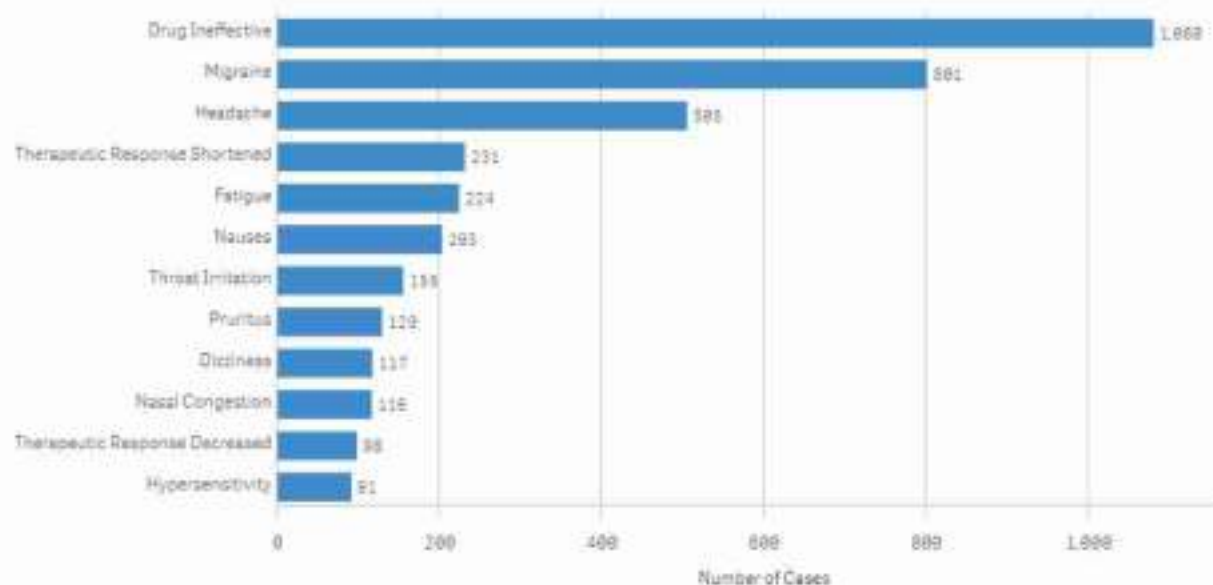
Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA), w dokumencie podsumowującym Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR) znaleziono następujące informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem preparatu Vyepti®:

- Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Vyepti® (mogące wystąpić u 1 na 10 pacjentów) to zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (stan zapalny nosa i gardła), reakcje nadwrażliwości (alergiczne) i zmęczenie.

Pełny wykaz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Vyepti® znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Na stronie *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono informacje o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka/nowych informacjach dotyczących eptinezumabu, które zostały zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (*FDA Adverse Event Reporting System*, FAERS). W systemie zgłaszano zdarzenia niepożądane skierowane dla pacjentów przyjmujących eptinezumab na różne rodzaje migreny. Od 2020 do 2024 roku w grupie wiekowej 18-64 lat raportowano 2 626 przypadków działań niepożądanych (69, 23%), a w grupie wiekowej 65-85 lat 439 przypadków działań niepożądanych (11,57%). Dla 708 przypadków (18,67%) nie sprecyzowano przedziału wiekowego pacjentów, których dotyczyły odnotowane zdarzenia. Ponad 71% kobiet i prawie 12% mężczyzn doświadczyło zdarzeń niepożądanych, dla 16,27% przypadków nie uwzględniono podziału ze względu na płeć. Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w 2023 roku - 1 727 (45,53), następnie w roku 2022 - 1 196 (31,53%), w roku 2021 736 (19,40%), a w roku 2020 - 125 (3,30%) przypadków. Od 2020 do 2023 roku w systemie FEARS odnotowano łącznie 3 793 przypadki dotyczące działań niepożądanych preparatu Vyepti®, wśród których najczęściej odnotowywano: nieskuteczność leku (28,59%), migrenę (21,20%), ból głowy (13,27%), skrócenie odpowiedzi terapeutycznej (6,11%), zmęczenie (5,93%), mdłości (5,35%), podrażnienie gardła (4,10%), świąd (3,41%), zawroty głowy (3,10%), przekrwienie nosa (3,07%), obniżona odpowiedź terapeutyczna (2,59%), nadwrażliwość (2,36%), COVID-19 (2,22%), złe samopoczucie (2,01%), działanie leku mniejsze niż oczekiwano (2,01%).

Ryc. 31. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem eptinezumabem odnotowane w systemie FEARS (FEARS data).



4.8 Różnice kliniczne wynikające z drogi podania leków

Wszystkie przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko peptydowi związanym z genem kalcytoniny (CGRP-mAbs), takie jak eptinezumab, erenumab i fremanezumab, charakteryzują się doskonałym profilem tolerancji, jednak mogą wystąpić działania niepożądane, które mogą wymagać zmiany terapii. Różnice w sposobie podania (dożylnie vs podskórnie) mają istotne znaczenie kliniczne i mogą wpłynąć na wybór leku w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Różnice kliniczne wynikające z drogi podania:

- Szybkość działania:

Eptinezumab (dożylnie) ma przewagę pod względem szybkości osiągania maksymalnych stężeń we krwi, ponieważ podawany dożylnie osiąga swoje maksymalne stężenie w ciągu kilku godzin (a teoretycznie nawet minut). Jest to znacznie szybsze niż erenumab i fremanezumab, które wymagają do tygodnia, aby osiągnąć maksymalne stężenia po podaniu podskórnym. W związku z tym, eptinezumab może być preferowany u pacjentów, którzy potrzebują szybkiego działania.

- Częstotliwość podania:

Eptinezumab jest podawany co 3 miesiące dożylnie, co jest korzystne dla pacjentów, którzy wolą rzadsze wizyty medyczne. Z kolei erenumab i fremanezumab podawane podskórnie wymagają częstszych iniekcji – co miesiąc dla erenumabu i co miesiąc lub co 3 miesiące dla fremanezumabu. Pacjenci preferujący mniej częste wizyty medyczne mogą wybierać eptinezumab, podczas gdy ci, którzy wolą samodzielnie podawać lek w domu, mogą preferować opcję podskórną.

- Tolerancja i komfort pacjenta:

Wszystkie leki są generalnie dobrze tolerowane, ale podanie dożylnie może wiązać się z większym dyskomfortem związanym z infuzją, wymagającą wizyty w placówce medycznej. W przypadku podskórnego podania pacjenci mogą samodzielnie podawać lek w domu, co jest wygodne, ale wymaga umiejętności obsługi wstrzykiwacza. Reakcje miejscowe, takie jak ból w miejscu podania, mogą wystąpić częściej w przypadku podania podskórnego, chociaż są zwykle łagodne i ustępują samoistnie.

- Zmiana leku w przypadku braku odpowiedzi:

W przypadku braku odpowiedzi na jeden lek z grupy CGRP-mAbs, zmiana na inny lek tej samej klasy może być rozwiązaniem, szczególnie w przypadku, gdy pacjent źle reaguje na podawanie podskórne lub nie uzyskuje zadowalającej poprawy. Warto zwrócić uwagę na fakt, że nie ma jeszcze wystarczających danych z badań klinicznych dotyczących zmiany leku w tej samej klasie, a wiele osób, które nie odpowiedziały na leczenie jednym CGRP-mAb, już wypróbowało inne opcje terapeutyczne. Z tego względu zmiana na eptinezumab (IV) może być opcją w przypadkach, gdy inne terapie zawiodły.

Pod względem sposobu podania, eptinezumab (dożylnie) ma przewagę w szybkości działania, co może być istotne w leczeniu pacjentów z nasilonymi objawami migreny, którzy potrzebują szybkiej ulgi. Natomiast erenumab i fremanezumab (podskórnie) oferują większą wygodę, umożliwiając samodzielne podanie w domu, co może być korzystne dla pacjentów preferujących niezależność w leczeniu. Wybór odpowiedniego leku zależy od preferencji pacjenta, jego stylu życia i potrzeb klinicznych, a także od odpowiedzi na poprzednią terapię [Sacco 2022].

5 Ograniczenia

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

Głównym ograniczeniem analizy jest brak dostępu do protokołów badań NCT02275117 oraz PROMISE-2, ekstrakcja danych niezbędnych do niniejszej analizy odbyła się wyłącznie z publikacji oraz dołączonych suplementów.

Ograniczeniem niniejszej analizy jest fakt, iż nie odnaleziono badań klinicznych przeprowadzonych na populacji tożsamej z populacją wnioskowaną. Populacja wnioskowana to pacjenci z migreną przewlekłą, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszego nieskutecznego leczenia profilaktycznego. Ocenę skuteczności eptinezumabu w populacji pacjentów z migreną przewlekłą przeprowadzono na podstawie trzech badań randomizowanych - NCT02275117 (Dodick 2019), PROMISE-2 (Lipton 2020) oraz DELIVER (Ashina 2023). Pacjenci z badania opisywanego w publikacji Dodick 2019 w 38-50% poddani byli wcześniej leczeniu profilaktycznemu migreny przewlekłej zakończonej niepowodzeniem, Niemal wszyscy - 99,7% pacjenci z badania DELIVER mieli wcześniejsze niepowodzenie leczenia zapobiegawczego. Nie odnaleziono danych dotyczących wcześniejszego leczenia zapobiegawczego pacjentów z badania PROMISE-2.

Kolejnym z istotnych ograniczeń w przeprowadzonej analizie klinicznej jest niedostatek danych umożliwiających bezpośrednio porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa eptinezumabu z dwoma przyjętymi komparatorami - erenumabem i fremanezumabem. W związku z tym konieczne było zastosowanie metody porównania pośredniego według Buchera.

Dodatkowym ograniczeniem niniejszej analizy jest fakt, że w zakresie bezpieczeństwa pośredniego w opracowaniach wtórnych nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa erenumabu. Z tego też względu porównanie pośrednie metodą Buchera przeprowadzono jedynie z fremanezumabem.

Badanie było sponsorowane przez producentów leku, jednak fakt wykorzystywania w nim obiektywnych punktów końcowych powoduje, że wyniki należy uznać za wiarygodne.

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa terapii eptinezumabem w II i kolejnej linii leczenia pacjentów z migreną przewlekłą w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w Podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 roku (Rozporządzenie MZ 2023). Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeglądu systematycznego do dnia 25.01.2024 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 4 badania dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania eptinezumabu w profilaktyce migreny przewlekłej:

- 1 randomizowane badanie kliniczne II fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem pacjentów z migreną przewlekłą: NCT02275117 (Dodick 2019),
- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem pacjentów z migreną przewlekłą: PROMISE-2 (Lipton 2020),
- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem pacjentów z migreną przewlekłą u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie zapobiegawcze okazało się nieskuteczne: DELIVER (Ashina 2022- badanie główne, Ashina 2023- wyniki podgrup),
- 1 badanie *open-label* III fazy dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem pacjentów z migreną przewlekłą: PREVAIL (Kudrow 2021).

Ze względu na brak danych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa eptinezumabu z przyjętymi w analizie komparatorami tj. erenumabem i fremanezumabem, wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera (1997). Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów ekstrahowano z odnalezionych przeglądów wtórnych.

W badaniu NCT02275117 pierwszym punktem końcowym był odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie migreny $\geq 75\%$, zdefiniowany jako odsetek pacjentów ze średnim miesięcznym zmniejszeniem liczby dni z migreną o $\geq 75\%$ w tygodniach 1-12 w porównaniu z okresem wyjściowym. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: redukcja dni z migreną i bólem głowy o $\geq 50\%$ i $\geq 100\%$, zmiana w porównaniu z wartością wyjściową częstości występowania dni z migreną i bólem głowy, procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w dniach z migreną i bólem głowy, godziny migreny i bólu głowy, zmiana wyniku w teście Headache Impact Test (HIT-6, wersja 1.0) oraz bezpieczeństwo obejmujące zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia.

W badaniu PROMISE-2 pierwszym punktem końcowym była zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w miesięcznej liczbie dni z migreną w tygodniach 1 do 12. Do drugorzędowych punktów końcowych należało: 75% wskaźnik odpowiedzi na migrenę w tygodniach 1 do 4, 75% wskaźnik odpowiedzi na migrenę w tygodniach 1 do 12, 50% wskaźnik odpowiedzi

na migrenę w tygodniach 1 do 12, zmiana w stosunku do wartości wyjściowych częstości występowania migreny od wartości początkowej do 4 tygodnia oraz stosowanie leków na ostrą migrenę w tygodniach 1 do 12.

W badaniu DELIVER pierwszorzędownym punktem końcowym była liczba miesięcznych dni migrenowych w tygodniach 1-12. Do drugorzędowych punktów końcowych należało: odsetek pacjentów, u których w tygodniach 1-12 wystąpiło co najmniej 50% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową, odsetek pacjentów, u których w tygodniach 1-12 wystąpiło co najmniej 75% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową, zmiana w porównaniu z wartością wyjściową liczby miesięcznych dni z migrenowym bólem głowy w tygodniu 1-12, zmiana w porównaniu z wartością wyjściową liczby miesięcznych dni z migrenowym bólem głowy w tygodniu 13-24, zmiana w porównaniu z wartością wyjściową wyniku w teście wpływu bólu głowy (HIT-6) oraz bezpieczeństwo. Dodatkowymi punktami końcowymi był: odsetek pacjentów, u których w tygodniach 13-24 wystąpiło co najmniej 50% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową (po drugiej infuzji), odsetek pacjentów, u których w tygodniach 13-24 wystąpiło co najmniej 75% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową (po drugiej infuzji).

W badaniu PREVAIL pierwszorzędownym punktem końcowym było bezpieczeństwo obejmujące zdarzenia niepożądane powstałe podczas leczenia.

Bezpieczeństwo pacjentów oceniano w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W niniejszej analizie nie zdecydowano się na przeprowadzenie metaanalizy wyników, ze względu na różnice w linii profilaktycznego leczenia migreny w odnalezionych badaniach pierwotnych. Badanie NCT02275117 oraz PROMISE-1 dotyczyło pacjentów, których znaczna większość nie otrzymywała wcześniejszego leczenia profilaktycznego, natomiast pacjenci z badania DELIVER odbyli co najmniej 2 wcześniejsze nieskuteczne terapie profilaktyczne.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo eptinezumabu w porównaniu do placebo (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii eptinezumabem w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej została wykonana na podstawie badań NCT02275117, PROMISE-2, DELIVER, w których pacjenci otrzymywali pojedynczy wlew eptinezumabu w dawce 10 mg, 30 mg, 100 mg lub 300 mg. Na potrzeby niniejszej analizy skupiono się wyłącznie na dawkach 100 mg i 300 mg, zgodnie ze wskazaniem zawartym w ChPL Vyepti®. Dodatkowo w badaniu PREVAIL oceniano długoterminowe bezpieczeństwo pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawce 300 mg. W analizie wykazano istotne różnice w efektywności eptinezumabu w obydwu dawkach względem placebo w niemal wszystkich ocenianych punktach końcowych, z wyjątkiem odsetka pacjentów, u których liczba dni z migreną w miesiącu zmniejszyła się o $\geq 75\%$ w dawce 100 mg. Eptinezumab był skuteczniejszy od placebo w obydwu zastosowanych dawkach.

Poniżej zostaną zebrane i opisane wyniki analizy dla poszczególnych punktów końcowych

Odsetek pacjentów, u których liczba dni z migreną w miesiącu zmniejszyła się o $\geq 75\%$

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 75% redukcja liczby dni z migreną w miesiącu po 12 tygodniach było pierwszorzędownym punktem końcowym badania NCT02275117. Zastosowanie eptinezumabu w dawkach 100 mg lub 300 mg spowodowało znaczący wzrost odsetka pacjentów, u których liczba dni z migreną zmniejszyła się o co najmniej 75% w porównaniu z grupą placebo (eptinezumab 300 mg: 33,3% vs. 20,7%; $p=0,033$ oraz eptinezumab 100 mg: 31,4% vs. 20,7%; $p=0,072$).

Drugi punkt końcowy badania DELIVER obejmował odsetek pacjentów, u których od tygodni 1-12 oraz 13-24 zaobserwowano co najmniej 75% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową. Zastosowanie eptinezumabu, zarówno w dawce 100 mg, jak i 300 mg, wiązało się ze znacząco większym odsetkiem pacjentów, u których migrena zmniejszyła się o co najmniej 75% względem wartości początkowej, w porównaniu z placebo. Po 12 tygodniach badania DELIVER, wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł odpowiednio 12%, 12% i 1% dla pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawkach 100 mg, 300 mg i placebo, a po 24 tygodniach wyniósł kolejno 17%, 21% i 5%.

Drugorzędowym punktem końcowym badania PROMISE-2 był odsetek pacjentów, u których w tygodniach 1-4 oraz 1-12 zaobserwowano co najmniej 75% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową. Stosowanie eptinezumabu wiązało się z większym odsetkiem pacjentów, u których migrena zmniejszyła się o co najmniej 75% w tygodniu 4 względem wartości początkowej, zarówno przy dawce 100 mg, jak i 300 mg, w porównaniu z grupą placebo. W badaniu PROMISE-2 odnotowano wskaźnik odpowiedzi na leczenie wynoszący odpowiednio 30,9%, 36,9% i 15,6% dla pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawkach 100 mg, 300 mg i placebo. W tygodniu 12 odsetek pacjentów spadł w każdej z badanych grup: w grupie otrzymującej eptinezumab 100 mg wyniósł 26,7%, w grupie otrzymującej eptinezumab 300 mg wyniósł 33,1%, a w grupie placebo wyniósł 15%.

Dni z migreną w miesiącu

W badaniu PROMISE-2 głównym wskaźnikiem skuteczności był spadek miesięcznej liczby dni z migreną w tygodniach 1-12, oceniany na podstawie danych z eDziennika pacjentów i porównany z wartością wyjściową. Zarówno eptinezumab w dawce 100 mg, jak i 300 mg, wykazał istotne statystycznie zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) od 1. do 12. tygodnia. W grupie otrzymującej 100 mg eptinezumabu MMD spadło z 16,1 do 8,4 dni, w grupie otrzymującej 300 mg spadło z 16,1 do 7,9 dnia, a w grupie placebo spadło z 16,2 do 10,6 dnia. W porównaniu z placebo, eptinezumab przynosił średni spadek MMD w stosunku do wartości wyjściowej (w 28-dniowym okresie przesiewowym) o -2,0 (-2,9 do -1,2; $p < 0,001$) dni dla dawki 100 mg oraz -2,6 (-3,5 do -1,7; $p < 0,001$) dni dla dawki 300 mg.

W badaniu DELIVER głównym wskaźnikiem skuteczności było zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu w tygodniach 1-12 w porównaniu z wartością wyjściową. W podgrupie pacjentów cierpiących na migrenę przewlekłą, obserwowano następujące zmiany: dla dawki 100 mg spadek wyniósł -6,5 dni (95%CI: -4,5; -2,0; $p < 0,001$), dla dawki 300 mg -6,6 dni (95%CI: -4,6; -2,1; $p < 0,001$), a dla grupy placebo -3,3 dni. Różnica w porównaniu z placebo wynosiła odpowiednio -3,3 dni i -3,4 dni dla grup otrzymujących eptinezumab w dawkach 100 mg i 300 mg.

Drugorzędowym punktem końcowym badania NCT02275117 było zmniejszenie liczby miesięcznych dni z migreną w tygodniach 1-12 w porównaniu z wartością wyjściową. U pacjentów cierpiących na migrenę przewlekłą, leczenie eptinezumabem spowodowało istotne zmniejszenie liczby dni z migreną. Wyniki dla dawki 100 mg wyniosły -7,7 dni, dla dawki 300 mg wyniosły -8,2 dni, natomiast dla grupy placebo wyniosły -5,6 dni. Różnica w porównaniu z placebo wynosiła odpowiednio -2,1 dni dla grupy otrzymującej eptinezumab w dawce 100 mg i -2,7 dni dla grupy otrzymującej eptinezumab w dawce 300 mg.

Zmniejszenie liczby dni z migreną o $\geq 50\%$

Drugi punkt końcowy badania NCT02275117 oraz PROMISE-2 obejmował odsetek pacjentów, u których w tygodniach 1-12 zaobserwowano co najmniej 50% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową. Stosowanie eptinezumabu wiązało się ze znacząco większym odsetkiem pacjentów, u których migrena zmniejszyła się o co najmniej 50% w porównaniu do wartości początkowej, zarówno przy dawce 100 mg, jak i 300 mg, w porównaniu z grupą placebo. W badaniu NCT02275117 wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł odpowiednio 55,1%, 57,0% i 40,5% dla pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawkach 100

mg, 300 mg i placebo. W badaniu PROMISE-2 wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 57,6%, 61,4% i 39,3% u pacjentów leczonych eptinezumabem w dawkach 100 mg, 300 mg i placebo.

W badaniu DELIVER, drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których w tygodniach 1-12 oraz 13-24 zaobserwowano co najmniej 50% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową. Stosowanie eptinezumabu było związane z istotnie większym odsetkiem pacjentów, u których migrena zmniejszyła się o co najmniej 50% w porównaniu do wartości początkowej, zarówno przy dawce 100 mg, jak i 300 mg, w porównaniu z grupą placebo. Po 12 tygodniach badania DELIVER, wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł odpowiednio 38%, 40% i 16% dla pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawkach 100 mg, 300 mg i placebo, a po 24 tygodniach wyniósł kolejno 45%, 54% i 23%.

Dni z bólem głowy

Drugorzędowym punktem końcowym badania NCT02275117 było zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w tygodniach 1-12 w porównaniu z wartością wyjściową. Średnia początkowa wartość dni z bólem głowy wynosiła odpowiednio 21,7; 21,1 oraz 21,1 dla grup otrzymujących eptinezumab w dawkach 100 mg, 300 mg oraz placebo. W 12. tygodniu wartości te istotnie zmniejszyły się do 12,9 dni dla dawki 100 mg oraz 11,5 dni dla dawki 300 mg, w porównaniu do grupy placebo, gdzie wyniosły 14,2 dni (różnica wyniosła odpowiednio -8,9; -9,6; -6,9). Średnia zmiana w porównaniu do grupy placebo wyniosła -2,0 dla dawki 100 mg eptinezumabu oraz -2,8 dla dawki 300 mg eptinezumabu.

Godziny z migrenowym bólem głowy

Drugi punkt końcowy badania NCT02275117 obejmował zmianę liczby godzin z migrenowym bólem głowy w porównaniu do wartości początkowych. Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych wynosiła odpowiednio -64,2 godziny dla pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawce 100 mg, -70,9 godziny dla eptinezumabu w dawce 300 mg oraz -35,0 godzin dla pacjentów otrzymujących placebo.

Godziny z bólem głowy

Drugorzędowym punktem końcowym badania NCT02275117 był spadek liczby godzin z bólem głowy w porównaniu do wartości początkowych. Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych wynosiła odpowiednio -60,9 godziny dla pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawce 100 mg, -73,9 godziny dla eptinezumabu w dawce 300 mg oraz -38,7 godzin dla pacjentów otrzymujących placebo.

Wynik testu HIT-6

Poprawa wyniku testu HIT-6 stanowiła drugorzędowy punkt końcowy zarówno w badaniu NCT02275117, jak i w PROMISE-2. We wstępnej ocenie badania NCT02275117, wartość początkowa testu HIT-6 oscylowała między 63,4 a 64,5 we wszystkich trzech grupach. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wyniosła -6,9 punktu w grupie otrzymującej eptinezumab w dawce 100 mg, -10,0 punktu w grupie otrzymującej eptinezumab w dawce 300 mg oraz -5,8 punktu w grupie placebo. Szczegółowe wyniki dotyczące testu HIT-6 przedstawiono w Tab. 38. W badaniu PROMISE-2, początkowa wartość testu HIT-6 wynosiła między 64,8 a 65,1. Po 12 tygodniach, średnia zmiana wyniosła -6,2 punktu w grupie otrzymującej eptinezumab w dawce 100 mg, -7,3 punktu w grupie otrzymującej eptinezumab w dawce 300 mg oraz -4,5 punktu w grupie placebo. Różnica w porównaniu z grupą placebo wyniosła odpowiednio -1,7 oraz -2,9 punktu dla eptinezumabu w dawkach 100 mg i 300 mg.

Wpływ na życie

Drugorzędowym punktem końcowym badania NCT02275117 był ocena wpływu migreny na życie pacjentów. Na początku badania pacjenci oceniono wpływ na życie, korzystając z czteropunktowej skali, bazującej na wynikach testu HIT-6: ciężki, istotny, umiarkowany, niewielki. Wyniki pokazały, że na początku badania 86% pacjentów z grupy otrzymującej eptinezumab w dawce 100 mg, 90% z grupy otrzymującej eptinezumab w dawce 300 mg oraz 79%

z grupy placebo określiło wpływ migreny na życie jako ciężki. W 12 tygodniu badania odsetek pacjentów, którzy określili wpływ migreny na życie jako ciężki, zmniejszył się odpowiednio do 43%, 32% oraz do 56%.

Dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę

Drugorzędowym punktem końcowym badania PROMISE-2 było zmniejszenie liczby dni w miesiącu, w których pacjenci korzystali z ostrych leków przeciwbólowych na migrenę. Stosowanie eptinezumabu było związane z istotnym zmniejszeniem liczby dni w miesiącu, w których pacjenci sięgali po ostre leki przeciwbólowe na migrenę. Na początku badania pacjenci z grupy otrzymującej eptinezumab w dawce 100 mg używali średnio ostrych leków na migrenę przez 6,6 dni w miesiącu, w grupie otrzymującej eptinezumab w dawce 300 mg było to 6,7 dni w miesiącu, a w grupie placebo było to 6,2 dnia. Średnia zmiana po 12 tygodniach wyniosła odpowiednio -3,3 dnia, -3,5 dnia oraz -1,9 dnia.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu NCT02275117 raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów z dowolnej grupy leczenia. Wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem odnotowano u 56,4% pacjentów z grupy leczonej eptinezumabem w dawce 100 mg oraz u 63,6% pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawce 300 mg. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupą otrzymującą eptinezumab a grupą kontrolną w zakresie występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanego z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia. Leczenie eptinezumabem w dawce 300 mg wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR=9,00; 95%CI:1,16; 69,95; p=0,036). Najczęstsze niepożądane zdarzenia to zakażenie górnych dróg oddechowych, zawroty głowy, nudności, zapalenie nosogardzieli, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli i migrena, przy czym żadne z tych zdarzeń nie występowało częściej w żadnej z badanych grup.

W badaniu PROMISE-2 porównano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u co najmniej 2% pacjentów w dowolnej grupie leczenia. Wystąpienie jakiegokolwiek TEAE odnotowano u 43,5% i u 52,0% u pacjentów przyjmujących odpowiednio 100mg eptinezumabu oraz 300mg eptinezumabu, w grupie pacjentów otrzymujących placebo odnotowano wynik 46,7%. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupą otrzymującą eptinezumab a grupą kontrolną w występowaniu jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach były: zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, migrena, zakażenie dróg moczowych, nudności oraz zmęczenie. Leczenie eptinezumabem w dawce 100 mg było związane ze statystycznie istotną korzyścią w zakresie braku wystąpienia migreny w porównaniu z brakiem leczenia (RR=0,39; 95%CI: 0,15; 0,97; p=0,044).

W badaniu DELIVER raportowano wyniki występujące u co najmniej 1,5% pacjentów w którejkolwiek z grup leczenia. W badaniu DELIVER nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy grupą z eptinezumabem a grupą kontrolną w zakresie wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego.

Bezpieczeństwo długoterminowe

Bezpieczeństwo długoterminowe było przedmiotem badania PREVAIL, w którym pacjenci z migreną przewlekłą otrzymywali eptinezumab w dawce 300 mg. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 91 (71,1%) pacjentów, z jakiegokolwiek TEAE związane z badanym lekiem stwierdzono u 18 (14,0%), ciężkie TEAE u 13 (10,2%), a poważne u 5 (3,9%) pacjentów. Jakiegokolwiek TEAE prowadzące do wycofania badanego leku lub jego zmiany wystąpiły u 8 (6,2%) oraz u 10 (7,8%) pacjentów. Zgłaszane zdarzenia niepożądane to m.in. nadwrażliwość, zmęczenie, reakcje anafilaktyczne, bóle pleców, zaparcia, zawroty głowy, nudności, drżenia, zaburzenia widzenia i zwiększona waga.

Skuteczność i bezpieczeństwo eptinezumabu w porównaniu do erenumabu (porównanie pośrednie)

Do wykonania porównania pośredniego wykorzystano dane z odnalezionych przeglądów wtórnych.

Dni z migreną w miesiącu

Wyniki porównania pośredniego wykazały zbliżoną skuteczność eptinezumabu w porównaniu z erenumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w zakresie dni z migreną w miesiącu (MMD). MMD nie różniły się istotnie pomiędzy eptinezumabem a erenumabem przy czasie trwania leczenia 12 i 24 tygodni dla eptinezumabu oraz 12 tygodni dla erenumabu. Porównanie pośrednie sprawdzono dla dwóch dostępnych dawek eptinezumabu - 100 mg oraz 300 mg oraz jedynej refundowanej dawki erenumabu - 140 mg (odpowiednio MD=-0,33; 95%CI: -1,78; -1,12 oraz MD=0,68; 95%CI: -0,42; 1,78).

Zmniejszenie liczby dni z migreną $\geq 50\%$

Wyniki porównania pośredniego wykazały porównywalną skuteczność eptinezumabu w porównaniu z erenumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w zakresie odsetka odpowiedzi pacjentów z co najmniej 50% zmniejszeniem liczby dni z migreną w miesiącu w porównaniu do wartości wyjściowej. Zmniejszenie liczby dni z migreną u $\geq 50\%$ pacjentów przy medianie czasu trwania obserwacji 12 i 24 tygodni zarówno dla eptinezumabu jak i erenumabu. Porównanie pośrednie sprawdzono dla eptinezumabu 100 mg vs erenumab 140 mg (RD=0,03; 95%CI: -0,07; 0,13) oraz eptinezumab 300mg vs erenumab 140mg (RD=-0,03; 95%CI: -0,11; 0,05).

Dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę

Porównując, leczenie eptinezumabem w dawce 100 mg nie różniło się istotnie statystycznie od leczenia erenumabem w dawce 140 mg w populacji pacjentów z migreną przewlekłą, jeśli chodzi o liczbę dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę, przy medianie obserwacji wynoszącej 12 i 24 tygodnie zarówno dla badań dotyczących eptinezumabu, jak i erenumabu. Jedynym wyjątkiem było porównanie pośrednie dotyczące dawki 100 mg eptinezumabu w stosunku do 140 mg erenumabu. W porównaniu pośrednim dla eptinezumabu w dawce 100 mg a erenumabu w dawce 140 mg średnia różnica wyniosła 1,20 (95% CI: 0,30; 2,10), natomiast dla eptinezumabu w dawce 300 mg a erenumabu w dawce 140 mg średnia różnica wyniosła -0,04 (95% CI: -1,12; 1,04).

Wyniki testu HIT-6

Porównanie pośrednie wykazało brak istotnej statystycznie różnicy między leczeniem eptinezumabem a erenumabem w odniesieniu do wyników testu HIT-6 w populacji pacjentów z migreną przewlekłą, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12 i 24 tygodnie dla badań eptinezumabu oraz 12 tygodni dla erenumabu. Analiza porównawcza została przeprowadzona dla eptinezumabu w dawce 100 mg w stosunku do erenumabu w dawce 140 mg (MD=-0,72; 95%CI: -2,54; 1,10), oraz eptinezumabu w dawce 300 mg w stosunku do erenumabu w dawce 140 mg (MD=0,74; 95%CI: -0,13; 1,61).

Bezpieczeństwo

W odnalezionych przeglądach wtórnych nie odnaleziono informacji na temat bezpieczeństwa stosowania erenumabu w leczeniu profilaktycznym pacjentów z migreną przewlekłą.

Skuteczność i bezpieczeństwo eptinezumabu w porównaniu do erenumabu (porównanie pośrednie)

Do wykonania porównania pośredniego wykorzystano dane z odnalezionych przeglądów wtórnych.

Dni z migreną w miesiącu

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało brak istotnych statystycznie różnic między leczeniem eptinezumabem a fremanezumabem w odniesieniu do liczby dni z migreną w miesiącu w populacji pacjentów z migreną przewlekłą. Średni okres obserwacji wynosił 12 i 24 tygodnie dla badań eptinezumabu oraz 12 i 16 tygodni dla fremanezumabu. Porównano eptinezumab w dawce 100 mg w stosunku do obecnie refundowanego fremanezumabu w dawce 225 mg (MD=0,68; 95%CI: -0,42; 1,78), oraz eptinezumab w dawce 300 mg w stosunku do fremanezumabu w dawce 225 mg (MD=0,17; 95%CI: -1,00; 1,34).

Zmniejszenie liczby dni z migreną $\geq 50\%$

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało, że stosowanie eptinezumabu nie różniło się istotnie statystycznie od terapii fremanezumabem w zmniejszaniu o co najmniej 50% liczby dni z migreną w miesiącu wśród pacjentów z migreną przewlekłą. Badania obejmowały medianę okresu obserwacji wynoszącą 12 i 24 tygodnie dla eptinezumabu oraz 12 tygodni dla fremanezumabu. Analiza porównawcza dotyczyła bezpośrednio każdej z rejestrowanych dawek, tj. eptinezumabu w dawce 100 mg w stosunku do fremanezumabu w dawce 225 mg (RD=-0,03; 95%CI: -0,11; 0,05), oraz eptinezumabu w dawce 300 mg w stosunku do fremanezumabu w dawce 225 mg (RD=0,01; 95%CI: -0,07; 0,09).

Dni z bólem głowy

Analiza porównawcza za pomocą metody Buchera wykazała brak istotnych statystycznie różnic między leczeniem eptinezumabem a fremanezumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą pod względem liczby dni z bólem głowy. Średnia długość obserwacji wynosiła 12 i 24 tygodnie dla eptinezumabu oraz 12 tygodni dla fremanezumabu. Porównano bezpośrednio eptinezumab w dawce 100 mg do refundowanego fremanezumabu w dawce 225 mg (MD=-0,04; 95%CI: -1,12; 1,04), oraz eptinezumab w dawce 300 mg do fremanezumabu w dawce 225 mg (MD=-0,64; 95%CI: -1,76; 0,48).

Dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę

Analiza pośrednia metodą Buchera wykazała brak istotnych statystycznie różnic między skutecznością leczenia eptinezumabem a fremanezumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą pod względem liczby dni w miesiącu, w których używane były ostre leki na migrenę. Średnia długość obserwacji wynosiła 12 i 24 tygodnie dla eptinezumabu oraz 12 tygodni dla fremanezumabu. Porównano bezpośrednio eptinezumab w dawce 100 mg do refundowanego fremanezumabu w dawce 225 mg (MD=0,74; 95%CI: -0,13; 1,61), oraz eptinezumab w dawce 300 mg do fremanezumabu w dawce 225 mg (MD=0,54; 95%CI: -0,30; 1,38).

Wyniki testu HIT-6

Analiza porównawcza wykazała brak istotnych statystycznie różnic między skutecznością leczenia eptinezumabem a fremanezumabem w poprawie wyniku testu HIT-6 w populacji pacjentów z migreną przewlekłą. Okres obserwacji wynosił średnio 12 i 24 tygodnie dla eptinezumabu oraz 12 i 16 tygodni dla fremanezumabu. Bezpośrednie porównania dotyczyły każdej z rejestrowanych dawek, tj. eptinezumabu 100 mg w stosunku do fremanezumabu 225 mg (MD=0,41; 95%CI: -0,82; 1,64), oraz eptinezumabu 300 mg w stosunku do fremanezumabu 225 mg (MD=-1,25; 95%CI: -2,62; 0,12).

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Analiza porównawcza metodą Buchera wykazała brak istotnych statystycznie różnic między leczeniem eptinezumabem a fremanezumabem w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych podczas terapii u pacjentów z migreną przewlekłą. W grupie pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawce 100 mg w porównaniu z fremanezumabem w dawce 225 mg wskaźnik szans (OR) wyniósł 0,73; 95%CI: 0,50; 1,07, natomiast dla eptinezumabu w dawce 300 mg w porównaniu z fremanezumabem w dawce 225 mg OR wyniósł 1,03; 95%CI: 0,71; 1,51.

6.3 Wyniki innych analiz

Metaanalizy i przeglądy systematyczne

W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono i zakwalifikowano do przeglądu systematycznego 9 opracowań wtórnych dotyczących zastosowania przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na szlak peptydowy związany z genem kalcytoniny w zapobieganiu migrenie przewlekłej. Do wykonania porównania pośredniego oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa wykorzystano dane z odnalezionych przeglądów wtórnych.

7 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa można stwierdzić, że:

- Analiza skuteczności eptinezumabu w porównaniu do placebo wykazała znamiennej statystyczną przewagę eptinezumabu zarówno w dawce 100mg jak i 300 mg w niemal wszystkich ocenianych punktach końcowych. Eptinezumab jest statystycznie bardziej skuteczny od placebo w zakresie: odsetka pacjentów, u których liczba dni z migreną w miesiącu zmniejszyła się o 75% oraz o 50%, zmniejszenia liczby dni z migreną w miesiącu, zmniejszenia liczby dni z bólem głowy oraz poprawia wyniki testu HIT-6. Eptinezumab jest również bardziej skuteczny od placebo w zakresie zmniejszenia liczby dni z bólem głowy, zmniejszenia liczby godzin z migrenowym bólem głowy, zmniejszenia liczby godzin z bólem głowy.
- Dla większości analizowanych zdarzeń niepożądanych w zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między eptinezumabem a placebo. Wyjątek stanowiła liczba poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, którą odnotowano po przyjęciu dawki 300 mg eptinezumabu (RR=9,00; 95%CI: 1,16; 69,95, p=0,036), w badaniu NCT 02275117.
- Analiza skuteczności eptinezumabu (100 mg i 300 mg) w porównaniu do erenumabu (140 mg) nie wykazała znamienych różnic w żadnym z ocenianych punktów końcowych tj. zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie $\geq 50\%$, oraz poprawy wyniku testu HIT-6. Wyjątek stanowiło pośrednie porównanie liczby dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę (MD=1,20; 95%CI: 0,30; 2,10).
- Analiza skuteczności eptinezumabu (100 mg i 300 mg) w porównaniu do fremanezumabu (225 mg) nie wykazała znamienych różnic w żadnym z ocenianych punktów końcowych, tj zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie $\geq 50\%$, zmniejszenie liczby dni z bólem głowy, zmniejszenie liczby dni w miesiącu z użyciem ostrych leków oraz poprawy wyniku testu HIT-6
- Analiza bezpieczeństwa eptinezumabu (100 mg i 300 mg) w porównaniu do fremanezumabu (225 mg) nie wykazała znamienych różnic w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia.

Pomimo dostępnych opcji leczenia migreny przewlekłej w II i kolejnej linii leczenia, nadal istnieją niezaspokojone potrzeby medyczne na dodatkową opcję terapeutyczną w II i kolejnej linii leczenia w populacji pacjentów z migreną przewlekłą. Eptinezumab, zarówno jak erenumab oraz fremanezumab są w pełni ludzkimi przeciwciałami monoklonalnymi, jednak mają nieco inne schematy działania. Eptinezumab działa poprzez blokowanie receptora peptydu związku związanego z CGRP, erenumab działa jako antagonist receptoru CGRP, co oznacza, że hamuje interakcje CGRP z jego receptorem, a fremanezumab blokuje działanie CGRP (MP 2022). Wszystkie leki działają na receptor CGRP lub jego ligand, bez istotnej statystycznej różnicy w skuteczności i bezpieczeństwie między lekami.

8 Aneks

8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 76. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa eptinezumabu w profilaktyce leczenia migreny przewlekłej w bazie Medline (PubMed) na dzień 11.01.2024

1.	Migraine Disorders [MeSH]	32 365
2.	Migraine with Aura [MeSH]	2 234
3.	Migraine without Aura [MeSH]	909
4.	Migraine Disorders [tw]	30 278
5.	Migraine with Aura [tw]	3 922
6.	Migraine without Aura [tw]	2 542
7.	Migraine [tw]	46 643
8.	Chronic migraine [tw]	3 300
9.	transformed migraine [tw]	195
10.	migraine headache [tw]	3 038
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	46 690
12.	eptinezumab [supplementary concept]	65
13.	eptinezumab [tw]	186
14.	vyepti	187
15.	ALD403	198
16.	ALD 403	188
17.	ALD-403	188
18.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	198
19.	#11 AND #18	192

Tab. 77. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa eptinezumabu w profilaktyce leczenia migreny przewlekłej w bazie Embase na dzień 11.01.2024.

1.	migraine disorders/exp	82 468
2.	migraine without aura/exp	4 831
3.	migraine with aura/exp	7 172
4.	migraine/exp	82 468
5.	transformed migraine/exp	7 543
6.	chronic migraine/exp	7 543
7.	migraine headache/exp	22
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	82 4711
9.	eptinezumab/exp	611
10.	vyepti/exp	611
11.	ALD403/exp	611
12.	ALD 403/exp	611
13.	ALD-403/exp	611
14.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	611
15.	#8 AND #14	563

Tab. 78. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa eptinezumabu w profilaktyce leczenia migreny przewlekłej w bazie Cochrane na dzień 11.01.2024.

1.	MeSH descriptor: [Migraine disorders] explode all trees	3 578
2.	MeSH descriptor: [Migraine with aura] explode all trees	1176
3.	MeSH descriptor: [Migraine without aura] explode all trees	218
4.	(Migraine disorders):ti,ab,kw	4 093
5.	(Migraine with aura):ti,ab,kw	1 513
6.	(Migraine without aura):ti,ab,kw	1 377
7.	(migraine):ti,ab,kw	9 690
8.	(chronic migraine):ti,ab,kw	2 241
9.	(transformed migraine):ti,ab,kw	963
10.	(migraine headache):ti,ab,kw	5 636
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	9 690
12.	(eptinezumab):ti,ab,kw	218
13.	(vyepti):ti,ab,kw	2
14.	(ALD403):ti,ab,kw	36
15.	(ALD 403):ti,ab,kw	3
16.	(ALD-403):ti,ab,kw	2
17.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	237
18.	#11 AND #17	233

8.2 Skala AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali AMSTAR 2 [Shea 2017]. Na poniższe pytania obowiązują trzy możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo Tak” oraz „Nie”.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2);
- adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4);
- uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7);
- ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9);
- adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11);
- uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13);
- ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15).

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
 - Umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie¹; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
 - Niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
 - Krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.
- 1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:

- populację,
 - interwencję,
 - komparator,
 - efekty zdrowotne,
 - ramy czasowe – opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
- 2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:

- zapytania,
- strategię wyszukiwania,
- kryteria włączenia/wylączenia,
- ocenę ryzyka błędu.

Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:

¹ Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Eptinezumab (Vyapti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych - analiza kliniczna.

- plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz
- plan badania przyczyn heterogeniczności,
- uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.

3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni uwzględnić (wszystkie z niżej wymienionych):

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu 24 miesięcy poprzedzających ukończenie opracowania.

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

Eptinezumab (Vyeptri®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych - analiza kliniczna.

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań lub
 - dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- szczegółowo opisać komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz

Eptinezumab (Vyapti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych - analiza kliniczna.

- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających oraz
- błędu selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz

Eptinezumab (Vyapti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych - analiza kliniczna.

- osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

Eptinezumab (Vyepti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych - analiza kliniczna.

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.
- Poniżej zamieszczono szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania (por. Tab. 79). **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**) ocenionych w skali AMSTAR 2. Kolorem zaznaczono domeny krytyczne opisane przez autorów skali.

Tab. 79. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2 (AMSTAR 2).

Pytanie	Odpowiedź										
	Sacco 2022	Haghdoost 2023	Messina 2023	Naghdi 2023	Yang 2021	Aleksov-ska 2023	Gott-schalk 2022	Masoud 2021	Morgan 2021	Fawsitt 2023	Haridas 2024
Pytanie 1	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 2	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 3	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
Pytanie 4	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 5	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie
Pytanie 6	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie
Pytanie 7	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie
Pytanie 8	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 9a	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak
Pytanie 9b	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane
Pytanie 10	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 11a	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane	Zawiera tylko badania randomizowane
Pytanie 11b	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak
Pytanie 12	Nie przeprowadzono MA	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie przeprowadzono MA	Nie przeprowadzono MA	Tak	Nie przeprowadzono MA	Tak	Tak
Pytanie 13	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie

Pytanie	Odpowiedź										
	Sacco 2022	Haghdoost 2023	Messina 2023	Naghdi 2023	Yang 2021	Aleksov-ska 2023	Gott-schalk 2022	Masoud 2021	Morgan 2021	Fawsitt 2023	Haridas 2024
Pytanie 14	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
Pytanie 15	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Pytanie 16	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Podsumowanie wyników	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;

Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.

RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

8.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 80. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomi- zacja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zaślepie- nie bada- czy i pa- cjentów	Zaślepie- nie oceny efektów	Niekom- pletne dane zaadresow- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źró- dła błę- dów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość

Eptinezumab (Vyapti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych - analiza kliniczna.

- niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
- niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznanne ryzyko błędu
- wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

8.4 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Kod badania	Referencja
Aleksovska 2023	Aleksovska K, Hershey A, Deen M, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibodies targeting CGRP in migraine prevention. GRADE tables elaborated by the ad hoc working group of the International Headache Society, <i>Cephalalgia</i> , 2023
Gottschalk 2022	Gottschalk C, Buse D, Marmura M, et al. The importance of an early onset of migraine prevention: an evidence-based, hypothesis-driven scoping literature review, <i>Neurological Disorders</i> , 2022
Haghdoost 2023	Haghdoost F, Piledda F, Garcia-Azorin D, et al. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials, <i>Cephalalgia</i> , 2023
Masoud 2021	Masoud A, Hasan M, Sayed A, et al. 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, <i>Journal of Neurological Sciences</i> , 2021
Messina 2023	Messina R, Huessler E M, Puledda F, et al. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: A systematic review and network meta-analysis. <i>Cephalalgia</i> , 2023
Morgan 2021	Morgan K, Joyner K, et al. Eptinezumab: A calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody infusion for migraine prevention, <i>SAGE Open Medicine</i> , 2021
Naghdi 2023	Naghdi S, Underwood M, Madan J, et al. Clinical effectiveness of pharmacological interventions for managing chronic migraine in adults: a systematic review and network meta-analysis, <i>The Journal of Headache and Pain</i> , 2023
Sacco 2022	Sacco S, Amin F M, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update, <i>The Journal of Headache and Pain</i> , 2022
Yang 2021	Yang CP, Zeng BY, Chang BY, et al. Comparative Effectiveness and Tolerability of the Pharmacology of Monoclonal Antibodies Targeting the Calcitonin Gene-Related Peptide and Its Receptor for the Prevention of Chronic Migraine: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, <i>Neurotherapeutics</i> , 2021

8.5 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja
Adnyana 2023	Adnyana I M O, Tedyanto E H, Widyaharma I P E, et al. efficacy and safety of eptinezumab [®] as migraine preventive therapy: A systematic review and meta-analysis, <i>Journal of Applied Pharmaceutical Science</i> , 2023
Del Pilar Briceno-Casado 2020	Del Pilar Briceno-Casado M, Gil-Sierra M D, Fénix-Caballero S, Monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide in chronic migraine: an adjusted indirect treatment comparison, <i>Farmacía Hospitalaria</i> , 2020
Dodick 2019	Dodick D W, CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications, <i>Cephalalgia</i> , 2019

Kod badania	Referencja
Ferreira 2023	Ferreira V L, Mainka F F, Wiens A, et al. Effectiveness of Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies in the Prevention of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Cohort Studies, <i>Clinical Drug Investigation</i> , 2023
Huang 2022	Huang T, Xu Y, Chen Y, et al. efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide antagonists in migraine treatment: A meta-analysis, <i>Brain and Behaviour</i> , 2022
Jonsson 2023	Jonsson L, Regnier S A, Kymes S, et al. Effect of eptinezumab® on Utility Scores in Patients with Migraine: results from the DELIVER Study, <i>Neurology</i> , 2023
Lu 2017	Lu L, Liu M, Hy S, et al. Anti-CGRP monoclonal antibody treatment of migraine, <i>Drugs of the Future</i> , 2017
Mitsikostas 2017	Mitsikostas D D, Reuter U, Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: comparisons across randomized® controlled studies, <i>Current opinion in neurology</i> , 2017
Muddam 2023	Muddam M R, Obajeun O A, Abaza A, et al. efficacy and safety of Anti-calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Monoclonal Antibodies in Preventing Migraines: A Systematic Review, <i>Cureus</i> , 2023
Oteri 2023	Oteri V, Douba Z, Rayi A, et al. Prophylactic treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway for migraine prevention, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2023
Pavelic 2023	Pavelic A R, Wober C, Riederer F, et al. Monoclonal Antibodies against Calcitonin Gene-Related Peptide for Migraine Prophylaxis: A Systematic Review of Real-World Data, <i>Cells</i> , 2023
Rafaelli 2023	Rafaelli B, De Icco R, Corrado M, et al. Open-label trials for CGRP-targeted drugs in migraine prevention: A narrative review, <i>Cephalalgia</i> , 2023
Schiano di Cola 2023	Schiano di Cola F, Bolchini M, Ceccard G, et al. An observational study on monoclonal antibodies against calcitonin-gene-related peptide and its receptor, <i>European Journal of Neurology</i> , 2023
Siahaan 2022	Siahaan Y M T, Hartoyo V, Hariyanto T I, efficacy and safety of eptinezumab® as preventive treatment for episodic/chronic migraine: A systematic review and meta-analysis, <i>Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology</i> , 2022
Silvestro 2023	Silvestro M, Orologio I, Siciliano M, et al. Emerging drugs for the preventive treatment of migraine: a review of CGRP monoclonal antibodies and gepants trials, <i>Expert Opinion on Emerging Drugs</i> , 2023
Soni 2021	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, <i>Clinical Neurology and Neurosurgery</i> , 2021
Sun 2023	Sun W, Cheng H, Xia B, et al. Comparative efficacy and safety® of Five Anti-calcitonin Gene-related Peptide Agents for Migraine Prevention: A Network Meta-analysis, <i>Clinical Journal of Pain</i> , 2023
Vandenbussche 2023	Vandenbussche N, Pisarek K, Paemeleire K, Methodological considerations on real-world evidence studies of monoclonal antibodies against the CGRP-pathway for migraine: a systematic review, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 2023
Wang 2021	Wang X, Chen Y, Song J, et al. efficacy and safety of Monoclonal Antibody Against Calcitonin Gene-Related Peptide or Its Receptor for Migraine: A Systematic Review and Network Meta-analysis, <i>Frontiers in Pharmacology</i> , 2021
Wang 2022	Wang X, Wen D, He Q, et al. efficacy and safety of monoclonal antibody against calcitonin gene-related peptide or its receptor for migraine patients with prior preventive treatment failure: a network meta-analysis, <i>Journal of headache and Pain</i> , 2022
Yang 2021	Yang C P, Zeng B Y, Chang C M, et al. Comparative Effectiveness and Tolerability of the Pharmacology of Monoclonal Antibodies Targeting the Calcitonin Gene-Related Peptide and Its Receptor for the Prevention of chronic migraine: a Network Meta-analysis of randomized® Controlled Trials, <i>Neurotherapeutics</i> , 2021

Kod badania	Referencja
Zhong 2023	Zhong Y, Wang J, Li H et al. efficacy and safety of eptinezumab [®] for migraine: A systematic review and meta-analysis, <i>Journal of Research in Medical Sciences</i> , 2023

8.6 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Oznaczenie	Kod badania	Referencja
Ashina 2022, 2023	DELIVER	Badanie główne: Ashina M, Lanteri-Minet M, Pazo-Rosich P, et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial, <i>Lancet Neurology</i> , 2022 Badanie dotyczące podgrupy pacjentów z migreną przewlekłą: Ashina M, Lanteri-Minet M, Etrup A, Efficacy and safety of eptinezumab for migraine prevention in patients with prior preventive treatment failures: subgroup analysis of the randomised, placebo-controlled DELIVER study, <i>Cephalalgia</i> 2023
Dodick 2019	NCT02275117	Dodick D W, Lipton R B, Silberstein S, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial, <i>Cephalalgia</i> , 2019
Kudrow 2021	PREVAIL	Kudrow D, Cady R K, Allan B, et al. Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial, <i>BMD Neurology</i> , 2021
Lipton 2020	PROMISE-2	Lipton R B, Goadsby P J, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine, <i>Neurology</i> , 2020

8.7 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Referencja	Powód odrzucenia
Diener H, Marmura M, Cowan R P, et al. Eptinezumab [®] improved patient-reported outcomes in patients with *chronic migraine* [®] and medication-over-use headache: subgroup analysis of promise-2, <i>Headache</i> , 2020	Niewłaściwa populacja
Spierings E, Biondi D, Hirman J, et al. Reduced impact of headaches after migraine preventive treatment with *eptinezumab* [®] in patients with *chronic migraine* [®] : Results from the prevail open-label safety study, <i>Headache</i> , 2019	Abstrakt konferencyjny do badania głównego
Allan B, Khan A, Song Y, et al. Prevail: an open-label phase 3 trial to evaluate the safety of *eptinezumab* [®] administered intravenously in patients with chronic migraine, <i>Headache</i> , 2019	Abstrakt konferencyjny do badania głównego
Winner P, Goadsby P, Nagy A, et al. eptinezumab [®] reduced migraine activity and achieved high migraine responder rates over weeks 1-12: results from the phase 3 promise-2 trial in chronic migraine, <i>Headache</i> , 2019	Brak dostępu do pełnej publikacji
Spierings E L H, Smith T, Cady R, et al. Repeat infusions of *eptinezumab* [®] associated with greater migraine reductions and longer migraine-free intervals: results from the phase 3 NCT02275117 trial, <i>Neurology</i> , 2018	Brak dostępu do pełnej publikacji, abstrakt do badania NCT02275117
Silberstein S D, Kudrow D, Saper J, et al. eptinezumab [®] results for the prevention of episodic migraine over one year in the NCT02275117 (Prevention of migraine via intravenous eptinezumab [®] safety and efficacy-1) trial, <i>Headache</i> , 2018	Abstrakt konferencyjny do badania głównego
Silberstein S, McAllister P, Berman G, et al. eptinezumab [®] reduced migraine frequency, duration, and pain intensity through week 24: results from the phase 3 NCT02275117 trial, <i>Neurology</i> , 2018	Brak dostępu do pełnej publikacji
Lipton R B, Goadsby P J, Azimova J, et al. eptinezumab [®] for prevention of *chronic migraine* [®] (CM): Results of 2 quarterly intravenous infusions in the	Abstrakt do badania głównego PROMISE-2

Referencja	Powód odrzucenia
phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous eptinezumab [®] safety and efficacy-2) trial, <i>Headache</i> , 2018	
Smith J T, Dodick D W, Goadsby P, et al. randomized [®] , double-blind, placebo-controlled trial of ALD403 [®] , an anti-CGRP peptide antibody in the prevention of chronic migraine, <i>Headache</i> , 2016	Abstrakt do badania głównego PROMISE-2
Saper J, Wilks K, Chakhava G, et al. eptinezumab [®] for the prevention of episodic migraine through 1 year: results from the phase 3 NCT02275117 (prevention of migraine via intravenous eptinezumab [®] safety and efficacy-1) trial, <i>Neurology</i> , 2019	Abstrakt konferencyjny
Yu S, Zhou J, Luo G, et al. efficacy and safety [®] of eptinezumab [®] in patients with *chronic migraine* [®] and medication-overuse headache: a randomized [®] , double-blind, placebo-controlled study, <i>Neurology</i> , 2023	Niewłaściwa populacja
Starling A, Kymes S, Asher D, et al. Early Clinical Experience With eptinezumab [®] From a Retrospective, Observational Study of Real-World Patient Response, <i>Neurology</i> , 2023	Niewłaściwa populacja
Starling A J, Cowan R P, Buse D C, et al. eptinezumab [®] improved patient-reported outcomes in patients with migraine and medication-overuse headache: subgroup analysis of the randomized [®] PROMISE-2 trial, <i>Headache</i> , 2023	Mała populacja (31 pacjentów) Niejasne punkty końcowe
Goadsby P J, Barbant P, Lambu G, et al. eptinezumab [®] improved work productivity in adults with migraine and prior preventive treatment failures: results from the DELIVER study, <i>Canadian journal of neurological sciences</i> , 2023	Abstrakt konferencyjny
Bader Y, Suliman R, Harb M, et al. Effectiveness and Safety of eptinezumab in Episodic and *chronic migraine* [®] Headache in the UAE: a Retrospective Study, <i>Neurology and Therapy</i> , 2023	Niewłaściwa populacja
Ashina M, Tepper S J, Gendolla A, et al. Long-term effectiveness of eptinezumab [®] in patients with migraine and prior preventive treatment failures: extension of a *randomized* [®] controlled trial, <i>Journal of headache and pain</i> , 2023	Niewłaściwa populacja
Ashina M, Lanteri-Minet M, Etrup A, et al. efficacy and safety [®] of eptinezumab [®] for migraine prevention in patients with prior preventive treatment failures: subgroup analysis of the randomized [®] , placebo-controlled DELIVER study, <i>Cephalalgia</i> , 2023	Niewłaściwa populacja
Lipton R, Charleston L T, Tasseorelli C, Brevig T, et al. Patient-reported outcomes, health-related quality of life, and acute medication use in patients with a ≥ 75% response to eptinezumab [®] : subgroup pooled analysis of the PROMISE trials, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 2022	Analiza post-hoc
Lipton R, Charleston L T, Tasseorelli C, Brevig T, et al. Patient-reported outcomes, health-related quality of life, and acute medication use in patients with a ≥ 75% response to eptinezumab [®] : subgroup pooled analysis of the PROMISE trials, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 2022	Analiza post-hoc
Silberstein S, Diamond M, Hindiyeh N A, et al. eptinezumab [®] for the prevention of chronic migraine [®] : efficacy and safety [®] through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy-2) study, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 2020	Abstrakt konf, opis wyników badania PROMISE-2
Ashina M, Saper J, Cady R, et al. eptinezumab [®] in episodic migraine: a randomized [®] , double-blind, placebo-controlled study (NCT02275117), <i>Cephalalgia</i> , 2020	Niewłaściwa populacja
Dodick D W, Lipton R B, Silberstein S, et al. eptinezumab [®] for prevention of chronic migraine [®] : a randomized [®] phase 2b clinical trial, <i>Cephalalgia</i> , 2019	Brak dostępu do pełnej publikacji
Lipton R B, Saper J, Ashina M, et al. A phase 3, randomized [®] , double-blind, placebo-controlled study to evaluate the *efficacy and safety* [®] of eptinezumab [®] for the preventive treatment of chronic migraine [®] : results of the PROMISE-2 (Prevention of Migraine via Intravenous *eptinezumab* [®] Safety and Efficacy 2) trial, <i>Neurology</i> , 2018	brak dostępu do pełnej publikacji

Referencja	Powód odrzucenia
Smith J, Dodick D W, Goadsby P J, et al. randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ALD403 [®] (eptinezumab [®]), an anti-CGRP monoclonal antibody for the prevention of chronic migraine, <i>Headache</i> , 2017	brak dostępu do pełnej publikacji
Dodick D, Goadsby P, Silberstein S, et al. randomized [®] , double-blind, placebo-controlled Trial of ALD40 [®] , an anti-CGRP peptide antibody in the prevention of chronic migraine, <i>Neurology</i> , 2017	brak dostępu do pełnej publikacji
Smith J, Dodick D, Goadsby P, et al. randomized [®] , double-blind, placebo-controlled trial of ALD403, an antiCGRP peptide antibody in the prevention of chronic migraine, <i>Cephalalgia</i> , 2016	abstrakt konferencyjny
Startling A J, Cowan R P, Buse D C, et al. eptinezumab improved patient-reported outcomes in patients with migraine and medication-overuse headache: subgroup analysis of the randomized PROMISE-2 trial, <i>Headache</i> , 2023	niewłaściwy typ publikacji
Bader Y, Suliman R, Harb M, et al. Effectiveness and Safety of eptinezumab [®] in Episodic and chronic migraine [®] Headache in the UAE: a Retrospective Study, <i>Neurology and Therapy</i> , 2023	niewłaściwa populacja
Ashina M, Lipton R B, Ailani J, et al. Responder rates with eptinezumab [®] over 24 weeks in patients with prior preventive migraine treatment failures: post hoc analysis of the DELIVER randomized [®] clinical trial, <i>European Journal of Neurology</i> , 2024	analiza post hoc
Jonsson L, Regnier S A, Kymes S, et al. Estimating treatment effects on health utility scores for patients living with migraine: a post hoc analysis of the DELIVER trial, <i>Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research</i> , 2023	analiza post hoc
Goadsby P J, Barbanti P, Lambru G, et al. eptinezumab improved patient-reported outcomes and quality of life in patients with migraine and prior preventive treatment failures, <i>European Journal of Neurology</i> , 2023	niewłaściwy typ publikacji

8.8 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

8.8.1 Headache Impact Test (HIT-6)

Headache Impact Test (HIT-6)

Headache Impact Test (HIT-6) questionnaire was designed to help you describe and communicate the way you feel and what you cannot do because of headaches.

To complete, please circle one answer for each question.

1. When you have headaches, how often is the pain severe?
never rarely sometimes very often always
2. How often do headaches limit your ability to do usual daily activities including household work, work, school or social activities?
never rarely sometimes very often always
3. When you have a headache, how often do you wish you could lie down?
never rarely sometimes very often always
4. In the past four weeks, how often have you felt too tired to do work or daily activities because of your headaches?
never rarely sometimes very often always
5. In the past four weeks, how often have you felt fed up or irritated because of your headaches?
never rarely sometimes very often always
6. In the past four weeks, how often did headaches limit your ability to concentrate on work or daily activities?
never rarely sometimes very often always



To score, add points for answers in each severity rating.

You should share your results with your doctor. Headaches that stop you from enjoying the important things in life, like family, work, school or social activities could be migraine.

Higher scores indicate a greater impact on your life

Score range 36-78

TOTAL
SCORE

8.8.2 Kwestionariusz SF-36

8.9 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 11.01.2024
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2, 4.4.1, 4.6.1
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.4
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 8.6
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.1, 4.2.1
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.4, 4.5.1.1.6
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.6.2.1.3
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	

Spis rycin

Ryc. 1 Analiza sieciowa leczenia pacjentów z migreną przewlekłą, wraz z lekami i dawkami (Masoud 2021).....	40
Ryc. 2 Wykres forest plot przedstawiający średnią różnicę zmian w stosunku do wartości wyjściowych w miesięcznych dniach z migreną (tygodnie 1-12) eptinezumabu w dawce 100 mg w porównaniu z komparatorami (migrena przewlekła) - NMA	42
Ryc. 3 Wykres forest plot przedstawiający średnią różnicę zmian w stosunku do wartości wyjściowych w miesięcznych dniach z migreną (tygodnie 1-12) eptinezumabu w dawce 300 mg w porównaniu z komparatorami (migrena przewlekła) - NMA	42
Ryc. 4 Wykres forest plot przedstawiający średnią różnicę zmian w stosunku do wartości wyjściowych w miesięcznych dniach z migreną (tygodnie 1-12) eptinezumabu w dawce 100 mg w porównaniu z komparatorami (migrena przewlekła) - NMR	42
Ryc. 5 Wykres forest plot przedstawiający średnią różnicę zmian w stosunku do wartości wyjściowych w miesięcznych dniach z migreną (tygodnie 1-12) eptinezumabu w dawce 300 mg w porównaniu z komparatorami (migrena przewlekła) - NMR	43
Ryc. 6 Wykres forest plot przedstawiający średnią różnicę zmian w stosunku do wartości wyjściowych w miesięcznych dniach z migreną (tygodnie 1-12) eptinezumabu w dawce 100 mg w porównaniu z komparatorami (migrena przewlekła) - STC	43
Ryc. 7 Wykres forest plot przedstawiający średnią różnicę zmian w stosunku do wartości wyjściowych w miesięcznych dniach z migreną (tygodnie 1-12) eptinezumabu w dawce 300 mg w porównaniu z komparatorami (migrena przewlekła) - STC	43
Ryc. 8 Średnia różnica (95% CI) w średniej liczbie dni migrenowych dla różnych metod farmakoterapii w porównaniu z placebo [Haridas 2024]*	44
Ryc. 9 Iloraz szans (95%CI) wskaźnika odpowiedzi na leczenie dla różnych metod farmakoterapii w porównaniu z placebo [Haridas 2024]*	44
Ryc. 10 Iloraz szans (95%CrI) wskaźnika występowania działań niepożądanych dla różnych schematów leczenia w porównaniu z placebo [Haridas 2024]*.....	45
Ryc. 11. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA).	46
Ryc. 12 $\geq 75\%$ wskaźnik odpowiedzi na leczenie w tygodniu 1-12.	68
Ryc. 13. Zmiana w 12 tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej w dniach z migreną w miesiącu.	69
Ryc. 14 Zmiana względem wartości wyjściowej w liczbie dni z migreną w miesiącu (MMRM- zestaw do analizy skuteczności) [Ashina 2024].....	79
Ryc. 15 Zmiana względem wartości wyjściowej w teście HIT-6 (MMRM- zestaw analizy skuteczności) [Ashina 2023]	80
Ryc. 16 Średnie zmiany względem wartości wyjściowej w odsetku ataków migreny o ciężkim nasileniu (MMRM- zestaw analizy skuteczności) [Ashina 2023].....	81
Ryc. 17 Średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w liczbie dni/miesiąc przyjmowania ostrych leków na migrenę (MMRM- zestaw analizy skuteczności) populacja całkowita [Gryglas 2024].....	82
Ryc. 18 Średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w liczbie dni/miesiąc przyjmowania ostrych leków na migrenę (MMRM- zestaw analizy skuteczności) populacja MO [Gryglas 2024].....	82
Ryc. 19 Średni wynik PI-MBS* (MMRM- zestaw analizy skuteczności) [Ashina 2023]	83
Ryc. 20 Średni wynik PGIC* (MMRM- zestaw analizy skuteczności) [Ashina 2023]	83

Ryc. 21 Średnia zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej w wyniku VAS EQ-5D-5L* (MMRM- zestaw analizy skuteczności) [Ashina 2023]	84
Ryc. 22 Średnia liczba dni z bólem głowy w ciągu ostatnich 3 miesięcy [Blumenfeld 2023]	85
Ryc. 23 Średni wynik nasilenia bólu [Blumenfeld 2024]	86
Ryc. 24 Średnia zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej w całkowitym wyniku testu HIT-6 u pacjentów z MOH i bez MOH [Blumenfeld 2024]	86
Ryc. 25 Procent pacjentów z MOH i bez MOH z ciężkim wpływem (całkowity wynik HIT-6 \geq 60) w tym samym okresie czasu [Blumenfeld 2024]	87
Ryc. 26 Zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej w wynikach absencji i prezencjonizmu MIDAS* przez 2 lata, podgrupa MOH [Blumenfeld 2024 suplement]	87
Ryc. 27 Zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej w wynikach absencji i prezencjonizmu MIDAS* przez 2 lata, podgrupa pacjentów bez MOH.	88
Ryc. 28 Najdłuższy okres międzynaładowy w tygodniu 1-12 oraz 1-24 [Tepper 2024]	91
Ryc. 29 Procent pacjentów z \geq 50% redukcją liczby dni z migreną w miesiącu w każdym badaniu przeciwciał anti-CGRP [Mitiskostas 2024]	95
Ryc. 30 NNT (liczba osób, które należy leczyć) aby osiągnąć odpowiedź na migrenę na poziomie 50% u 1 pacjenta [poster Mitiskostas 2024]	96
Ryc. 31. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem eptinezumabem odnotowane w systemie FEARS (FEARS data).	113

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	9
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.	11
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).	12
Tab. 4. Badania włączone do przeglądów wtórnych wraz z czasem trwania badania	15
Tab. 5. Podsumowanie wyników badań przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na szlak CGRP w profilaktyce przewlekłej migreny	19
Tab. 6. Porównanie różnych leków w dostępnych dawkach z placebo w zakresie zmniejszenia średniej miesięcznej liczby dni z migreną u pacjentów z migreną przewlekłą (Haghdoost 2023)	23
Tab. 7. Porównanie różnych leków w dostępnych dawkach z placebo w zakresie odsetka odpowiedzi (osoby z co najmniej 50% zmniejszeniem liczby dni z migreną w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z migreną przewlekłą (Haghdoost 2023).	24
Tab. 8. Porównanie różnych leków w dostępnych dawkach z placebo w zakresie redukcji średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy u pacjentów z migreną przewlekłą (Haghdoost 2023)	24
Tab. 9. Porównanie różnych leków w dostępnych dawkach z placebo w zakresie redukcji średniej miesięcznej liczby stosowanych ostrych leków u pacjentów z migreną przewlekłą (Haghdoost 2023)	25
Tab. 10. Porównanie różnych leków w dostępnych dawkach z placebo w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie (osoby z co najmniej 75% zmniejszeniem liczby dni z migreną w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z migreną przewlekłą (Haghdoost 2023)...	25
Tab. 11. Porównanie różnych leków w dostępnych dawkach z placebo w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie (osoby z co najmniej 100% zmniejszeniem liczby dni z migreną w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z migreną przewlekłą (Haghdoost 2023)	25
Tab. 12. Wyniki metaanalizy sieci porównującej między sobą terapie leczenia i placebo względem siebie pod kątem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (kolor niebieski) i poważnych zdarzeń niepożądanych u pacjentów z migreną przewlekłą i epizodyczną	27
Tab. 13. Wyniki metaanalizy sieciowej porównującej metody leczenia w porównaniu z placebo (wystąpienie jakiegokolwiek AE lub AE prowadzące do przerwania leczenia) (Messina 2023).	28
Tab. 14. Wielkość efektu każdego leczenia w porównaniu z placebo (Naghdi 2023).	30
Tab. 15. Wyniki metaanalizy w zakresie zmiany miesięcznej liczby dni z migreną (Yang 2021).	32
Tab. 16. Wyniki metaanalizy w zakresie 50% wskaźnika odpowiedzi na leczenie.	33
Tab. 17. Podsumowanie wyników badań przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na szlak CGRP w profilaktyce przewlekłej migreny: Dni z migreną w miesiącu (Aleksowska 2023).	36
Tab. 18. Podsumowanie wyników badań przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na szlak CGRP w profilaktyce przewlekłej migreny: średnia zmiana w dniach z migrenowym bólem głowy (Aleksowska 2023)	36
Tab. 19. Badania dotyczące terapii zapobiegających migrenie, wykazujące wczesny początek efektu zapobiegawczego: punkty końcowe skuteczności klinicznej pacjentów z migreną przewlekłą (Gottschalk 2022)	38

Tab. 20. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa eptinezumabu w profilaktyce leczenia migreny przewlekłej.	48
Tab. 21. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa eptinezumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej – cd.....	49
Tab. 22. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	52
Tab. 23. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	54
Tab. 24. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.	55
Tab. 25 Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania.....	59
Tab. 26 Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.....	62
Tab. 27. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.	63
Tab. 28 Porównanie charakterystyki badań eptinezumabu z komparatorami [Haridas 2024, Ashina 2023].....	66
Tab. 29. Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności w badaniu NCT02275117.....	67
Tab. 30 Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności w badaniu PROMISE-2.....	68
Tab. 31. Zmniejszenie liczby dni z migreną $\geq 50\%$ - tygodnie 1-12 (NCT02275117).....	69
Tab. 32 zmniejszenie liczby dni z migreną $\geq 50\%$ - tygodnie 1-12 (PROMISE-2)	69
Tab. 33. Dni z migreną w miesiącu (MMD) - tygodnie 1-12 (NCT02275117).....	70
Tab. 34. Dni z bólem głowy (NCT02275117)	70
Tab. 35. Godziny z migrenowym bólem głowy (NCT02275117)	71
Tab. 36 Godziny z bólem głowy (NCT02275117).....	71
Tab. 37 Wyniki testu HIT-6 (NCT02275117)	72
Tab. 38 Wyniki testu HIT-6 (PROMISE-2)	72
Tab. 39 Wpływ na życie (NCT02275117).....	72
Tab. 40 zmniejszenie liczby dni z migreną $\geq 75\%$ (PROMISE-2).....	73
Tab. 41 Dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę (PROMISE-2).....	74
Tab. 42. Dni w miesiącu z ciężką migreną (NCT02275117)	74
Tab. 43. Dni w miesiącu z ciężkim bólem głowy (NCT02275117)	74
Tab. 44. Czas do wystąpienia pierwszej migreny (NCT02275117)	75
Tab. 45 Wyniki testu SF-36 (NCT02275117)	75
Tab. 46. Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności w badaniu DELIVER. ..	76
Tab. 47 zmniejszenie liczby dni z migreną $\geq 50\%$ (DELIVER)	77
Tab. 48 zmniejszenie liczby dni z migreną $\geq 75\%$ (DELIVER)	77
Tab. 49 Dni z migreną w miesiącu (DELIVER)	78
Tab. 50 Skrócona charakterystyka pacjentów z badania DELIVER, według typu wcześniejszego niepowodzenia leczenia profilaktycznego [Pozo Rosich 2024]	88

Tab. 51 Zmiana w stosunku do wartości początkowej liczby dni z migreną w ciągu miesiąca, w odstępach 12-tygodniowych, w zależności od typu niepowodzenia wcześniejszego leczenia profilaktycznego [Poza Rosich 2024]	89
Tab. 52 Porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z erenumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą: Dni z migreną w miesiącu (MMD) (Naghdi 2023).....	92
Tab. 53 Porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z erenumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą: Zmniejszenie liczby dni z migreną \geq 50% (Sacco 2022). ..	93
Tab. 54 Porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z erenumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą: Dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę (Sacco 2022).	93
Tab. 55 Porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z erenumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą: Wyniki testu HIT-6 (Naghdi 2023).....	94
Tab. 56 Porównanie pośrednie MMD pacjentów po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego [Ashina 2023, Haridas 2024].	94
Tab. 57 Przeciwciała anty-CGRP uwzględnione w analizie [Mitikostas 2024]	95
Tab. 58 Porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z fremanezumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą: dni z migreną w miesiącu (Naghdi 2023)	98
Tab. 59 Porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z fremanezumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą: zmniejszenie liczby dni z migreną \geq 50%	99
Tab. 60 Porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z fremanezumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą: dni z bólem głowy (Haghdoost 2023)	99
Tab. 61 Porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z fremanezumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą: dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę (Sacco 2022)	99
Tab. 62 Porównanie pośrednie skuteczności eptinezumabu z fremanezumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą: Wyniki testu HIT-6 (Naghdi 2023).....	100
Tab. 63 Porównanie pośrednie MMD pacjentów po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego [Ashina 2023, Haridas 2024].	100
Tab. 64 Porównanie pośrednie MMD pacjentów po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego [Ashina 2023, Ferrari 2019].	101
Tab. 65. Porównanie bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem w porównaniu do placebo: Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) występujące u \geq 5% pacjentów w dowolnej grupie leczenia w badaniu NCT02275117.	104
Tab. 66. Porównanie bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem w porównaniu do placebo: Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) zgłoszone u \geq 2% pacjentów w dowolnej grupie leczenia w badaniu PROMISE-2.	105
Tab. 67 Porównanie bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem w porównaniu do placebo: Ogólne TEAE w badaniu DELIVER.	106
Tab. 68 Porównanie bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem w porównaniu do placebo: TEAE zgłoszone u co najmniej 1,5% pacjentów w którejkolwiek z grup leczenia w badaniu DELIVER.	106
Tab. 69 Porównanie bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem w porównaniu do placebo: Pacjenci z TEAE, będącymi przedmiotem szczególnego zainteresowania w badaniu DELIVER.	107
Tab. 70. Podsumowanie bezpieczeństwa długoterminowego u pacjentów przyjmujących eptinezumab w ciągu 2 lat: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (PREVAIL)	108
Tab. 71 Podsumowanie bezpieczeństwa długoterminowego u pacjentów przyjmujących eptinezumab w ciągu 76 tygodni (PREVAIL).....	109

Tab. 72 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa eptinezumabu z fremanezumabem: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (Messina 2023).....	110
Tab. 73 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa eptinezumabu z fremanezumabem: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (Messina 2023).....	111
Tab. 74 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa eptinezumabu z fremanezumabem: występowanie działań niepożądanych [Haridas 2024].....	111
Tab. 75 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa eptinezumabu z erenumabem: występowanie działań niepożądanych [Haridas 2024].....	112
Tab. 76. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa eptinezumabu w profilaktyce leczenia migreny przewlekłej w bazie Medline (PubMed) na dzień 11.01.2024.....	125
Tab. 77. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa eptinezumabu w profilaktyce leczenia migreny przewlekłej w bazie Embase na dzień 11.01.2024.	125
Tab. 78. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa eptinezumabu w profilaktyce leczenia migreny przewlekłej w bazie Cochrane na dzień 11.01.2024.	126
Tab. 79. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2 (AMSTAR 2).	133
Tab. 80. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	135

Bibliografia

- AMSTAR** http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php; dostęp: 06.10.2017
- AOTMIT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD** [redacted], Eptinezumab (Vyepti®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych, Analiza Problemu Decyzyjnego, Warszawa, 2024
- Aleksovskaja 2023** Aleksovskaja K, Hershey AD, Deen M, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibodies targeting CGRP in migraine prevention. GRADE tables elaborated by the ad hoc working group of the International Headache Society, Cephalalgia 2023
- Argoff 2024** Argoff C, Herzog SP, Smith RM et al. Real-world effectiveness and satisfaction with intravenous eptinezumab treatment in patients with chronic migraine: REVIEW, an observational, multi-site, US-based study, The Journal of Headache and Pain 2024
- Ashina 2022** Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, et al Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial, Lancet Neurol 2022
- Ashina 2023 DELIVER** Ashina M, Lanteri-Minet M, Ettrup A, et al. Efficacy and safety of eptinezumab for migraine prevention in patients with prior preventive treatment failures: subgroup analysis of the randomized, placebo-controlled DELIVER study
- Ashina 2023a** <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-023-01688-w> [dostęp 14.01.2025]
- Aspire Medicine 2024** <https://www.aspiremedicine.ca/> [dostęp 22.02.2024]
- Barbanti 2024** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39061413/> [dostęp 13.01.2025]
- Blumenfeld 2024** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38924044/> [dostęp 14.01.2025]
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J. Clin. Epidemiol. 1997;50:683-91
- Gottschalk 2022** Gottschalk C, Buse DC, Marmura MJ, et al. The importance of an early onset of migraine prevention: an evidence-based, hypothesis-driven scoping literature review, Neurological, Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 2022
- ChPL Vyepti®** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_pl.pdf
- Haghdoost 2023** Haghdoost F, Puledra F, Garcia-Azorin D, et al. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials, Cephalalgia 2023
- Haridas 2024** Haridas MP, Tripathy A, Maiti R, et al. Efficacy and Safety of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Prevention of Chronic Migraine: A Bayesian Network Meta-analysis, Clinical Psychopharmacology and Neuroscience 2024
- Clinical Trials gov** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02275117> [dostęp 11.04.2024]

Eptinezumab (Vyepzi®) w II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u dorosłych - analiza kliniczna.

Cochrane Handbook	Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędów systematycznego. Podręcznik Cochrane http://handbook.cochrane.org/ , rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
Dodick 2019 (NCT02275117)	Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial, <i>Cephalgia</i> 2019
Fawsitt 2023	Fawsitt CG, Thom H, Regnier SA, et al. Comparison of indirect treatment methods in migraine prevention to address differences in mode of administration, <i>Journal of Comparative Effectiveness Research</i> , 2023
FEARS data 2023	https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp 07.02.2024]
Ferrari 2017	https://www.pismin.com/10.1016/S1474-4422(17)30083-2 [dostęp 15.01.2025]
Gryglas 2024	Gryglas-Dworak A, Schim J, Ettrup A, et al. Long-term reductions in acute headache medication use after eptinezumab treatment in patients with migraine and prior preventive treatment failures: Post hoc analysis of the DELIVER randomized trial
Haridas 2024	Haridas MP, Tripathy A, Maiti R, et al. Efficacy and Safety of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Prevention of Chronic Migraine: A Bayesian Network Meta-analysis, <i>Clinical Psychopharmacology and Neuroscience</i> 2024;22(1):23-32
Heartbeat 2021	https://heartbeat-med.com/resources/short-form-36-sf-36/ [dostęp 12.04.2024]
Kudrow 2021 (PREVAIL)	Kudrow D, Kady RK, Allan B, et al. Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial, <i>BMC Neurology</i>
Lipton 2020 (PROMISE-2)	Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine, <i>Neurology</i> 2020
Mitsikostas 2024	Mitsikostas DD, Lee XY, Boserup LP, et al. Poster Number needed to treat and cost per responder analysis of anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention Presented at AMCP Nexus October 14-17, 2024 Las Vegas, NV
MP 2022	https://www.mp.pl/neurologia/wytyczne/304135.leki-przeciwko-peptydowi-zwiazanemu-z-genem-kalcytoniny [dostęp 01.03.2024]
Masoud 2021	Masoud AT, Hasan MT, Sayed A, et al. 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, <i>Journal of Neurological Sciences</i> , 2021
Morgan 2021	Morgan KW, Joyner KR, Eptinezumab: A calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody infusion for migraine prevention, <i>SAGE Open Medicine</i> , 2021
Messina 2023	Messina R, Huessler EM, Puledra F, et al. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: A systematic review and network meta-analysis, <i>Cephalgia</i> 2023
Naghdi 2023	Naghdi S, Underwood M, Madan J, et al. Clinical effectiveness of pharmacological interventions for managing chronic migraine in adults: a systematic review and network meta-analysis, <i>The Journal of Headache and Pain</i> , 2023
Pozo Rosich 2024	Pozo Rosich P, Ashina M, Tepper SJ, et al. Eptinezumab Demonstrated Efficacy Regardless of Prior Preventive Migraine Treatment Failure Type: Post Hoc Analyses of the DELIVER Study, <i>Neurol Ther</i> 2024 13:339-353
PRISMA	Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. <i>PLoS Med</i> . 2009 Jul 21;6(7):e1000100.

Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Sacco 2022	Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update
Yang 2021	Yang CP, Zeng BY, Chang CM, et al. Comparative Effectiveness and Tolerability of the Pharmacology of Monoclonal Antibodies Targeting the Calcitonin Gene-Related Peptide and Its Receptor for the Prevention of Chronic Migraine: a Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, <i>Neurotherapeutics</i> 2021
Schaffler 2024	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38755541/ [dostęp 13.01.2025]
skala NICE	Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2
skala NOS	Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego - wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011
Song 2003	Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. <i>BMJ</i> 2003; 325: 472-475
Tepper 2024	Tepper SJ, Diamond ML, Hirman J, et al. Eptinezumab treatment was associated with longer interictal headache/migraine periods which corresponded to greater improvements in patient-reported quality of life measures, <i>Journal of Neurology</i> , 2024
Ustawa refundacyjna 2023	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw