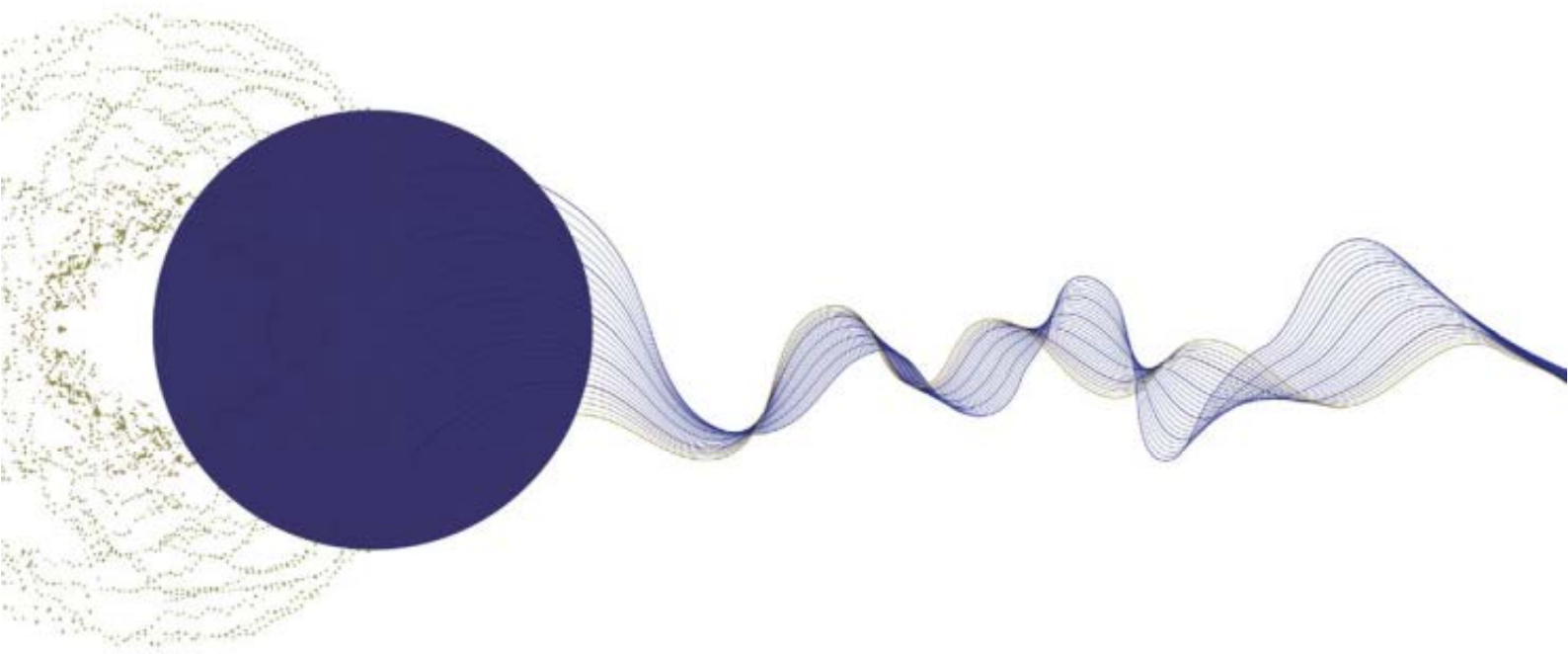




ANALIZA KLINICZNA

# Atogepant (Aquipta) w leczeniu profilaktycznym pacjentów chorych na migrenę przewlekłą

WERSJA, 2.0  
KWIECIEŃ 2026, KRAKÓW



## HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

[www.hta.pl](http://www.hta.pl)

Projekt zakończono: 27.04.2026

W dniu 2 września 2026 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem DOWM.4130.1.2026 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0). Listę zmian przedstawiono w rozdziale Aneks J.

Kierownik projektu:

[REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

kontrola prac, opracowanie metodyki przeglądu, opracowanie strategii wyszukiwania, kwalifikacja badań, obliczenia oraz opis wyników, formułowanie treści analizy, wnioski końcowe, ograniczenia, dyskusja

[REDACTED]

kwalifikacja badań, ekstrakcja, charakterystyka badań włączonych, ocena wiarygodności badań, wyniki opracowań wtórnych, poszerzona analiza bezpieczeństwa

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

Kontrola obliczeń:

[REDACTED]

Kontrola merytoryczna:

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

## Abbvie

ul. Postępu 21 B

02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

# Spis treści

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Indeks skrótów .....                                                                | 6  |
| Streszczenie .....                                                                  | 10 |
| 1. Wstęp .....                                                                      | 15 |
| 1.1. Cel analizy klinicznej .....                                                   | 15 |
| 1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....                                           | 16 |
| 2. Metodyka analizy klinicznej .....                                                | 17 |
| 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....                               | 17 |
| 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....                                   | 17 |
| 2.2.1. Kryteria włączenia .....                                                     | 18 |
| 2.2.2. Kryteria wykluczenia .....                                                   | 19 |
| 2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych .....                                           | 19 |
| 2.3.1. Strategia wyszukiwania .....                                                 | 19 |
| 2.3.2. Przeszukane elektroniczne baz informacji medycznej .....                     | 20 |
| 2.4. Selekcja badań klinicznych .....                                               | 21 |
| 2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych .....                                    | 21 |
| 2.5.1. Badania pierwotne .....                                                      | 21 |
| 2.5.2. Opracowania wtórne .....                                                     | 23 |
| 2.6. Ekstrakcja danych .....                                                        | 23 |
| 2.7. Analiza statystyczna .....                                                     | 23 |
| 2.7.1. Porównanie bezpośrednie .....                                                | 23 |
| 2.7.2. Porównanie pośrednie metodą NMA .....                                        | 24 |
| 2.7.3. Porównanie pośrednie metodą Buchera .....                                    | 24 |
| 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych .....                                      | 26 |
| 3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej .....                             | 26 |
| 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy wraz z oceną homogeniczności .....   | 31 |
| 4.1. Badania dla ocenianej interwencji .....                                        | 31 |
| 4.1.1. Badania RCT .....                                                            | 31 |
| 4.1.2. Badania jednoramienne oceniające interwencję w długim horyzoncie czasowym .. | 32 |
| 4.1.3. Badania efektywności rzeczywistej (RWD, ang. <i>real-world data</i> ) .....  | 33 |
| 4.2. Badania dla komparatora .....                                                  | 36 |
| 4.3. Analiza homogeniczności .....                                                  | 36 |
| 4.3.1. Metodyka .....                                                               | 36 |
| 4.3.2. Populacja .....                                                              | 39 |
| 4.3.3. Punkty końcowe .....                                                         | 42 |
| 4.3.4. Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej .....                                 | 44 |
| 4.3.5. Podsumowanie i zakres analizy .....                                          | 46 |
| 5. Wyniki analizy klinicznej .....                                                  | 47 |
| 5.1. Wyniki dla ocenianej interwencji .....                                         | 48 |

|                |                                                                                                                        |     |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.1.1.         | Porównanie bezpośrednie ATO vs PLC (wyłącznie leczenie doraźne) .....                                                  | 48  |
| 5.1.2.         | Długookresowa analiza danych klinicznych – Ashina 2025.....                                                            | 51  |
| 5.1.3.         | Efektywność rzeczywista terapii (RWD) .....                                                                            | 58  |
|                | .....                                                                                                                  | 61  |
|                | .....                                                                                                                  | 61  |
|                | .....                                                                                                                  | 62  |
|                | .....                                                                                                                  | 63  |
| 5.3.           | Wyniki dla porównania ATO z aktywnymi komparatorami metodą Buchera.....                                                | 65  |
| 5.3.1.         | Porównanie pośrednie ATO z EPTI w populacji 2+ .....                                                                   | 65  |
| 5.3.2.         | Porównanie pośrednie ATO z komparatorami w populacji ogólnej (niezależnie od historii leczenia) .....                  | 66  |
| 6.             | Poszerzona analiza bezpieczeństwa .....                                                                                | 67  |
| 7.             | Wyniki opracowań wtórnych .....                                                                                        | 73  |
| 8.             | Wnioski końcowe .....                                                                                                  | 78  |
| 9.             | Ograniczenia.....                                                                                                      | 80  |
| 10.            | Dyskusja.....                                                                                                          | 82  |
|                | Bibliografia.....                                                                                                      | 85  |
|                | Spis tabel.....                                                                                                        | 89  |
|                | Spis rysunków .....                                                                                                    | 92  |
| Aneks A.       | Szczegółowe wyniki analizy klinicznej.....                                                                             | 93  |
| A.1.           | Porównanie dodatkowe dla I linii leczenia – porównanie pośrednie z ERE i FRE..                                         | 93  |
| A.1.1.         | Ból głowy.....                                                                                                         | 93  |
| A.2.           | Wyniki jednostkowe dla EPTI wykorzystane w porównaniu metodą Buchera                                                   | 94  |
| (populacja 2+) |                                                                                                                        |     |
| A.3.           | Wyniki jednostkowe dla jakości życia dla komparatorów wykorzystane w porównaniu metodą Buchera (populacja ogółem)..... | 95  |
| Aneks B.       | Wyniki wyszukiwania .....                                                                                              | 97  |
| B.1.           | Strategia wyszukiwania danych .....                                                                                    | 97  |
| B.2.           | Dodatkowe źródła danych .....                                                                                          | 99  |
| Aneks C.       | Badania wykluczone z analizy.....                                                                                      | 100 |
| Aneks D.       | Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy.....                                                           | 108 |
| D.1.           | Badania dla ocenianej interwencji .....                                                                                | 108 |
| D.1.1.         | Badania RCT .....                                                                                                      | 108 |
| D.1.2.         | Badania nRCT .....                                                                                                     | 111 |
| D.1.3.         | Badania RWD .....                                                                                                      | 113 |
| D.2.           | Badania dla komparatorów.....                                                                                          | 120 |
| Aneks E.       | Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań .....                                                                 | 141 |
| E.1.           | Badania dla ocenianej interwencji .....                                                                                | 141 |
| E.1.1.         | Badania RCT .....                                                                                                      | 141 |
| E.1.2.         | Badania nRCT .....                                                                                                     | 143 |
| E.1.3.         | Badania RWD .....                                                                                                      | 144 |
| E.2.           | Badania dla komparatorów.....                                                                                          | 145 |

|          |                                                                                  |     |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| E.3.     | Opracowania wtórne .....                                                         | 172 |
| Aneks F. | Definicje punktów końcowych .....                                                | 173 |
| Aneks G. | Badania kliniczne w toku .....                                                   | 176 |
| Aneks H. | Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej .....              | 177 |
| H.1.     | Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii .....                | 177 |
| H.2.     | Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane) 178 |     |
| H.3.     | Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych.....                      | 182 |
| H.4.     | Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR.....             | 182 |
| H.4.1.   | Formularz AMSTAR II .....                                                        | 182 |
| H.4.2.   | Przykładowa ocena AMSTAR II .....                                                | 185 |
| Aneks I. | Formularze do ekstrakcji danych z badania .....                                  | 187 |
| I.1.     | Formularz do charakterystyki badań .....                                         | 187 |
| I.2.     | Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych .....                             | 188 |
| I.3.     | Formularz do oceny danych ciągłych .....                                         | 188 |
| Aneks J. | Lista zmian wprowadzonych w odpowiedzi na minimalne wymagania dla analiz HTA 190 |     |

# Indeks skrótów

|               |                                                                                                                                                                                          |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AE</b>     | Działania niepożądane<br>( <i>Adverse effect</i> )                                                                                                                                       |
| <b>AIM-D</b>  | Kwestionariusz upośledzenia aktywności w dzienniku migreny<br>( <i>The Activity Impairment in Migraine Diary Questionnaire</i> )                                                         |
| <b>AOTMIT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                                                                                       |
| <b>ATO</b>    | Atogepant                                                                                                                                                                                |
| <b>BSC</b>    | Najlepsze leczenie wspomagające<br>( <i>Best supportive care</i> )                                                                                                                       |
| <b>BTX</b>    | Toksyna botulinowa                                                                                                                                                                       |
| <b>CGRP</b>   | Peptyd związany z genem kalcytoniny<br>( <i>Calcitonin gene-related peptide</i> )                                                                                                        |
| <b>ChPL</b>   | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                                                                                     |
| <b>CM</b>     | Migrena przewlekła<br>( <i>Chronic migraine</i> )                                                                                                                                        |
| <b>EF</b>     | Domena formularza MSQ v2.1 dot. wpływu migreny na funkcje emocjonalne pacjenta<br>( <i>Emotional function</i> )                                                                          |
| <b>EMA</b>    | Europejska Agencja Leków<br>( <i>European Medicines Agency</i> )                                                                                                                         |
| <b>EPTI</b>   | Eptinezumab                                                                                                                                                                              |
| <b>ERE</b>    | Erenumab                                                                                                                                                                                 |
| <b>FDA</b>    | Agencja ds. Żywności i Leków<br>( <i>Food and Drug Agency</i> )                                                                                                                          |
| <b>FAERS</b>  | System Zgłaszania Działań Niepożądanych FDA<br>( <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )                                                                                             |
| <b>FAS</b>    | Wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku oraz mieli przynajmniej jeden wynik po <i>baseline</i> dla I-rzędowego PK<br>( <i>Full analysis set</i> ) |
| <b>FRE</b>    | Fremanezumab                                                                                                                                                                             |
| <b>GGN</b>    | Górna granica normy                                                                                                                                                                      |

|                  |                                                                                                                             |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HADS</b>      | Kwestionariusz służący do oceny nasilenia objawów lęku i depresji<br><i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>           |
| <b>HFEM</b>      | Migrena epizodyczna z wysoką częstością napadów<br><i>(High-frequency episodic migraine)</i>                                |
| <b>HIT-6</b>     | Test wpływu bólu głowy<br><i>(Headache Impact Test)</i>                                                                     |
| <b>IHS</b>       | Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy<br><i>(International Headache Society)</i>                                           |
| <b>ITT</b>       | Analiza zgodna z intencją leczenia<br><i>(Intention to treat analysis)</i>                                                  |
| <b>IVRS/IWRS</b> | Interaktywny System Odpowiedzi Głosowej/Reagowania Internetowego<br><i>(Interactive Voice/Web Response System)</i>          |
| <b>LSM</b>       | Metoda najmniejszych kwadratów<br><i>(Least squares method)</i>                                                             |
| <b>MAI</b>       | Miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych<br><i>(Monthly Analgesic Intake)</i>                                   |
| <b>MBS</b>       | Najbardziej uciążliwy objaw<br><i>Most Bothersome Symptom</i>                                                               |
| <b>MCMC</b>      | Symulacja Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa<br><i>(Markov Chain Monte Carlo)</i>                               |
| <b>MD</b>        | Średnia różnica<br><i>(Mean difference)</i>                                                                                 |
| <b>MHRA</b>      | Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Opieki Zdrowotnej<br><i>(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)</i> |
| <b>MHD</b>       | Miesięczna liczba dni z bólem głowy<br><i>(Monthly headache days)</i>                                                       |
| <b>MIC</b>       | Minimalna istotna zmiana<br><i>Minimally important change</i>                                                               |
| <b>MID</b>       | Minimalna istotna różnica<br><i>Minimally important difference</i>                                                          |
| <b>MMD</b>       | Miesięczna liczba dni z migreną<br><i>(Monthly migraine days)</i>                                                           |
| <b>MOH</b>       | Ból głowy związany z nadużywaniem leków<br><i>(Medication Overuse Headache)</i>                                             |
| <b>MSQ</b>       | Kwestionariusz jakości życia specyficzny dla migreny<br><i>(Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire)</i>            |

|             |                                                                                                                                                                                                              |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NICE</b> | Brytyjska Agencja HTA<br>( <i>National Institute for Health and Care</i> )                                                                                                                                   |
| <b>NMA</b>  | Metaanaliza sieciowa<br>( <i>Network meta-analysis</i> )                                                                                                                                                     |
| <b>NNH</b>  | Liczba osób, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie<br>( <i>Number needed to harm</i> )                                |
| <b>NNT</b>  | Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich<br>( <i>Number needed to treat</i> ) |
| <b>NRS</b>  | Numeryczna skala oceny bólu<br>( <i>Numerical Rating Scale</i> )                                                                                                                                             |
| <b>OTHE</b> | Populacja hipotetycznego oszacowania niepoddania leczeniu<br>( <i>Off-treatment hypothetical estimand</i> )                                                                                                  |
| <b>PLC</b>  | Placebo                                                                                                                                                                                                      |
| <b>PrL</b>  | Program lekowy                                                                                                                                                                                               |
| <b>PSUR</b> | Okresowy Raport Bezpieczeństwa Stosowania Produktu Leczniczego<br>( <i>Periodic Safety Update Report</i> )                                                                                                   |
| <b>PTY</b>  | Pacjento-lata leczenia<br>( <i>Patient Treatment Years</i> )                                                                                                                                                 |
| <b>RCT</b>  | Randomizowane kontrolowane badania kliniczne<br>( <i>Randomized controlled trial</i> )                                                                                                                       |
| <b>RD</b>   | Różnica ryzyka<br>( <i>Risk difference</i> )                                                                                                                                                                 |
| <b>RFP</b>  | Domena kwestionariusza MSQ v2.1 oceniająca wpływ migreny na codzienne funkcjonowanie oraz stopień ograniczenia aktywności<br>( <i>Role function-preventive</i> )                                             |
| <b>RFR</b>  | Domena kwestionariusza MSQ v. 2.1 oceniająca funkcjonalny wpływ migreny na ograniczenie codziennych aktywności społecznych i zawodowych<br>( <i>Role function-restrictive</i> )                              |
| <b>RoB2</b> | Narzędzie do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach randomizowanych<br>( <i>Risk of Bias version 2</i> )                                                                                             |
| <b>RR</b>   | Ryzyko względne<br>( <i>Relative risk</i> )                                                                                                                                                                  |
| <b>RWD</b>  | Rzeczywista praktyka kliniczna<br>( <i>Real-world data</i> )                                                                                                                                                 |

|               |                                                                                                                                |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SAE</b>    | Poważne skutki uboczne<br>( <i>Serious adverse effect</i> )                                                                    |
| <b>SAS</b>    | Wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku<br>( <i>Safety analysis set</i> )    |
| <b>SLR</b>    | Systematyczny przegląd literatury<br>( <i>Systematic literature review</i> )                                                   |
| <b>TEAE</b>   | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem<br>( <i>Treatment-emerged adverse effect</i> )                                      |
| <b>URPL</b>   | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych                                            |
| <b>WHO</b>    | Światowa Organizacja Zdrowia<br>(World Health Organization)                                                                    |
| <b>WPAI:M</b> | Kwestionariusz wpływu migreny na produktywność pracy i codzienną aktywność<br><i>Work Productivity and Activity Impairment</i> |

# Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii atogepantem (Aquipta®, ATO) w leczeniu dorosłych pacjentów z migreną przewlekłą (CM, ang. *chronic migraine*) z zgodnie z aktualnym wydaniem Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ang. International Classification of Headache Disorders, ICHD).

Analiza dotyczy populacji pacjentów z CM po minimum dwóch nieskutecznych próbach leczenia profilaktycznego lekami o różnym działaniu, definiowanych jako:

- zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu o <50% względem wartości początkowej lub
- wystąpienie przeciwwskazań lub brak tolerancji tych leków zgodnie z odpowiednimi aktualnymi ChPL.

Do terapii tych należą:

- topiramát, stosowany przynajmniej przez ≥3 miesiące w dawce 100-200 mg/dobę,
- kwas walproinowy lub jego pochodne – stosowane przynajmniej przez ≥3 miesiące w dawce 500-1500 mg/dobę,
- amitryptylina stosowana przynajmniej przez ≥3 miesiące w dawce 50-150 mg/dobę.

Dla uproszczenia w analizie klinicznej populacja docelowa będzie określana jako migrena przewlekła (CM).

- **Metodyka**

Analiza kliniczna została przeprowadzona w dwóch etapach. Pierwszy etap obejmował analizę dokumentów SLR i NMA otrzymanych od Zamawiającego, na podstawie których zidentyfikowano badania oceniające interwencję oraz analizowane komparatory, które zostały uwzględnione w NMA. Kolejny etap obejmował aktualizację przeglądu otrzymanego od Zamawiającego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ATO względem komparatorów zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego, tj.:

- najlepsza terapia standardowa (BSC, ang. *Best Standard Care*) rozumiana jako brak terapii o charakterze profilaktycznym; wyłącznie leczenie doraźne – w dalszej części analizy jako PLC;
- toksyna botulinowa typu A (BTX) w dawkowaniu zgodnym z ChPL;
- erenumab (ERE) podawany podskórnym w dawce 140 mg QM;
- fremanezumab (FRE) podawany podskórnym w dawce 225 mg QM lub 675 mg Q3M.
- eptinezumab (EPTI) podawany dożylnym w dawce 100 mg Q3M.

Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych z zaślepieniem lub bez, bezpośrednio porównujących ATO względem komparatorów, a w przypadku ich braku badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanej interwencji z komparatorami. Włączano także przeglądy systematyczne literatury naukowej odnoszące się do ocenianej interwencji oraz badania przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo ATO w codziennej praktyce klinicznej (RWD, ang. *real-world data*). Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez dwóch analityków.

## • Charakterystyka badań klinicznych

Kryteria włączenia do analizy spełniło łącznie 11 badań randomizowanych (RCT), zidentyfikowanych na podstawie przeglądu systematycznego literatury (SLR) oraz jego aktualizacji (ostatnie przeszukanie: 04.03.2026 r.).

W ramach aktualizacji przeszukania zidentyfikowano dodatkowe publikacje, w tym badanie nierandomizowane (nRCT), badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) oraz przeglądy systematyczne, które wykorzystano jako materiał uzupełniający.

Spośród badań RCT ostatecznie, w analizie klinicznej uwzględniono **11 badań**, w tym:

- 1 RCT dla porównania ATO vs PLC – PROGRESS;
- 1 RCT dla porównania ERE vs PLC – Tepper 2017;
- 2 RCT dla porównania FRE vs PLC – FOCUS i Sakai 2021, HALO-CM i Bgal 2015
- 2 RCT dla porównania BTX + BSC vs PLC + BSC – PREEMPT I i II,
- 3 RCT dla porównania EPTI vs PLC - Dodick 2019 i PROMISE-2, DELIVER.

We wszystkich odnalezionych badaniach randomizowanych w grupie kontrolnej stosowano PLC. Wyniki przeprowadzonej analizy homogeniczności wskazują na niewielkie/umiarkowane różnice między badaniami, ale w większości przypadków nie miały one wpływu na efekty obserwowane w grupach referencyjnych w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych, dlatego przeprowadzono porównanie pośrednie.

## • Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### *Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji – porównanie ATO względem PLC*

Wyniki badania PROGRESS wskazują, że ATO w porównaniu z PLC przyczyniał się do zmniejszenia średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD, ang. *monthly migraine days*) zarówno w populacji ogólnej tj. niezależnie od historii leczenia (MD = -1,83 [- 2,96; -0,70]) [REDACTED]

[REDACTED] Zaobserwowano również istotną statystycznie przewagę ATO nad PLC w przypadku redukcji średniej liczby dni stosowania leków doraźnych zarówno w populacji ogólnej (MD = - 2,13 [-3,21; -1,05]), [REDACTED]

Analiza jakości życia wskazuje na wysoką skuteczność ocenianej terapii w odniesieniu do poprawy codziennego funkcjonowania społecznego i zawodowego, wykonywania codziennych czynności i upośledzenia fizycznego oraz wpływu bólu głowy na życie pacjenta. Poprawa jakości życia obserwowana względem przyjmowanego wyłącznie leczenia doraźnego osiąga poziom istotności klinicznej.

Profil bezpieczeństwa ATO należy uznać za korzystny. Częstość zdarzeń niepożądanych ogółem była wyższa w grupie ATO, jednak nie wykazano różnic względem PLC w zakresie zdarzeń ciężkich (SAE), zdarzeń związanych z leczeniem ani zdarzeń prowadzących do przerwania terapii. Najczęściej raportowano zaparcia i nudności.

Dane długoterminowe (do 52 tygodni) wskazują na utrzymywanie się efektu terapeutycznego przy kontynuacji leczenia oraz brak nowych sygnałów bezpieczeństwa.

*Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w rzeczywistej praktyce klinicznej*

Stosowanie ATO w rzeczywistej praktyce klinicznej wiązało się z korzystnym wpływem na zmniejszenie średniej liczby MMD, średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy (MHD, ang. *monthly headache days*), oraz liczby dni stosowania leków doraźnych, a także poprawą jakości życia pacjentów względem wartości początkowych. ATO był dobrze tolerowany przez pacjentów i cechował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Porównanie pośrednie metodą Buchera

#### Skuteczność ATO względem EPTI

Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera w populacji 2+ wskazują, że terapia ATO względem EPTI cechuje się:

- Porównywalną skutecznością w zakresie bólu głowy, w tym w odniesieniu do:
  - zmiany względem wartości wyjściowych w średniej MMD [dni]: MD = 0,85 [-1,33; 3,03];
  - zmniejszenia liczby MMD o  $\geq 30\%$  względem wartości wyjściowej: OR = 0,51 [0,23; 1,10];
  - zmniejszenia liczby MMD o  $\geq 50\%$  względem wartości wyjściowej: OR = 0,72 [0,30; 1,74].

#### Jakość życia ATO względem aktywnych komparatorów (populacja ogólna – niezależnie od historii leczenia)

Wyniki porównania pośredniego w populacji ogólnej wskazują, że terapia ATO względem komparatorów cechuje się:

- Porównywalnym wpływem na jakość życia, w tym szczególnie w zakresie:
  - poprawy codziennego funkcjonowania społecznego i zawodowego mierzonego za pomocą kwestionariusza MSQ v2.1 – RFR: MD = 0,92 [-3,34; 5,18] dla FRE 225 mg oraz MD = 1,25 [-3,03; 5,53] dla FRE 675 mg;
  - poprawy codziennego funkcjonowania pacjenta mierzonego za pomocą kwestionariusza MSQ v2.1 – RFP: MD = 3,16 [-0,62; 6,93] dla FRE 225 mg oraz MD = 3,03 [-0,74; 6,80] dla FRE 675 mg
  - poprawy funkcjonowania emocjonalnego pacjenta mierzonego za pomocą kwestionariusza MSQ v2.1 – EF: MD = 2,63 [-1,94; 7,19] dla FRE 225 mg oraz MD = 2,52 [-2,05; 7,08] dla FRE 675 mg
  - wpływu bólu głowy na życie pacjenta wg. całkowitego wyniku HIT-6: MD = -0,4 [-1,92; 1,12] dla BTX, MD = -1,04 [-2,80; 0,72] dla FRE 225 mg, MD = -0,71 [-2,42; 1,003] dla FRE 675 mg oraz MD = -1,10 [-2,81; 0,61] dla EPTI;

#### • **Wnioski**

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, że profilaktyka z wykorzystaniem ATO prowadzi do istotnej redukcji liczby dni z bólem głowy (MHD) i dni z migreną (MMD) w miesiącu, ograniczenia stosowania leczenia doraźnego oraz poprawy jakości życia pacjentów, przy jednocześnie korzystnym profilu bezpieczeństwa i dobrej tolerancji terapii.

Uzyskane efekty są spójne w różnych populacjach pacjentów, w tym w grupie po niepowodzeniu wcześniejszych terapii profilaktycznych, a także utrzymują się w długim okresie obserwacji. W kontekście dostępnych opcji terapeutycznych w profilaktyce migreny przewlekłej istotne znaczenie ma heterogeniczność leków w obrębie klasy, wynikająca z różnic w mechanizmie działania, farmakokinetyce (w tym czasie półtrwania), drodze podania oraz profilu bezpieczeństwa. ATO, jako terapia doustna o odmiennym mechanizmie działania, stanowi uzupełnienie dostępnych opcji profilaktyki migreny przewlekłej. Wyniki porównań pośrednich wskazują, że ATO cechuje się porównywalną skutecznością oraz zbliżonym profilem bezpieczeństwa względem dostępnych opcji terapeutycznych, w tym BTX oraz przeciwciał anty-CGRP.

Uwzględniając skuteczność kliniczną, profil bezpieczeństwa oraz doustną drogę podania, ATO stanowi skuteczną i wygodną opcję terapeutyczną, która może uzupełniać dostępne metody leczenia pacjentów z migreną przewlekłą.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii atogepantem (Aquipta®, ATO) w leczeniu dorosłych pacjentów z migreną przewlekłą (CM, ang. *chronic migraine*), definiowaną jako występowanie co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu przez co najmniej 3 kolejne miesiące, z których co najmniej 8 dni spełnia kryteria rozpoznania migreny zgodnie z aktualnym wydaniem Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ang. *International Classification of Headache Disorders*, ICHD).

Analiza dotyczy populacji pacjentów z CM po minimum dwóch nieskutecznych próbach leczenia profilaktycznego lekami o różnym działaniu, definiowanych jako:

- zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu o <50% względem wartości początkowej lub
- wystąpienie przeciwwskazań lub brak tolerancji tych leków zgodnie z odpowiednimi aktualnymi ChPL.

Do terapii tych należą:

- topiramát, stosowany przynajmniej przez ≥3 miesiące w dawce 100–200 mg/dobę,
- kwas walproinowy lub jego pochodne – stosowane przynajmniej przez ≥3 miesiące w dawce 500-1500 mg/dobę,
- amitryptylina stosowana przynajmniej przez ≥3 miesiące w dawce 50-150 mg/dobę.

Warunkiem kontynuacji leczenia, będzie uzyskanie i utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie, weryfikowanej przynajmniej raz na 12 tygodni ( $\pm 15$  dni), definiowanej jako:

- zmniejszenie o  $\geq 50\%$  liczby dni z bólem głowy w miesiącu w porównaniu do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia oraz
- poprawa jakości życia mierzona w punktach skali MIDAS w porównaniu do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia.

Dla uproszczenia w dalszej części analizy klinicznej populacja docelowa będzie określana jako migrena przewlekła (CM).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań) – Tabela 1. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także **uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD) [3].**

**Tabela 1.**  
**Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS**

| Obszar                | Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Populacja</b>      | <p>Dorośli pacjenci z migreną przewlekłą (CM) definiowaną jako występowanie co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu przez co najmniej 3 kolejne miesiące, z których co najmniej 8 dni spełnia kryteria rozpoznania migreny zgodnie z aktualnym wydaniem ICHD, po minimum dwóch nieskutecznych próbach leczenia profilaktycznego lekami o różnym działaniu spośród następujących substancji czynnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• topiramatu,</li> <li>• kwasu walproinowego lub jego pochodnych,</li> <li>• amitryptyliny,</li> </ul> <p>stosowanych przez okres co najmniej 3 miesięcy każda.</p> <p>Niepowodzenie leczenia definiuje się jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu o &lt;50% względem wartości początkowej lub</li> <li>• wystąpienie przeciwwskazań lub brak tolerancji tych leków zgodnie z odpowiednimi aktualnymi ChPL.</li> </ul> |
| <b>Interwencja</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATO w dawkowaniu zgodnym z ChPL</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Komparator</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Najlepsza terapia standardowa (BSC, ang. <i>Best Standard Care</i>) rozumiana jako brak terapii o charakterze profilaktycznym; wyłącznie leczenie doraźne – w dalszej części analizy jako PLC;</li> <li>• Toksyna botulinowa typu A (BTX) w dawkowaniu zgodnym z ChPL;</li> <li>• Erenumab (ERE) podawany podskórnie w dawce 140 mg QM;</li> <li>• Fremanezumab (FRE) podawany podskórnie w dawce 225 mg QM lub 675 mg Q3M.</li> <li>• Eptinezumab (EPTI) podawany dożylnie w dawce 100 mg Q3M.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Punkty końcowe</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w średniej miesięcznej liczbie dni z migreną (MMD, ang. <i>monthly migraine days</i>);</li> <li>• Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w średniej miesięcznej liczbie dni z bólem głowy (MHD, ang. <i>monthly headache days</i>);</li> <li>• Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) o <math>\geq 30\%</math> oraz <math>\geq 50\%</math>;</li> <li>• Zmiana w liczbie dni stosowania leków doraźnych w miesiącu względem wartości wyjściowej;</li> <li>• Jakość życia;</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Metodyka</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT;</li> <li>• Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono ATO;</li> <li>• Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (badania typu RWD) oceniające efektywność rzeczywistą ATO.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## 2. Metodyka analizy klinicznej

### 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia i wykluczenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, potencjalnie przydatnych w analizie efektywności klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia do analizy,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

Z uwagi na dostępność opracowań wtórnych dostarczonych przez Zamawiającego, w tym przeglądu systematycznego (SLR) oraz porównania pośredniego (NMA) [4, 5], analiza kliniczna została przeprowadzona w dwóch etapach. W pierwszym etapie, w oparciu o SLR i NMA, zidentyfikowano oraz zweryfikowano badania pierwotne pod kątem spełniania kryteriów włączenia i wykluczenia do niniejszej analizy. W drugim etapie przeprowadzono aktualizację przeszukania systematycznego – od daty wyszukiwania raportowanej w SLR dla komparatorów oraz bez ograniczeń czasowych dla analizowanej interwencji.

Dodatkowo, ze względu na dostępność niedawno opublikowanego raportu HTA dotyczącego leku Vyepti (HealthQuest 2025 [6]), poddanego ocenie AOTMiT, dokonano wtórnej weryfikacji badań pierwotnych uwzględnionych w tym raporcie pod kątem spełniania kryteriów niniejszej analizy. W związku z tym zakres przeszukania aktualizacyjnego dla tego komparatora zawężono do daty wyszukiwania raportowanej w tym raporcie HTA, natomiast dla pozostałych komparatorów przeszukanie przeprowadzono od daty wyszukiwania raportowanej w analizie NMA.

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

## 2.2.1. Kryteria włączenia

### POPULACJA

Dorośli pacjenci z migreną przewlekłą (CM) po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego z zastosowaniem co najmniej dwóch leków o odmiennym mechanizmie działania spośród następujących substancji czynnych:

- topiramatu,
- kwasu walproinowego lub jego pochodnych,
- amitriptyliny,

stosowanych przez okres co najmniej 3 miesięcy każda.

Niepowodzenie leczenia definiuje się jako:

- brak zmniejszenia liczby dni z bólem głowy w miesiącu o  $\geq 50\%$  względem wartości początkowej lub
- wystąpienie przeciwwskazań bądź nietolerancji terapii.

### INTERWENCJA

Atogepant (ATO) w dawce 60 mg doustnie raz na dobę, zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).

### KOMPARATORY

- Najlepsza terapia standardowa (BSC, ang. *Best Standard Care*) rozumiana jako brak terapii o charakterze profilaktycznym; wyłącznie leczenie doraźne – w dalszej części analizy jako PLC;
- Toksyna botulinowa typu A (BTX) w dawkowaniu zgodnym z ChPL;
- Erenumab (ERE) podawany podskórnie w dawce 140 mg QM;
- Fremanezumab (FRE) podawany podskórnie w dawce 225 mg QM lub 675 mg Q3M;
- Eptinezumab (EPTI) podawany w infuzji dożylniej w dawce 100 mg Q3M.

### PUNKTY KOŃCOWE

- Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w średniej miesięcznej liczbie dni z migreną (MMD, ang. *monthly migraine days*);
- Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w średniej miesięcznej liczbie dni z bólem głowy (MHD, ang. *monthly headache days*);
- Zmniejszenie liczby MMD o  $\geq 30\%$  oraz o  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowej;
- Zmiana w liczbie dni stosowania leków doraźnych w miesiącu w stosunku do wartości wyjściowej;
- Jakość życia (MIDAS, MSQ, AIM-D, HIT-6);
- Profil bezpieczeństwa.

## METODYKA BADAŃ KLINICZNYCH

- Badania eksperymentalne z randomizacją lub bez, bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ATO względem komparatorów, a w przypadku ich braku - badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanej interwencji z komparatorami lub badania jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo atogepantu lub komparatorów.
- Badania obserwacyjne (RWD, ang. *real-world data*) oceniające efektywność rzeczywistą ATO.
- Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono ATO.

## POZOSTAŁE KRYTERIA WŁĄCZENIA

W analizie uwzględnione zostały dowody naukowe opublikowane wyłącznie w języku angielskim lub polskim, w formie pełnego tekstu, a także raporty z badań klinicznych. Prace opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych uwzględniano wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.

### 2.2.2. Kryteria wykluczenia

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznano dodatkowo:

- opisy pojedynczych przypadków,
- badania opublikowane w języku innym niż język polski lub angielski,
- badania (w tym przeglądy systematyczne) obejmujące populację mieszaną (np. migrenę przewlekłą i epizodyczną), w których nie było możliwe wyodrębnienie wyników dla populacji CM,
- dowody naukowe opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

## 2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac. Uwzględniono w nim kryteria włączenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

### 2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji oraz interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji

medycznej. W przypadku zapytań dla interwencji nie stosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji oraz metodyki badań, co pozwoliło uwzględnić wszystkie typy doniesień, w tym przeglądy systematyczne oraz badania prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej. Natomiast dla zapytań dla komparatorów zastosowano automatyczne filtry ograniczające datę publikacji (odpowiednio dla EPTI – od daty: 11.01.2024 r. oraz dla pozostałych komparatorów – od daty: 01.09.2022 r.) oraz zawężono strategię wyszukiwania do badań randomizowanych.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (rozdz. B.1).

### 2.3.2. Przeszukane elektroniczne baz informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1].

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

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- konsultacji z Zamawiającym.

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library:
  - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, clinicaltrialsregister.eu),
- strony internetowe agencji regulatorowych (FDA, EMA),

- strona internetowa firmy AbbVie.

Ostatnie, najbardziej aktualne, przeszukanie w ramach SLR otrzymanego od Zamawiającego zostało przeprowadzone 01.09.2022 r. – w ramach niniejszego opracowania dokonano jego ponownej aktualizacji. Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne (przeszukania dla interwencji oraz do przeglądu systematycznego otrzymanego od Zamawiającego) przeprowadzono w dniu: 27.04.2026 r. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w aneksie (Aneks B).

## 2.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów 2 analityków (■■■■■■) decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (■■■■). Proces selekcji badań do SLR był analogiczny i również składał się z dwóch etapów – analizy abstraktów a następnie pełnych tekstów [4, 5].

## 2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

### 2.5.1. Badania pierwotne

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0)* przez *The Cochrane Collaboration* (<https://training.cochrane.org/handbook/current>). Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

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

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [7].

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 zaprezentowano w Aneksie H.2 Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■■■■■), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE) [8]. Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wieloośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekutywną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz przedstawiono w Aneksie H.3.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczba pacjentów, wiek, odsetek mężczyzn, odsetek rasy białej, BMI, MMD, MHD, miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych, liczba oraz rodzaj wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor).

Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badania zaprezentowano w Aneksie I.1.

## 2.5.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II [9]. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie (rozdz. H.4.1).

## 2.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał 1 analityk (■■■■). Kontrola ekstrakcji i obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (■■■■). W przypadku danych uwzględnionych w NMA otrzymanej od Zamawiającego ekstrakcja była dokonywana przez analityków opracowujących dokument. Szczegóły dotyczące procesu ekstrakcji danych do NMA zostały opisane w dokumencie źródłowym [5].

## 2.7. Analiza statystyczna

### 2.7.1. Porównanie bezpośrednie

W przypadku punktów końcowych ciągłych, wyniki uzyskane w grupie interwencji i komparatora przedstawiano w postaci średnich zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku braku średnich zmian względem wartości wyjściowych przedstawiano uzyskaną w badaniu wartość końcową danego parametru wraz z miarami rozrzutu. Dla porównania interwencji względem komparatora w pierwszej kolejności podawano wyniki z badania (podane przez autorów) w postaci średniej różnicy (MD) lub średniej uzyskanej metodą najmniejszych kwadratów (LSM) wraz z miarą rozrzutu. W przypadku braku wyniku dla porównania interwencji i komparatora dokonywano własnych obliczeń. W pierwszej kolejności przedstawiano wyniki porównania w oparciu o średnie zmiany względem wartości wyjściowych. W przypadku braku możliwości porównania zmian względem *baseline*, porównanie dokonywano w oparciu o uzyskane w grupie interwencji i grupie komparatora średnie wartości końcowe (pod warunkiem braku istotnych różnic w odniesieniu do wyników uzyskanych w *baseline*). Wyniki przedstawiano w postaci różnicy średnich wartości ocenianych parametrów (MD).

W przypadku punktów końcowych dychotomicznych wyniki przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi / zdarzenia. Wyniki porównań bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorami, dla dychotomicznych punktów końcowych, w pierwszej kolejności przedstawiano zgodnie z wynikami badania – w tym przypadku różnica proporcji (PD). W przypadku braku wyniku dla porównania interwencji i komparatora dokonywano własnych obliczeń, które przedstawiano w postaci ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyka (RD). W przypadku wyniku istotnego statystycznie prezentowano również wartości NNT lub NNH.

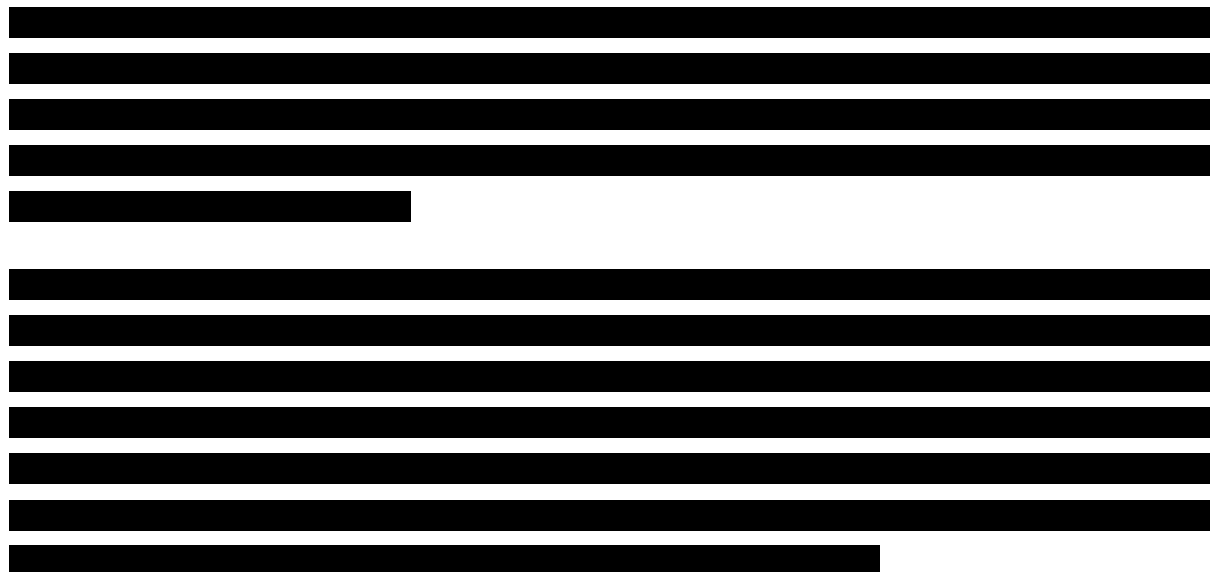
W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ). Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

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

### 2.7.2. Porównanie pośrednie metodą NMA

W analizie wykorzystano wyniki porównania pośredniego metodą NMA, przeprowadzonego przez firmę zewnętrzną, na zlecenie Zamawiającego (dane poufne).



The table content is redacted with black bars.

### 2.7.3. Porównanie pośrednie metodą Buchera

Porównanie pośrednie z dostosowaniem ATO względem komparatorów w przypadku punktów końcowych nieuwzględnionych w NMA Zamawiającego (jakość życia) zostało przeprowadzone metodą Büchera [14]. Interwencję ocenianą i komparator porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną, wyznaczając RR lub MD lub TD wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości RR/MD wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności dla porównania odpowiedniej pary leków.

Wartości parametrów obliczono według następującego wzoru:

$$W_{AB} = W_{AK} - W_{BK},$$

gdzie:

- $W_{AK}$  - łączny efekt dla A vs K,
- $W_{BK}$  - łączny efekt dla B vs K,
- $W_{AB}$  - łączny efekt dla A vs B,

$\overline{W_p}$  ( $\underline{W_p}$ ) – górna (odpowiednio dolna) granica przedziału ufności dla  $W_p$ ,  $p = AK, BK, AB$ .

A – interwencja, B – komparator, K – wspólna grupa referencyjna.

Przy założeniu, że badania porównujące lek A ze wspólną referencją oraz porównujące lek B ze wspólną referencją były niezależne, błąd standardowy (SE) nowego parametru uzyskano ze wzoru:

$SE(W_{AK})$  oraz  $SE(W_{BK})$   $SE(W_{AB}) = \sqrt{SE^2(W_{AK}) + SE^2(W_{BK})}$  otrzymano z przedziałów ufności w następujący sposób:

gdzie:

$$SE(W_p) = \frac{\overline{W_p} - \underline{W_p}}{2 \cdot u(1 - \frac{\alpha}{2})},$$

$p = AK, BK$ ,  $u(1 - \frac{\alpha}{2})$  – kwantyl rozkładu  $N(0,1)$  rzędu  $1 - \frac{\alpha}{2}$ ,  $\alpha$  – poziom istotności.

Górną i dolną granicę 95-procentowego przedziału ufności dla parametru  $W_{AB}$  obliczono z poniższych

wzorów:  $\underline{W_{AB}} = W_{AB} - 1,96 \cdot SE(W_{AB})$ ,  $\overline{W_{AB}} = W_{AB} + 1,96 \cdot SE(W_{AB})$ .

Do porównania pośredniego z dostosowaniem wykorzystano wyniki MD/RR podane przez autorów z liczbą miejsc po przecinku raportowaną w badaniach lub w przypadku ich braku uwzględniano wyniki będące efektem obliczeń własnych, gdzie wykorzystano wynik dla 95%CI z dokładnością do 4 miejsc po przecinku.

## 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

### 3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W pierwszym etapie, na podstawie SLR dostarczonego przez Zamawiającego (dane poufne) zidentyfikowano **10 badań RCT** spełniających kryteria włączenia do niniejszej analiz klinicznej. Pełna lista publikacji włączonych oraz wykluczonych znajduje się w dokumentach źródłowych SLR, stanowiących załącznik do niniejszej analizy [4, 5].

W ramach aktualizacji SLR w wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji odnaleziono łącznie 1541 niepowtarzające się pozycje bibliograficzne. W wyniku 2-etapowego procesu selekcji **zidentyfikowano 22 doniesienia naukowe** spełniające kryteria włączenia (w tym 4 publikacje dla interwencji (1 RCT i 1 nRCT), 4 publikacje dla komparatorów (2 RCT), 10 przeglądów systematycznych i 4 badania RWD).

Ostatecznie do analizy klinicznej włączono następujące publikacje główne:

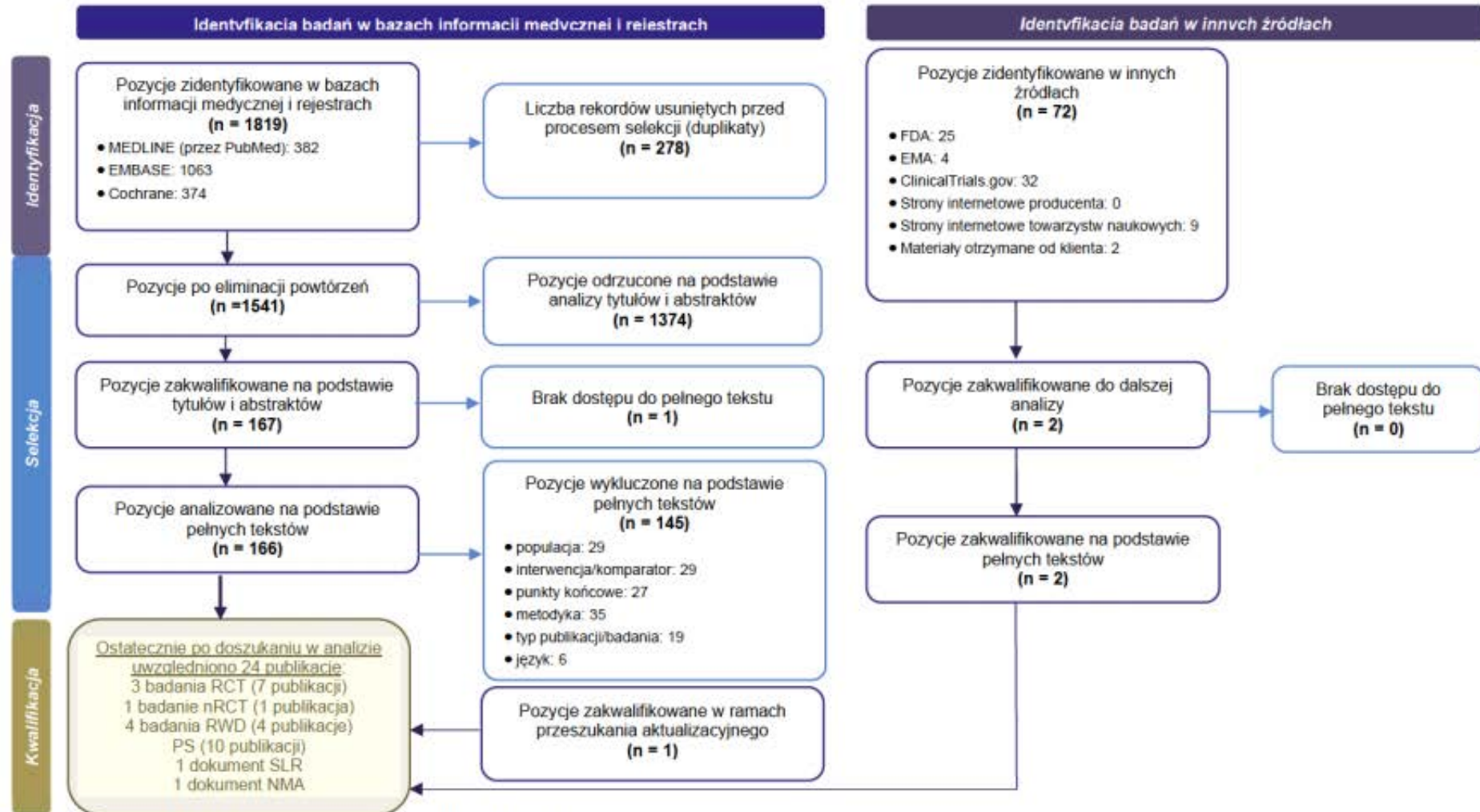
- W ramach przeszukania pierwotnego do SLR i NMA – wykonanego na zlecenie Zamawiającego przez firmę zewnętrzną:
  - 10 badań RCT umożliwiających stworzenie sieci połączeń do NMA, w tym:
    - 1 RCT dla porównania ATO vs PLC – PROGRESS, na podstawie dokumentu CSR (brak publikacji);
    - 1 RCT dla porównania ERE vs PLC – Tepper 2017;
    - 4 RCT dla porównania FRE vs PLC – FOCUS, Sakai 2021, HALO-CM oraz Bigal 2015,
    - 2 RCT dla porównania BTX + BSC vs PLC + BSC – PREEMPT I i II,
    - 2 RCT dla porównania EPTI vs PLC – Dodick 2019 i PROMISE-2,
- W ramach przeszukania autorskiego obejmującego pełne przeszukanie dla interwencji oraz aktualizację SLR i NMA:
  - 1 RCT dla porównania ATO vs PLC – PROGRESS (3 publikacje);
  - 1 nRCT dla ATO – Ashina 2025 (1 publikacja);
  - 1 RCT dla porównania FRE vs PLC – Sakai 2021 (1 publikacja dodatkowa);
  - 1 RCT dla porównania EPTI vs PLC – DELIVER (3 publikacje);
  - 10 przeglądów systematycznych oceniających ATO;
  - 4 badania RWD.

Wyniki SLR i NMA zostały zebrane w dwóch dokumentach udostępnionych przez Zamawiającego (uwzględnione jako materiały dodatkowe).

Ostatniego przeszukania aktualizacyjnego dokonano 27.04.2026 r., w wyniku którego nie zidentyfikowano dodatkowych doniesień naukowych.

Zestawienie badań włączonych do niniejszej analizy wraz z dokumentami źródłowymi zebrano w tabeli poniżej (Tabela 2). Proces selekcji badań w ramach doszukania aktualizacyjnego przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 1).

Rysunek 1.  
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne zostało przeprowadzone 27.04.2026 r.

**Tabela 2.**  
Lista badań włączonych do analizy klinicznej

| Lp.                          | Akronim             | Typ badania | Interwencja | Komparator | Publikacja           |                     | Ref.     |
|------------------------------|---------------------|-------------|-------------|------------|----------------------|---------------------|----------|
| Badania RCT dla interwencji  |                     |             |             |            |                      |                     |          |
| 1.                           | PROGRESS            | RCT         | ATO         | PLC        | Publikacja główna    | Pozo-Rosich 2023    | [15–17]  |
|                              |                     |             |             |            | Publikacje dodatkowe | NCT03855137         |          |
|                              |                     |             |             |            |                      | Gottschalk 2024     |          |
| Badania RCT dla komparatorów |                     |             |             |            |                      |                     |          |
| 1.                           | PREEMPT I           | RCT         | BTX+BSC     | PLC+BSC    | Publikacja główna    | Aurora 2010         | [18, 19] |
|                              |                     |             |             |            | Publikacje dodatkowe | NCT00156910         |          |
| 2.                           | PREEMPT II          | RCT         | BTX+BSC     | PLC+BSC    | Publikacja główna    | Diener 2010         | [20, 21] |
|                              |                     |             |             |            | Publikacje dodatkowe | NCT00168428         |          |
| 3.                           | Tepper 2017         | RCT         | ERE         | PLC        | Publikacja główna    | Tepper 2017         | [22, 23] |
|                              |                     |             |             |            | Publikacje dodatkowe | NCT02066415         |          |
| 4.                           | FOCUS               | RCT         | FRE         | PLC        | Publikacja główna    | Ferrari 2019        | [24, 25] |
|                              |                     |             |             |            | Publikacje dodatkowe | NCT03308968         |          |
| 5.                           | Sakai 2021          | RCT         | FRE         | PLC        | Publikacja główna    | Sakai 2021          | [26–28]  |
|                              |                     |             |             |            | Publikacje dodatkowe | NCT03303079         |          |
|                              |                     |             |             |            |                      | Matsumori Y 2023    |          |
| 6.                           | HALO CM             | RCT         | FRE         | PLC        | Publikacja główna    | Silberstein 2017    | [29, 30] |
|                              |                     |             |             |            | Publikacje dodatkowe | NCT02621931         |          |
| 7.                           | Bigal 2015          | RCT         | FRE         | PLC        | Publikacja główna    | Bigal 2015          | [31]     |
| 8.                           | Dodick 2019         | RCT         | EPTI        | PLC        | Publikacja główna    | Dodick 2019         | [32]     |
| 9.                           | PROMISE-2           | RCT         | EPTI        | PLC        | Publikacja główna    | Lipton 2020         | [33]     |
| 10.                          | DELIVER             | RCT         | EPTI        | PLC        | Publikacja główna    | Ashina 2022         | [34–36]  |
|                              |                     |             |             |            | Publikacje dodatkowe | Ashina 2023         |          |
|                              |                     |             |             |            | Publikacje dodatkowe | Ashina 2024         |          |
| Badania nRCT                 |                     |             |             |            |                      |                     |          |
| 1.                           | Ashina 2025         | nRCT        | ATO         | -          | Publikacja główna    | Ashina 2025         | [37]     |
| Badania RWD                  |                     |             |             |            |                      |                     |          |
| 1.                           | GIANT               | RWD         | ATO         | -          | Publikacja główna    | Barbanti 2025       | [38]     |
| 2.                           | GIANT-2             | RWD         | ATO         | -          | Publikacja główna    | Barbanti 2026       | [39]     |
| 3.                           | Russo 2025          | RWD         | ATO         | -          | Publikacja główna    | Russo 2025          | [40]     |
| 4.                           | Muñoz-Vendrell 2025 | RWD         | ATO         | -          | Publikacja główna    | Muñoz-Vendrell 2025 | [41]     |
| Przeglądy systematyczne      |                     |             |             |            |                      |                     |          |
| 1.                           | Christofilos 2025   | PS          | -           | -          | Publikacja główna    | Christofilos 2025   | [42]     |
| 2.                           | Ladhwani 2025       | PS          | -           | -          | Publikacja główna    | Ladhwani 2025       | [43]     |
| 3.                           | Medrea 2025         | PS          | -           | -          | Publikacja główna    | Medrea 2025         | [44]     |
| 4.                           | Shaukat 2025        | PS          | -           | -          | Publikacja główna    | Shaukat 2025        | [45]     |
| 5.                           | Hou 2024            | PS          | -           | -          | Publikacja główna    | Hou 2024            | [46]     |
| 6.                           | Lopes 2024          | PS          | -           | -          | Publikacja główna    | Lopes 2024          | [47]     |

| Lp.                  | Akronim             | Typ badania | Interwencja | Komparator | Publikacja        |                                | Ref.   |
|----------------------|---------------------|-------------|-------------|------------|-------------------|--------------------------------|--------|
| 7.                   | Oliveira 2024       | PS          | -           | -          | Publikacja główna | Oliveira 2024                  | [48]   |
| 8.                   | Raja 2024           | PS          | -           | -          | Publikacja główna | Raja 2024                      | [49]   |
| 9.                   | Argyriou 2022       | PS          | -           | -          | Publikacja główna | Argyriou 2022                  | [50]   |
| 10.                  | Scuteri 2022        | PS          | -           | -          | Publikacja główna | Scuteri 2022                   | [51]   |
| Analiza NMA oraz SLR |                     |             |             |            |                   |                                |        |
| 1.                   | Materiały dodatkowe | -           | ATO         | -          | -                 | Materiały otrzymane od klienta | [4, 5] |

Kolorem oznaczono publikację odnaniezoną dla komparatora która nie była uwzględniona w przeglądzie Zamawiającego

## 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy wraz z oceną homogeniczności

### 4.1. Badania dla ocenianej interwencji

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 5 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii ATO u pacjentów z CM, w tym:

- 1 badanie RCT porównujące analizowaną interwencję z PLC (PROGRESS),
- 1 badanie oceniające długotrwałe stosowanie ATO (Ashina 2025), oraz
- 4 badania RWD (GIANT, GIANT-2, Russo 2025, Muñoz-Vendrell 2025).

Skróconą charakterystykę oraz ocenę wiarygodności odnalezionych badań przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3). Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki oraz oceny wiarygodności badań zawarto w Aneksie (D.1 i E.1).

#### 4.1.1. Badania RCT

Badanie PROGRESS (NCT03855137, Abbvie) zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne fazy III, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii ATO względem PLC w leczeniu profilaktycznym, u pacjentów z migreną przewlekłą (CM). W badaniu zastosowano randomizację w układzie równoległym (1:1:1), ze stratyfikacją według wyjściowego nadużywania leków doraźnych, wcześniejszego stosowania terapii profilaktycznej CM, liczby uprzednio stosowanych terapii profilaktycznych o odmiennych mechanizmach działania oraz regionu geograficznego. Kod randomizacji został wygenerowany przy użyciu systemu IWRS, co zapewniło prawidłowe ukrycie kodu alokacji. W badaniu zastosowano zaślepienie pacjentów, personelu medycznego oraz badaczy. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako niskie (Aneks E.1.1).

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z diagnozą CM trwającą  $\geq 1$  rok, zdefiniowaną zgodnie z kryteriami ICHD-3, u których pierwszy napad migreny wystąpił przed 50. rokiem życia. W okresie  $\geq 3$  miesięcy przed włączeniem do badania wymagano występowania co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu, a w trakcie skriningu potwierdzenia  $\geq 15$  dni z bólem głowy, w tym  $\geq 8$  dni z migrenowym bólem głowy. Kryteria wykluczenia obejmowały pacjentów, u których występowała migrena z towarzyszącym podwójnym widzeniem lub obniżonym poziomem świadomości lub migrena siatkówkowa zdefiniowane zgodnie z kryteriami ICHD-3, a także osoby z niewystarczającą odpowiedzią

na >4 profilaktyczne terapie CM obejmujące  $\geq 2$  różne mechanizmy działania. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednego z trzech ramion badania: ATO stosowanego w dawce 30 mg doustnie dwa razy na dobę (BID), ATO w dawce 60 mg doustnie raz na dobę (QD) lub placebo opowiadającego ATO. Dopuszczano stosowanie leczenia doraźnego oraz kontynuację jednej terapii profilaktycznej określonej w protokole, pod warunkiem stabilnej dawki przez  $\geq 12$  tygodni przed pierwszą wizytą oraz jej utrzymania w trakcie badania.

*W niniejszej analizie nie uwzględniono dawki ATO 30 mg z uwagi na brak rejestracji w ocenianym wskazaniu.*

Celem badania było wykazanie przewagi ATO nad PLC (testowana hipoteza: *superiority*) w leczeniu profilaktycznym CM w populacji mITT (wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku oraz posiadali dane możliwe do oceny z okresu początkowego (*baseline*) i co najmniej jednego 4-tygodniowego okresu obserwacji w fazie podwójnie zaślepionej). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (ang. *monthly migraine days*, MMD) względem wartości wyjściowych. Dodatkowo, w badaniu oceniano między innymi: zmianę średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy (ang. *monthly headache days*, MHD), zmianę średniej liczby dni stosowania leków doraźnych, redukcję MMD o  $\geq 50\%$  i  $\geq 30\%$ , jakość życia oraz profil bezpieczeństwa.

Randomizacji poddano 778 pacjentów, z których 262 przydzielono do grupy ATO w dawce 60 mg QD, a 259 do grupy PLC. Ostatecznie leczenie otrzymało 261 w grupie ATO 60 mg QD i 255 w grupie PLC. Populację stanowiły głównie kobiety (88%), o średnim wieku 42 lata oraz ze średnim czasem trwania migreny wynoszącym 21 lat. Średnia MMD w okresie wyjściowym wynosiła 16 dni. Większość pacjentów stosowała wcześniej leczenie profilaktyczne (83%), natomiast niemal wszyscy uczestnicy przyjmowali leki doraźne (98%), średnio przez 15 dni w miesiącu.

Badanie obejmowało 4-tygodniowy okres początkowy, 12-tygodniowy okres leczenia oraz 4-tygodniowy okres obserwacji. W okresie początkowym pacjenci prowadzili elektroniczne dzienniczki (*eDiary*) oraz otrzymywali szkolenie dotyczące procedur badania.

#### 4.1.2. Badania jednoramienne oceniające interwencję w długim horyzoncie czasowym

Badanie Ashina 2025 (NCT04686136, Abbvie) jest badaniem w toku, które zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, otwarte jednoramienne badanie kliniczne fazy III, mające na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii ATO u pacjentów z CM i EM, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniach klinicznych dla ATO. Wiarygodność badania w skali NICE oceniono wysoko, przyznając 7 na 8 punktów. Ocenę wiarygodności obniżono, ze względu na brak informacji o konsekwentnym doborze próby (Aneks E.1.2).

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ATO w długim horyzoncie czasowym w leczeniu profilaktycznym migreny w populacji pacjentów mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ATO oraz posiadali co najmniej jeden możliwy do oceny 4-tygodniowy okres danych z dzienniczka eDiary). Do analizy włączono pacjentów pochodzących z randomizowanych badań klinicznych ELEVATE (populacja z EM) oraz PROGRESS (populacja z CM), którzy ukończyli podwójnie zaślepioną fazę leczenia oraz okres obserwacji, bez istotnych odstępstw od protokołu i bez wystąpienia zdarzeń niepożądanych mogących zagrażać bezpieczeństwu pacjenta. Pierwszorzędowym punktem końcowym była tolerancja oraz bezpieczeństwo leku. Natomiast punkty końcowe dotyczące skuteczności uznano za eksploracyjne i obejmowały: zmianę średniej MMD, MHD, liczby dni ze stosowaniem leków doraźnych, redukcję częstości napadów migreny o  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  i  $100\%$  oraz jakość życia. Dane analizowano oddzielnie dla pacjentów włączonych do Ashina 2025 z badania PROGRESS oraz ELEVATE.

*Z uwagi na rozpatrywaną populację w niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie dane dotyczące pacjentów z CM.*

Przesiewowej ocenie poddano 325 pacjentów z badania PROGRESS, z których wszyscy zostali zakwalifikowani do analizy (data odcięcia danych: 14 września 2023 r.). Wszyscy pacjenci mieli rozpoznanie CM i otrzymywali wcześniej terapię ATO w dawce 30 mg BID lub 60 mg QD. Zakwalifikowani pacjenci otrzymywali ATO w dawce 60 mg QD. U części pacjentów występowały przerwy pomiędzy włączeniem do fazy otwartej a zakończeniem leczenia w badaniu pierwotnym, w trakcie których nie stosowano ATO.

Okres interwencji w badaniu wynosi 52 tyg. (średnia ekspozycja na ATO wyniosła 496,5 dni), badanie pozostaje obecnie w toku.

#### 4.1.3. Badania efektywności rzeczywistej (RWD, ang. *real-world data*)

W wyniku przeszukania systematycznego zidentyfikowano 4 badania RWD – GIANT, GIANT-2, Russo 2025 oraz Muñoz-Vendrell 2025. Wszystkie badania miały charakter jednoramiennych badań obserwacyjnych oceniających skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję stosowania ATO w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z migreną, u których wcześniejsza terapia profilaktyczna była niewystarczająca. Wiarygodność badań oceniono w skali NICE jako dobrą lub bardzo dobrą, przyznając 6-8 punktów. Obniżenie oceny wiarygodności dotyczyło wyłącznie badań Russo 2025 (jednoośrodkowy charakter badania) oraz Muñoz-Vendrell 2025 (badanie o charakterze retrospektywnym, brak informacji o konsekutywnym doborze próby) (Aneks E.1.3).

Badania GIANT, GIANT-2 oraz Russo 2025 stanowiły próby o kierunku prospektywnym, natomiast badanie Muñoz-Vendrell 2025 prowadzone było w sposób retrospektywny. Populację docelową w dwóch badaniach (GIANT, GIANT-2) stanowili dorośli pacjenci z migreną epizodyczną z wysoką częstością napadów (HFEM, ang. *high-frequency episodic migraine*) oraz pacjenci z CM, u których

stwierdzono nieskuteczność co najmniej trzech wcześniejszych terapii profilaktycznych migreny o odmiennych mechanizmach działania, obejmujących m.in. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne,  $\beta$ -blokery, leki przeciwpadaczkowe, a w przypadku CM również toksynę botulinową A. W badaniu Muñoz-Vendrell 2025 populację stanowili pacjenci z HFEM i CM, u których wykazano nieskuteczność co najmniej trzech terapii profilaktycznych ( $\beta$ -blokery, topiramatu, amitryptylina, flunaryzyna, inhibitory ACE lub sartany oraz toksyna botulinowa A w CM), przy czym wymagane było również niepowodzenie leczenia co najmniej jednym przeciwciałem anti-CGRP. Badanie Russo 2025 wyłącznie pacjentów z CM po nieskuteczności co najmniej trzech terapii profilaktycznych, w tym m.in. topiramatu, amitryptyliny, wenlafaksyny, kandesartanu lub lizynoprylu,  $\beta$ -blokerów, flunaryzyny, toksyny botulinowej A oraz przeciwciał anti-CGRP.

Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię ATO w dawce 60 mg QD (wyjątek stanowiło dwóch pacjentów w badaniu Muñoz-Vendrell 2025, którzy otrzymali ATO w dawce 10 mg). W badaniach analizowano dane zebrane w populacji pacjentów liczącej od 82 do 252 osób ogółem, w tym od 47 do 203 z CM. Populację stanowiły głównie kobiety (83–98%) w wieku średnio 43–49 lat, u których udokumentowano niepowodzenie średnio 4,5-5 wcześniejszych terapii profilaktycznych (mediana 5 w badaniu Muñoz-Vendrell 2025), w tym BTX (14–90%) oraz przeciwciał anti-CGRP (46-100%).

Badania GIANT, GIANT-2 oraz Muñoz-Vendrell 2025 przeprowadzono w wielu ośrodkach, natomiast badanie Russo 2025 miało charakter jednoośrodkowy. Kluczowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniach RWD były zmiany MMD oraz MHD względem wartości wyjściowych, a także odsetek pacjentów uzyskujących redukcję częstości napadów ( $\geq 30\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  oraz  $100\%$ ). Dodatkowo analizowano zmianę liczby dni stosowania leków doraźnych, natężenie bólu (NRS), jakość życia, ogólne zadowolenie z leczenia oraz profil bezpieczeństwa. W badaniu Russo 2025 oceniano dodatkowo transformację migreny przewlekłej do epizodycznej oraz zmiany w nasileniu objawów lękowych i depresyjnych.

Okres interwencji w analizowanych badaniach wynosił od 12 do 24 tygodni. Analizę w badaniach przeprowadzono w populacji mITT obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ATO oraz ukończyli przynajmniej 12. lub 24. tygodniowy okres obserwacji.

Tabela 3.  
Skrócona charakterystyka badań dla interwencji

| Badanie                          | Metodyka                            | Schemat badania | N          | OI [tyg.] | Kobiety (%) | Średni wiek [lata] | Średnia MMD     | Uprzednia terapia BTX (%) | Uprzednia terapia CGRP (%) | Średnia liczba uprzednich terapii | Ocena AOTMIT | Ocena wiarygodności |
|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------|------------|-----------|-------------|--------------------|-----------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------------|--------------|---------------------|
| Badania RCT                      |                                     |                 |            |           |             |                    |                 |                           |                            |                                   |              |                     |
| PROGRESS <sup>a</sup>            | RCT, DB, wieloośrodkowe             | ATO vs PLC      | 261 vs 255 | 12        | 86 vs 88    | 42 vs 42           | 19,2 vs 18,9    | Bd                        | bd                         | bd                                | IIA          | RoB2: niska         |
| Badania nRCT                     |                                     |                 |            |           |             |                    |                 |                           |                            |                                   |              |                     |
| Ashina 2025                      | nRCT, OL, wieloośrodkowe            | ATO             | 325        | 52        | 86          | 42                 | bd              | Bd                        | bd                         | bd                                | IID          | NICE 7/8            |
| Badania RWD                      |                                     |                 |            |           |             |                    |                 |                           |                            |                                   |              |                     |
| GIANT <sup>b</sup>               | RWD, prospektywne, wieloośrodkowe   | ATO             | 47         | 12        | 98          | 44                 | bd              | 21                        | 53                         | 5                                 | IVB          | NICE 8/8            |
| GIANT-2 <sup>b</sup>             | RWD, prospektywne, wieloośrodkowe   | ATO             | 92         | 24        | 90          | 47                 | bd              | 31,5                      | 46                         | 4,5                               | IVB          | NICE 8/8            |
| Russo 2025                       | RWD, prospektywne, jednoośrodkowe   | ATO             | 100        | 24        | 93          | 43                 | 16              | 14                        | 68                         | 5 <sup>c</sup>                    | IVB          | NICE 7/8            |
| Muñoz-Vendrell 2025 <sup>d</sup> | RWD, retrospektywne, wieloośrodkowe | ATO             | 252        | 12/24     | 83          | 49                 | 16 <sup>c</sup> | 90                        | 100                        | 5 <sup>c</sup>                    | IVB          | NICE 6/8            |

a) w tabeli nie uwzględniono ramienia ATO w dawce 30 mg BID – brak rejestracji w przedmiotowym wskazaniu

b) Przedstawiono wyłącznie dane dla podgrupy pacjentów z CM,

c) Mediana;

d) Ze względu na brak możliwości wydzielenia danych dla populacji CM, przedstawiono dane łączne dla EM i CM.

## 4.2. Badania dla komparatora

Charakterystyka badań dla komparatorów została przedstawiona w ramach analizy homogeniczności badań oraz szczegółowo w wersji tabelarycznej (Aneks D.2) osobno przedstawiono także ocenę wiarygodności (Aneks E.2)

## 4.3. Analiza homogeniczności

### 4.3.1. Metodyka

Wszystkie badania uwzględnione w porównaniu pośrednim zostały zaprojektowane jako randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiene próby kliniczne, z kontrolą placebo, prowadzone w układzie grup równoległych i zaprojektowane dla wykazania przewagi interwencji nad komparatorem (*superiority*). Różnice pomiędzy badaniami dotyczyły natomiast okresu interwencji oraz definicji pierwszorzędowego punktu końcowego. W przypadku większości analizowanych badań okres interwencji ustalono na 12 tyg. Wyjątek stanowią badania dla BTX (PREEMPT I i II) oraz DELIVER z okresem interwencji wynoszącym 24 tyg. W badaniu PROGRESS (ATO) oraz w czterech badaniach dla komparatorów (Tepper 2017, FOCUS, PROMISE-2 oraz DELIVER) I-rzędowym punktem końcowym była zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych, a w jednym badaniu (Dodick 2019) I-rzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano  $\geq 75\%$  redukcję liczby dni z migreną. W pozostałych pracach I-rzędowy punkt końcowy oparty był o ocenę częstości lub liczby dni/godzin z bólem głowy. Ocena wiarygodności wskazuje na niskie ryzyko błędu w przypadku większości odnalezionych badań. Wyjątek stanowią badania PREEMPT I, Dodick 2019 oraz PROMISE-2, w których odnotowano pewne zastrzeżenia. W przypadku badania PREEMPT I dotyczyły one wystąpienia istotnych statystycznie różnic w charakterystykach wyjściowych pomiędzy BTX a PLC w odniesieniu do liczby epizodów bólu głowy, liczby epizodów migreny oraz skumulowanej liczby godzin z bólem głowy, natomiast w przypadku pozostałych badań brak informacji odnośnie do zaślepienia pacjentów, badaczy oraz oceny efektów.

Zestawienie informacji o zakresie metodyki poszczególnych badań przedstawiono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.  
Ocena homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie klinicznej – metodyka

| Badanie                  | Porównanie                                      | Metodyka             | I-rz. punkt końcowy                                                                                                                                                                              | Hipoteza           | Rodzaj analizy      | OI [tyg.] | Utrata z badania        | Ryzyko błędu       |
|--------------------------|-------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|-----------|-------------------------|--------------------|
| <b>ATO</b>               |                                                 |                      |                                                                                                                                                                                                  |                    |                     |           |                         |                    |
| <b>PROGRESS</b>          | ATO 30 mg <sup>a</sup> vs ATO 60 mg vs PLC      | RCT, faza III, W, DB | Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych po 12 tyg. leczenia                                                                                         | <i>Superiority</i> | mITT                | 12        | 11,2% vs 11,1%          | Niskie             |
| <b>BTX</b>               |                                                 |                      |                                                                                                                                                                                                  |                    |                     |           |                         |                    |
| <b>PREEMPT I</b>         | BTX + BSC vs PLC+BSC                            | RCT, faza III, W, DB | Zmiana częstości epizodów bólu głowy w okresie 28 dni względem wartości początkowej w 24. tyg.                                                                                                   | <i>Superiority</i> | ITT                 | 24        | 2% vs 4%                | Pewne zastrzeżenia |
| <b>PREEMPT II</b>        | BTX + BSC vs PLC+BSC                            | RCT, faza III, W, DB | Zmiana liczby dni z bólem głowy w okresie 28 dni względem wartości początkowej w 24 tyg.                                                                                                         | <i>Superiority</i> | ITT                 | 24        | 2% vs 2%                | Niskie             |
| <b>ERE</b>               |                                                 |                      |                                                                                                                                                                                                  |                    |                     |           |                         |                    |
| <b>Tepper 2017</b>       | ERE 70 mg <sup>a</sup> vs ERE 140 mg vs PLC     | RCT, faza II, W, DB  | Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych po 12 tyg. leczenia                                                                                         | <i>Superiority</i> | EAS (zgodna z mITT) | 12        | 2,1% vs 4,5%            | Niskie             |
| <b>FRE</b>               |                                                 |                      |                                                                                                                                                                                                  |                    |                     |           |                         |                    |
| <b>FOCUS<sup>b</sup></b> | FRE 675 mg QM vs FRE 225 mg Q3M vs PLC          | RCT, faza III, W, DB | Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych po 12 tyg. leczenia                                                                                         | <i>Superiority</i> | mITT                | 12        | 1,4% vs 3,9% vs 4,7%    | Niskie             |
| <b>Sakai 2021</b>        | FRE 675 mg QM vs FRE 225 mg Q3M vs PLC          | RCT, faza III, W, DB | Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu względem wartości wyjściowych po 12 tyg. leczenia                                                      | <i>Superiority</i> | FAS (zgodna z mITT) | 12        | 5,8% vs 3,7% vs 6,3%    | Niskie             |
| <b>HALO CM</b>           | FRE 675 mg QM vs FRE 225 mg Q3M vs PLC          | RCT, faza III, W, DB | Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu lub dni z bólem głowy podczas których stosowano leki na ostry ból głowy względem wartości wyjściowych. | <i>Superiority</i> | mITT                | 12        | 7,2% vs 9,5% vs 8,8%    | Niskie             |
| <b>Bigal 2015</b>        | FRE 675 mg QM vs FRE 900 mg <sup>a</sup> vs PLC | RCT, faza IIb, W, DB | Średnia zmiana ilości godzin z bólem głowy o dowolnym nasileniu podczas trzeciego cyklu leczenia (9-12 tydz.) w stosunku do wartości wyjściowej.                                                 | <i>Superiority</i> | ITT                 | 12        | 18,2% vs 11,6% vs 13,5% | Niskie             |

| Badanie                    | Porównanie                                                                                           | Metodyka              | I-rz. punkt końcowy                                                                                        | Hipoteza           | Rodzaj analizy | OI [tyg.] | Utrata z badania                                  | Ryzyko błędu       |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|-----------|---------------------------------------------------|--------------------|
| <b>EPTI</b>                |                                                                                                      |                       |                                                                                                            |                    |                |           |                                                   |                    |
| <b>Dodick 2019</b>         | EPTI 100 mg vs EPTI 300 mg <sup>a</sup> vs EPTI 30 mg <sup>a</sup> vs EPTI 10 mg <sup>a</sup> vs PLC | RCT, faza IIb, W, DB  | Odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) po 1-12 tyg.               | <i>Superiority</i> | mITT           | 12        | 3,3% vs 1,6% vs 7,4% vs 4,6% vs 3,3% <sup>c</sup> | Pewne zastrzeżenia |
| <b>PROMISE-2</b>           | EPTI 100 mg vs EPTI 300 mg <sup>a</sup> vs PLC                                                       | RCT, faza III, W, DB  | Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych po 1-12 tyg. Leczenia | <i>Superiority</i> | mITT           | 12        | 8,6% vs 7,5% vs 10,9%                             | Pewne zastrzeżenia |
| <b>DELIVER<sup>b</sup></b> | EPTI 100 mg vs EPTI 300 mg <sup>a</sup> vs PLC                                                       | RCT, faza IIIb, W, DB | Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych po 1-12 tyg. Leczenia | <i>Superiority</i> | ITT            | 24        | 3,6% vs 3,4% vs 1,7%                              | Niskie             |

DB – podwójnie zaślepione; W – wieloośrodkowe.

a) Ramię badania nie uwzględnione w niniejszej analizie – nie brano pod uwagę w analizie homogeniczności;

b) W badaniu uwzględniono również pacjentów z migreną epizodyczną. Charakterystyka badania i populacji obejmuje pełną populację uwzględnioną w badaniu;

c) Ponadto 28 pacjentów (EPTI 100 mg, n=5; EPTI 300 mg, n=6; EPTI 30 mg, n=5; EPTI 10 mg, n=7; PLC, n=5) z jednego ośrodka w USA zostało wykluczonych z analizy skuteczności ze względu na naruszenie protokołu.

### 4.3.2. Populacja

Do wszystkich badań kwalifikowano pacjentów z migreną przewlekłą zdefiniowaną jako ból głowy występujący przez  $\geq 15$  dni w miesiącu, który przez  $\geq 8$  dni w miesiącu ma cechy migrenowego bólu głowy, przy czym w badaniu PROMISE-2 liczba dni z bólem głowy została ograniczona do 26 dni w miesiącu, a badanie Dodick 2019 miało dodatkowe kryterium w postaci co najmniej 5 napadów migreny w miesiącu. Wyjątek stanowiły badania FOCUS oraz DELIVER, w których uwzględniono również pacjentów z migreną epizodyczną, przy czym w niniejszej analizie opisano wyłącznie wyniki uzyskane w podgrupie pacjentów z migreną przewlekłą. W większości badań charakterystyka wyjściowa pacjentów była zbliżona pod względem miesięcznej liczby dni z migreną i z bólem głowy. Jedynie w badaniach FOCUS oraz DELIVER populacja była mniej obciążona, przy czym najpewniej związane to jest udziałem w badaniu pacjentów z migreną epizodyczną. Różnice pomiędzy badaniami odnotowano natomiast w liczbie wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny.

Zestawienie informacji o charakterystyce wyjściowej pacjentów w poszczególnych badaniach przedstawiono poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.  
Ocena homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie klinicznej – populacja

| Badanie            | Definicja migreny                                                                                                                     | Interwencja    | N   | Wiek [lata],<br>średnia (SD) | MMD,<br>średnia (SD) | MHD, średnia (SD) | Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%) |            |            | Wcześniejsze stosowanie leków, n (%) |           |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----|------------------------------|----------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------|------------|------------|--------------------------------------|-----------|
|                    |                                                                                                                                       |                |     |                              |                      |                   | 1+                                                               | 2+         | 3+         | Topiramát                            | BTX       |
| ATO                |                                                                                                                                       |                |     |                              |                      |                   |                                                                  |            |            |                                      |           |
| PROGRESS           | Ból głowy występujący przez ≥15 dni w miesiącu przez ≥3 miesiące, który przez ≥8 dni w miesiącu ma cechy migrenowego bólu głowy.      | ATO 60 mg      | 261 | 41,7 (12,3)                  | 19,2 (5,3)           | 21,5 (4,3)        | 180 (70,3)                                                       | 101 (39,5) | 43 (16,5)  | 120 (46,2)                           | ██████    |
|                    |                                                                                                                                       | PLC            | 255 | 42,0 (12,4)                  | 18,9 (4,8)           | 21,4 (4,1)        | 170 (69,1)                                                       | 91 (37,0)  | 30 (11,8)  | 119 (46,7)                           | ██████    |
| BTX                |                                                                                                                                       |                |     |                              |                      |                   |                                                                  |            |            |                                      |           |
| PREEMPT I          | Ból głowy występujący przez ≥15 dni w miesiącu, w tym ≥8 dni z bólem spełniającym kryteria migreny                                    | BTX+BSC        | 341 | 41,2 (bd)                    | 19,1 (4,0)           | 20,0 (3,7)        | 203 (59,5)                                                       | 122 (35,8) | 82 (24,0)  | bd                                   | 0         |
|                    |                                                                                                                                       | PLC+BSC        | 338 | 42,1 (bd)                    | 19,1 (4,1)           | 19,8 (3,7)        | 217 (64,2)                                                       | 127 (37,6) | 84 (24,9)  | bd                                   | 0         |
| PREEMPT II         | Ból głowy występujący przez ≥15 dni w miesiącu, w tym ≥8 dni z bólem spełniającym kryteria migreny                                    | BTX+BSC        | 347 | 41,0 (bd)                    | 19,2 (3,94)          | 19,9 (3,63)       | 222 (64,0)                                                       | 130 (37,5) | 103 (29,7) | bd                                   | 0         |
|                    |                                                                                                                                       | PLC+BSC        | 358 | 40,9 (bd)                    | 18,7 (4,05)          | 19,7 (3,65)       | 237 (66,2)                                                       | 140 (39,1) | 113 (31,6) | bd                                   | 0         |
| ERE                |                                                                                                                                       |                |     |                              |                      |                   |                                                                  |            |            |                                      |           |
| Tepper 2017        | Ból głowy występujący ≥15 dni a także stosowanie tryptanu lub pochodnych sporyszu w leczeniu ustalonego bólu głowy trwającego ≥8 dni. | ERE 140 mg     | 190 | 42,9 (11,1)                  | 17,8 (4,7)           | 20,7 (3,8)        | 126 (66,0)                                                       | 92 (48,0)  | 65 (34,2)  | 97 (51)                              | 43 (23)   |
|                    |                                                                                                                                       | PLC            | 286 | 42,1 (11,3)                  | 18,2 (4,7)           | 21,1 (3,9)        | 200 (70)                                                         | 142 (50)   | 98 (34,2)  | 150 (52)                             | 65 (23)   |
| FRE                |                                                                                                                                       |                |     |                              |                      |                   |                                                                  |            |            |                                      |           |
| FOCUS <sup>a</sup> | Ból głowy ≥15, w tym ≥8 dni z bólem spełniającym kryteria ICHD-3-beta dla migreny                                                     | FRE 675 mg QM  | 276 | 45,8 (11,0)                  | 14,1 (5,6)           | 12,4 (5,8)        | 0 (0,0)                                                          | 276 (100)  | 134 (48,6) | bd                                   | 75 (27,2) |
|                    |                                                                                                                                       | FRE 225 mg Q3M | 283 | 45,9 (11,1)                  | 14,1 (5,6)           | 12,7 (5,8)        | 0 (0,0)                                                          | 283 (100)  | 148 (52,3) | bd                                   | 71 (25,1) |
|                    |                                                                                                                                       | PLC            | 279 | 46,8 (11,1)                  | 14,3 (6,1)           | 12,8 (5,9)        | 0 (0,0)                                                          | 279 (100)  | 136 (48,7) | bd                                   | 76 (27,2) |
| Sakai 2021         | Ból głowy występujący ≥15 dni a także stosowanie tryptanu lub                                                                         | FRE 675 mg QM  | 191 | 43,5 (10,2)                  | 15,2 (5,0)           | 21,1 (3,9)        | 191 (100)                                                        | bd         | bd         | bd                                   | bd        |

| Badanie     | Definicja migreny                                                                                                                                                                                                                      | Interwencja    | N   | Wiek [lata],<br>średnia (SD) | MMD,<br>średnia (SD) | MHD, średnia (SD) | Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%) |           |            | Wcześniejsze stosowanie leków, n (%) |          |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----|------------------------------|----------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------|-----------|------------|--------------------------------------|----------|
|             |                                                                                                                                                                                                                                        |                |     |                              |                      |                   | 1+                                                               | 2+        | 3+         | Topiramát                            | BTX      |
|             | pochodnych sporyszu w leczeniu ustalonego bólu głowy trwającego ≥8 dni.                                                                                                                                                                | FRE 225 mg Q3M | 189 | 42,7 (10,2)                  | 16,4 (5,3)           | 21,6 (4,1)        | 189 (100)                                                        | bd        | bd         | bd                                   | bd       |
|             |                                                                                                                                                                                                                                        | PLC            | 191 | 42,1 (10,2)                  | 15,4 (5,0)           | 21,2 (4,3)        | 191 (100)                                                        | bd        | bd         | bd                                   | bd       |
| HALO CM     | Ból głowy o dowolnym czasie trwania i dowolnym natężeniu trwający przez ≥15 dni w miesiącu oraz ból głowy spełniający kryteria migreny wg ICHD-3 beta przez ≥8 dni.                                                                    | FRE 675 mg QM  | 376 | 42,0 (12,4)                  | 16,2 (4,9)           | 20,4 (3,9)        | 77 (20)                                                          | bd        | bd         | 106 (28)                             | 66 (18)  |
|             |                                                                                                                                                                                                                                        | FRE 225 mg Q3M | 379 | 40,6 (12,0)                  | 16,0 (5,2)           | 20,3 (4,3)        | 85 (22)                                                          | bd        | bd         | 117 (31)                             | 50 (13)  |
|             |                                                                                                                                                                                                                                        | PLC            | 375 | 41,4 (12,0)                  | 16,4 (5,2)           | 20,3 (4,2)        | 77 (21)                                                          | bd        | bd         | 117 (31)                             | 49 (13)  |
| Bigal 2015  | Ból głowy o występujący ≥15 dni w miesiącu przez ≥3 miesiące, w tym ≥8 dni spełniające kryteria bólu migrenowego lub występujące z aurą lub łagodzone za pomocą pochodnych sporyszu lub tryptanu.                                      | FRE 675 mg QM  | 88  | 40,0 (11,6)                  | 17,2 (5,4)           | 16,5 (6,7)        | 35 (40)                                                          | bd        | bd         | bd                                   | bd       |
|             |                                                                                                                                                                                                                                        | PLC            | 89  | 40,7 (11,5)                  | 16,8 (5,0)           | 16,5 (6,3)        | 38 (43)                                                          | bd        | bd         | bd                                   | bd       |
| EPTI        |                                                                                                                                                                                                                                        |                |     |                              |                      |                   |                                                                  |           |            |                                      |          |
| Dodick 2019 | Ból głowy występujący ≥15 dni, z czego ≥8 oceniano jako dni migrenowe, z co najmniej 5 napadami migreny.                                                                                                                               | EPTI 100 mg    | 122 | 36,7 (9,4)                   | 16,9 (4,8)           | 21,7 (3,9)        | 46 (37,7)                                                        | bd        | bd         | bd                                   | bd       |
|             |                                                                                                                                                                                                                                        | PLC            | 121 | 37,2 (9,2)                   | 16,4 (5,1)           | 21,1 (4,1)        | 60 (49,6)                                                        | bd        | bd         | bd                                   | bd       |
| PROMISE-2   | Ból głowy występujący przez ≥15 i ≤26 dni w miesiącu przez ≥ 3 miesiące, przy czym ≥8 dni z bólem głowy związanym z migreną.                                                                                                           | EPTI 100 mg    | 356 | 41,0 (11,7)                  | 16,1 (4,6)           | 20,4 (3,1)        | Bd                                                               | bd        | bd         | bd                                   | bd       |
|             |                                                                                                                                                                                                                                        | PLC            | 366 | 39,6 (11,3)                  | 16,2 (4,6)           | 20,6 (2,99)       | Bd                                                               | bd        | bd         | bd                                   | bd       |
| DELIVER*    | CM: ból głowy występujący przez >14 dni w miesiącu, w tym ≥8 dni z bólem spełniającym kryteria migreny wg ICHD-3;<br>EM: ból głowy występujący przez ≤14 dni w miesiącu, w tym ≥4 dni z bólem spełniającym kryteria migreny wg ICHD-3; | EPTI 100 mg    | 299 | 44,6 (10,8)                  | 13,8 (5,6)           | 14,5 (5,6)        | 0 (0)                                                            | 299 (100) | 111 (37,1) | 207 (69,2)                           | 8 (2,7)  |
|             |                                                                                                                                                                                                                                        | PLC            | 298 | 43,8 (10,8)                  | 13,9 (5,7)           | 14,5 (5,8)        | 0 (0)                                                            | 298 (100) | 117 (39,3) | 209 (70,1)                           | 12 (4,0) |

a) W badaniu uwzględniono również pacjentów z migreną epizodyczną. Charakterystyka badania i populacji obejmuje pełną populację uwzględnioną w badaniu.

### 4.3.3. Punkty końcowe

Przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe dla wybranych punktów końcowych spójnych pod względem definicji oraz okresu obserwacji (Tabela 6). Wyniki dla BTX oceniano po 24 tyg. a dla pozostałych opcji po 12 tyg. Różnica wynika ze specyfiki obu terapii, w tym szczególnie czasu oczekiwania na pojawienie się efektów leczenia, które w przypadku terapii BTX występują później niż w przypadku leków ukierunkowanych na CGRP. W związku z tym, w porównaniu pośrednim uwzględniono dane dla ATO po 12 tyg. oraz dla BTX po 24 tyg., natomiast dla porównania ATO z pozostałymi komparatorami wykorzystano wyniki raportowane po 12 tyg.

W przypadku badań HALO CM, Sakai 2021, Bigal 2015, Dodick 2019 oraz PROMISE-2 nie odnaleziono wyników w podgrupie pacjentów po nieskuteczności  $\geq 2$  leków (populacja 2+) oraz  $\geq 3$  leków (populacja 3+), w związku z czym powyższe badania nie zostały uwzględnione w analizie skuteczności terapii w tych subpopulacjach (wykorzystane zostały wyłącznie do obliczeń w populacji ogółem). Zestawienie informacji o punktach końcowych w poszczególnych badaniach przedstawiono poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.  
Ocena homogeniczności w zakresie punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

| Akronim     | Ocena PK [tyg.] | Populacja ogółem                 |     |          |          | Populacja 2+                       |     |          |          | Populacja 3+                       |     |          |          |
|-------------|-----------------|----------------------------------|-----|----------|----------|------------------------------------|-----|----------|----------|------------------------------------|-----|----------|----------|
|             |                 | MMD                              | MHD | ≥30% MMD | ≥50% MMD | MMD                                | MHD | ≥30% MMD | ≥50% MMD | MMD                                | MHD | ≥30% MMD | ≥50% MMD |
| ATO         |                 |                                  |     |          |          |                                    |     |          |          |                                    |     |          |          |
| PROGRESS    | 1→12            | ✓                                | ✓   | ✓        | ✓        | ✓                                  | ✓   | ✓        | ✓        | ✓                                  | -   | ✓        | ✓        |
| BTX         |                 |                                  |     |          |          |                                    |     |          |          |                                    |     |          |          |
| PREEMPT I   | 1→24            | ✓                                | ✓   | -        | ✓        | ✓                                  | -   | -        | ✓        | ND                                 |     |          |          |
| PREEMPT II  | 1→24            | ✓                                | ✓   | -        | ✓        | ✓                                  | -   | -        | ✓        | ND                                 |     |          |          |
| ERE         |                 |                                  |     |          |          |                                    |     |          |          |                                    |     |          |          |
| Tepper 2017 | 1→12            | ✓                                | -   | -        | ✓        | ✓                                  | -   | -        | ✓        | ✓                                  | -   | -        | ✓        |
| FRE         |                 |                                  |     |          |          |                                    |     |          |          |                                    |     |          |          |
| FOCUS       | 1→12            | Populacja tożsama z populacją 2+ |     |          |          | ✓                                  | -   | ✓        | ✓        | ✓                                  | -   | ✓        | ✓        |
| Sakai 2021  | 1→12            | ✓                                | -   | -        | -        | Nie podano danych dla populacji 2+ |     |          |          | Nie podano danych dla populacji 3+ |     |          |          |
| HALO CM     | 1→12            | ✓                                | ✓   | -        | -        | Nie podano danych dla populacji 2+ |     |          |          | Nie podano danych dla populacji 3+ |     |          |          |
| Bigal 2015  | 9→12            | ✓                                | ✓   | -        | -        | Nie podano danych dla populacji 2+ |     |          |          | Nie podano danych dla populacji 3+ |     |          |          |
| EPTI        |                 |                                  |     |          |          |                                    |     |          |          |                                    |     |          |          |
| Dodick 2019 | 1→12            | ✓                                | ✓   | -        | ✓        | Nie podano danych dla populacji 2+ |     |          |          | Nie podano danych dla populacji 3+ |     |          |          |
| PROMISE-2   | 1→12            | ✓                                | ✓   | -        | ✓        | Nie podano danych dla populacji 2+ |     |          |          | Nie podano danych dla populacji 3+ |     |          |          |
| DELIVER*    | 1→12            | Populacja tożsama z populacją 2+ |     |          |          | ✓                                  | -   | ✓        | ✓        | Nie podano danych dla populacji 3+ |     |          |          |

Kolorem zielonym oznaczono punkty końcowe, dla których możliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego na sposób ilościowy; ✓ - oceniany punkt końcowy.

a) Uwzględniono wyłącznie dane dostępne dla populacji z CM.

#### 4.3.4. Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej

Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej, w przypadku kluczowych punktów końcowych dotyczących bólu głowy, są w większości spójne pomiędzy badaniami. Wyjątek stanowi badanie FOCUS, w którym odpowiedź w grupie PLC jest niższa w porównaniu z pozostałymi badaniami. Różnice pomiędzy badaniami obserwuje się natomiast w przypadku liczby dni stosowania leków doraźnych, przy czym wynikać one mogą z podejścia danego ośrodka do stosowania leków doraźnych, lokalnych zaleceń czy szczegółowych zapisów w protokole.

Zestawienie informacji o wynikach uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej w poszczególnych badaniach przedstawiono poniżej (Tabela 7). Dodatkowo, szczegółowa ocena homogeniczności z analizą definicji punktów końcowych oraz z podziałem na podgrupy leczenia (zgodne z porównaniami w niniejszej analizie) przedstawiono w dokumentach otrzymanych od Zamawiającego (nie dotyczy badania DELIVER nie uwzględnionego w analizie NMA) [5]. Szczegółowe dane dotyczące badania DELIVER dostępne są w raporcie HTA Vyepti [6].

Tabela 7.

Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej

| Akronim badania      | OI [tyg.] | MMD,<br>LSM (SE)        | MHD,<br>LSM (SE)        | ≥30% MMD, n/N<br>(%) | ≥50% MMD, n/N<br>(%) | Liczba dni<br>stosowania leków<br>doraźnych w<br>miesiącu, LSM<br>(SE) | TEAE ogółem, n/N<br>[%]   | TEAE prowadzące<br>do przerwania<br>terapii [%] |
|----------------------|-----------|-------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>ATO</b>           |           |                         |                         |                      |                      |                                                                        |                           |                                                 |
| PROGRESS             | 12        | -5,1 (0,4)              | -5,1 (0,4)              | 106/246 (43,1)       | 64/246 (26,0)        | -4,1 (0,4)                                                             | 126/255 (49,4)            | 10/255 (3,9)                                    |
| <b>BTX</b>           |           |                         |                         |                      |                      |                                                                        |                           |                                                 |
| PREEMPT-I            | 24        | -6,1 (0,4)              | -6,4 (0,4)              | bd                   | 98/261 (37,5)        | -5,8 (0,4)                                                             | 156/334 (46,7)            | 3/334 (0,9)                                     |
| PREEMPT-II           | 24        | -6,3 (0,4)              | -6,9 (0,4)              | bd                   | 104/294 (35,4)       | -4,8 (0,3)                                                             | 202/358 (56,4)            | 5/358 (1,4)                                     |
| <b>ERE</b>           |           |                         |                         |                      |                      |                                                                        |                           |                                                 |
| Tepper 2017          | 12        | -4,2 (0,4)              | bd                      | Bd                   | 66/281 (23,5)        | -3,4 (0,3)                                                             | 110/282 (39)              | 2/282 (<1)                                      |
| <b>FRE</b>           |           |                         |                         |                      |                      |                                                                        |                           |                                                 |
| FOCUS <sup>a</sup>   | 12        | -0,7 (0,5)              | bd                      | 32/167 (19,2)        | 13/167 (7,8)         | bd                                                                     | 85/166 (51,2)             | 3/277 (1) <sup>b</sup>                          |
| Sakai 2021           | 12        | -2,8 (0,5)              | bd                      | bd                   | bd                   | -2,4 (0,4)                                                             | 118/191 (61,8)            | 2/191 (1,0)                                     |
| HALO CM              | 12        | -3,2 (0,4)              | -2,5 (0,3)              | bd                   | bd                   | -1,9 (0,3)                                                             | 240/375 (64,0)            | 8/375 (2)                                       |
| Bigal 2015           | 12        | bd                      | bd                      | bd                   | bd                   | bd                                                                     | 36/89 (40,4)              | bd                                              |
| <b>EPTI</b>          |           |                         |                         |                      |                      |                                                                        |                           |                                                 |
| Dodick 2019          | 12        | -5,6 (6,6) <sup>c</sup> | -6,9 (6,4) <sup>c</sup> | bd                   | 47/116 (40,5)        | bd                                                                     | 68/121 (56,2)             | bd                                              |
| PROMISE-2            | 12        | -5,6 (bd)               | -6,4 (0,3)              | bd                   | 144/366 (39,3)       | -1,9 (0,2)                                                             | 171/366 (46,7)            | bd                                              |
| DELIVER <sup>a</sup> | 12        | -3,3 (bd)               | bd                      | 44/134 (33)          | 21/134 (16)          | bd                                                                     | 119/298 (40) <sup>b</sup> | 1/298 (<1) <sup>b</sup>                         |

a) W miarę dostępności uwzględniono dane dla populacji z CM;

b) Populacja mieszana CM/EM

c) raportowano jako średnia (SD).

#### 4.3.5. Podsumowanie i zakres analizy

Analiza homogeniczności wskazuje na niewielkie/umiarkowane różnice między badaniami, ale w większości przypadków nie miały one wpływu na efekty obserwowane w grupach referencyjnych w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych, dlatego przeprowadzono porównanie pośrednie. W analizach porównawczych wykorzystano dane z badania PROGRESS.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Metodę Buchera zastosowano również do przeprowadzenia porównań pośrednich dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa terapii oraz jakości życia.

Porównania pośrednie przeprowadzone metodą Buchera traktowano jedynie pogładowo, przy względnej spójności ryzyka w grupach referencyjnych, co pozwala na ostrożne szacowanie efektu interwencji.

## 5. Wyniki analizy klinicznej

W ramach niniejszej analizy przedstawiono dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ATO w profilaktyce migreny przewlekłej.

W pierwszej kolejności zaprezentowano wyniki badań dla ATO w porównaniu do PLC (wyłącznie leczenie doraźne) w populacji ogólnej pacjentów z migreną przewlekłą (CM), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo, w celu uzupełnienia dostępnych danych, przeprowadzono analizy porównawcze metodą Buchera, w tym dla EPTI w populacji 2+ CM, a także dla wybranych punktów końcowych (w szczególności jakości życia), dla których brakowało danych w podgrupach.

W analizie uwzględniono również wpływ terapii na jakość życia pacjentów, przy czym – ze względu na ograniczoną dostępność danych w podgrupach – część analiz przeprowadzono dla populacji ogólnej.

W analizie głównej przedstawiono wyłącznie podstawowe opisy badań, wyniki obliczeń oraz wnioski, podczas gdy szczegółowe wyniki pozyskane z pojedynczych prac, szczegółową metodykę przeprowadzenia SLR oraz analizę homogeniczności przedstawiono w dokumentach od Zamawiającego, które stanowią załącznik do niniejszej analizy [4, 5].

### 5.1. Wyniki dla ocenianej interwencji

| Populacja                                               | OI [tyg.] | ATO            | PLC            | ATO vs PLC        |        |
|---------------------------------------------------------|-----------|----------------|----------------|-------------------|--------|
|                                                         |           | n/N (%)        | n/N (%)        | OR [95% CI]       | p      |
| Ogółem                                                  | 12        | 151/256 (59,0) | 106/246 (43,1) | 1,90 [1,34; 2,72] | 0,0009 |
|                                                         |           |                |                |                   |        |
|                                                         |           |                |                |                   |        |
| Redukcja MMD o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej |           |                |                |                   |        |
| Ogółem                                                  | 12        | 105/256 (41,0) | 64/246 (26,0)  | 1,98 [1,36; 2,90] | bd     |
|                                                         |           |                |                |                   |        |
|                                                         |           |                |                |                   |        |

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji. Szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie.

### 5.1.1.2. DNI W MIESIĄCU ZE STOSOWANIEM LEKÓW DORAŻNYCH

Zarówno w populacji ogólnej badania PROGRESS, jak i w populacji pacjentów z migreną przewlekłą, odnotowano istotną statystycznie przewagę ATO nad PLC w odniesieniu do redukcji liczby dni ze stosowaniem leków doraźnych względem wartości wyjściowych (Tabela 10).

Tabela 10.  
Porównanie ATO vs PLC w odniesieniu do liczby dni ze stosowaniem leków doraźnych w badaniu PROGRESS [5, 15]

| Populacja                                                                                     | OI<br>[tyg.] | ATO |                        | PLC |                        | ATO vs PLC           |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----|------------------------|-----|------------------------|----------------------|--------|
|                                                                                               |              | N   | Średnia<br>zmiana (SE) | N   | Średnia<br>zmiana (SE) | MD [95% CI]          | p      |
| Zmiana w liczbie dni stosowania leków doraźnych w miesiącu względem wartości wyjściowej [dni] |              |     |                        |     |                        |                      |        |
| Ogółem                                                                                        | 12           | 256 | -6,23 (0,39)           | 246 | -4,10 (0,39)           | -2,13 [-3,21; -1,05] | 0,0009 |
|                                                                                               |              |     |                        |     |                        |                      |        |
|                                                                                               |              |     |                        |     |                        |                      |        |

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji. Wyniki przedstawiono w dniach/miesiąc, szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie.

### 5.1.1.3. JAKOŚĆ ŻYCIA

W populacji ogólnej, odnotowano istotną statystycznie przewagę ATO nad PLC w odniesieniu do jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza MSQ v2.1 (domeny RFR, RFP i EF), wskazując na poprawę codziennego funkcjonowania społecznego, zawodowego oraz emocjonalnego pacjentów. Ponadto, zaobserwowano istotną statystycznie przewagę ATO nad PLC w odniesieniu do upośledzenia aktywności wg AIM-D – zarówno w domenie wykonywania codziennych czynności jak i upośledzenia fizycznego oraz w odniesieniu do wpływu bólu głowy na życie pacjenta wg całkowitego wyniku HIT-6. Zaobserwowana poprawa jakości życia (w przypadku MSQ v2.1 oraz HIT-6) względem leczenia doraźnego była nie tylko istotna statystycznie, ale również osiągała poziom istotności klinicznej (Tabela 11).

Tabela 11.

Porównanie ATO vs PLC w odniesieniu do jakości życia pacjentów w badaniu PROGRESS [5, 15, 17]

| Populacja                                                                   | OI<br>[tyg.] | ATO |             | PLC |            | ATO vs PLC        |         |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|-----|-------------|-----|------------|-------------------|---------|
|                                                                             |              | N   | LSM (SE)*   | N   | LSM (SE)   | LSM [95% CI]      | p       |
| Jakość życia wg MSQ v2.1 – domena RFR <sup>a</sup>                          |              |     |             |     |            |                   |         |
| Ogółem                                                                      | 12           | 233 | 23,3 (1,4)  | 226 | 17,2 (1,4) | 6,1 [2,5; 9,8]    | 0,0009  |
| Jakość życia wg MSQ v2.1 – domena RFP <sup>b</sup>                          |              |     |             |     |            |                   |         |
| Ogółem                                                                      | 12           | 233 | bd          | 226 | bd         | 6,9 [3,6; 10,1]   | <0,0001 |
| Jakość życia wg MSQ v2.1 – domena EF <sup>c</sup>                           |              |     |             |     |            |                   |         |
| Ogółem                                                                      | 12           | 233 | bd          | 226 | bd         | 6,8 [3,0; 10,7]   | 0,0006  |
| Upośledzenie aktywności wg AIM-D – domena wykonywania codziennych czynności |              |     |             |     |            |                   |         |
| Ogółem                                                                      | 12           | 231 | -12,8 (0,7) | 226 | -9,4 (0,7) | -3,4 [-5,3; -1,5] | 0,0009  |
| Upośledzenie aktywności wg AIM-D – domena upośledzenia fizycznego           |              |     |             |     |            |                   |         |
| Ogółem                                                                      | 12           | 231 | -10,6 (0,7) | 226 | -7,9 (0,7) | -2,7 [-4,5; -1,0] | 0,0025  |
| Wpływ bólu głowy na życie pacjenta wg całkowitego wyniku HIT-6 <sup>d</sup> |              |     |             |     |            |                   |         |
| Ogółem                                                                      | 12           | 233 | -7,9 (bd)   | 226 | -5,2 (bd)  | -2,8 [-4,1; -1,4] | <0,0001 |

Wynik przedstawiono jako zmianę względem baseline. Kolorem **zielonym** oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji; LSM (SE) – różnica liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Method*);

a) RFR (ang. *role function-restrictive*) – domena formularza MSQ v2.1 dot. pozycji mierzących funkcjonalny wpływ migreny poprzez ograniczenie codziennych aktywności społecznych i zawodowych. Minimalna istotna różnica wynosi 3,2 [52]

b) RFP (ang. *role function-preventive*) – domena formularza MSQ v2.1 dot. pozycji mierzących wpływ migreny na codzienne funkcjonowanie pacjenta; Minimalna istotna różnica wynosi 4,6 [52]

c) EF (ang. *emotional function*) – domena formularza MSQ v2.1 dot. wpływu migreny na funkcje emocjonalne pacjenta. Minimalna istotna różnica wynosi 7,5 [52]

d) Minimalna istotna różnica wynosi -1,5 punktu [53].

#### 5.1.1.4. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Zdarzenia niepożądane ogółem istotnie częściej występowały wśród pacjentów przyjmujących ATO w porównaniu do PLC. Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem ryzyka wystąpienia AE związanych z leczeniem, SAE oraz AE prowadzących do przerwania terapii. W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnego zgonu. Zgodnie z opinią badacza raportowane SAE nie były związane z przyjmowaniem analizowanej interwencji (Tabela 12). Najczęściej występującymi AE wśród pacjentów przyjmujących ATO były zaparcia oraz nudności, a ich ryzyko w grupie ATO było znamienne wyższe niż w ramieniu PLC (Tabela 13).

Tabela 12.

Zdarzenia niepożądane (TEAE) ogólne dla porównania ATO vs PLC na podstawie badania PROGRESS [15]

| TEAE                             | OI<br>[tyg.] | ATO                      | PLC            | ATO vs PLC               |                           | p  |
|----------------------------------|--------------|--------------------------|----------------|--------------------------|---------------------------|----|
|                                  |              | n/N (%)                  | n/N (%)        | RR [95% CI]*             | NNH/RD [95% CI]*          |    |
| Ogółem                           | 12           | 165/261 (63,2)           | 126/255 (49,4) | <b>1,28 [1,10; 1,49]</b> | <b>NNH = 7 [4; 18]</b>    | bd |
| Związane z leczeniem             | 12           | 45/261 (17,2)            | 34/255 (13,3)  | 1,29 [0,86; 1,95]        | RD = 0,04 [-0,02; 0,10]   | bd |
| Ciężkie                          | 12           | 7/261 (2,7) <sup>b</sup> | 3/255 (1,2)    | 2,28 [0,60; 8,72]        | RD = 0,02 [-0,01; 0,04]   | bd |
| Prowadzące do przerwania terapii | 12           | 9/261 (3,4)              | 10/255 (3,9)   | 0,88 [0,36; 2,13]        | RD = -0,005 [-0,04; 0,03] | bd |
| Zgony                            | 12           | 0/261 (0,0)              | 0/255 (0,0)    | ND                       | ND                        | bd |

Kolorem **czerwonym** oznaczono wartości istotne statystycznie na niekorzyść ocenianej interwencji.

a) Obliczenia własne;

b) Niezwiązane z ATO – zgodnie z opinią badacza.

Tabela 13.  
Zdarzenia niepożądane (TEAE) szczegółowe dla porównania ATO vs PLC na podstawie badania PROGRESS [15]

| Punkt końcowy                     | OI [tyg.] | ATO           | PLC          | ATO vs PLC                  |                              |    |
|-----------------------------------|-----------|---------------|--------------|-----------------------------|------------------------------|----|
|                                   |           | n/N (%)       | n/N (%)      | RR [95% CI] <sup>a</sup>    | NNH/RD [95% CI] <sup>a</sup> | p  |
| Zaparcia                          | 12        | 26/261 (10,0) | 8/255 (3,1)  | <b>3,18 [1,47; 6,88]</b>    | <b>NNH = 14 [9; 38]</b>      | bd |
| Nudności                          | 12        | 25/261 (9,6)  | 9/255 (3,5)  | <b>2,71 [1,29; 5,70]</b>    | <b>NNH = 16 [9; 54]</b>      | bd |
| Zawroty głowy                     | 12        | 12/261 (4,6)  | 8/255 (3,1)  | 1,47 [0,61; 3,53]           | RD = 0,01 [-0,02; 0,05]      | bd |
| Zapalenie nosogardzieli           | 12        | 11/261 (4,2)  | 11/255 (4,3) | 0,98 [0,43; 2,21]           | RD = -0,001 [-0,04; 0,03]    | bd |
| Zmniejszony apetyt                | 12        | 9/261 (3,4)   | 0/255 (0,0)  | <b>18,56 [1,09; 317,31]</b> | <b>NNH = 29 [17; 89]</b>     | bd |
| Zmęczenie                         | 12        | 8/261 (3,1)   | 7/255 (2,7)  | 1,12 [0,41; 3,03]           | RD = 0,003 [-0,03; 0,03]     | bd |
| Gorączka                          | 12        | 8/261 (3,1)   | 3/255 (1,2)  | 2,61 [0,70; 9,71]           | RD = 0,02 [-0,01; 0,04]      | bd |
| Zakażenie dróg moczowych          | 12        | 6/261 (2,3)   | 3/255 (1,2)  | 1,95 [0,49; 7,73]           | RD = 0,01 [-0,01; 0,03]      | bd |
| Ból brzucha                       | 12        | 5/261 (1,9)   | 3/255 (1,2)  | 1,63 [0,39; 6,74]           | RD = 0,01 [-0,01; 0,03]      | bd |
| Biegunka                          | 12        | 5/261 (1,9)   | 6/255 (2,4)  | 0,81 [0,25; 2,63]           | RD = -0,004 [-0,03; 0,02]    | bd |
| Bezsennność                       | 12        | 5/261 (1,9)   | 5/255 (2,0)  | 0,98 [0,29; 3,33]           | RD = -0,0005 [-0,02; 0,02]   | bd |
| COVID-19                          | 12        | 4/261 (1,5)   | 5/255 (2,0)  | 0,78 [0,21; 2,88]           | RD = -0,004 [-0,03; 0,02]    | bd |
| Migrena                           | 12        | 4/261 (1,5)   | 5/255 (2,0)  | 0,78 [0,21; 2,88]           | RD = -0,004 [-0,03; 0,02]    | bd |
| Ból w górnej części brzucha       | 12        | 3/261 (1,1)   | 5/255 (2,0)  | 0,59 [0,14; 2,43]           | RD = -0,01 [-0,03; 0,01]     | bd |
| Bóle stawów                       | 12        | 3/261 (1,1)   | 6/255 (2,4)  | 0,49 [0,12; 1,93]           | RD = -0,01 [-0,03; 0,01]     | bd |
| Ból pleców                        | 12        | 3/261 (1,1)   | 0/255 (0,0)  | 6,84 [0,36; 131,75]         | RD = 0,01 [-0,003; 0,03]     | bd |
| Infekcja górnych dróg oddechowych | 12        | 2/261 (0,8)   | 6/255 (2,4)  | 0,33 [0,07; 1,60]           | RD = -0,02 [-0,04; 0,01]     | bd |

Kolorem czerwonym oznaczono wartości istotne statystycznie na niekorzyść ocenianej interwencji.

a) Obliczenia własne.

## 5.1.2. Długookresowa analiza danych klinicznych – Ashina 2025

Analizę danych długoterminowych przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Ashina 2025, do którego włączono pacjentów z dwóch badań klinicznych, w tym jednym uwzględnionym w niniejszej analizie – PROGRESS. Drugie badanie obejmowało pacjentów z EM (ELEVATE) – w związku z niespełnieniem kryteriów populacyjnych przyjętych w niniejszym opracowaniu, dane dotyczące tej podgrupy nie zostały uwzględnione.

Pacjenci z badania PROGRESS po zakończeniu 12-tygodniowej interwencji oraz 4 tygodniowego okresu obserwacji zostali włączeni do badania Ashina 2025, które stanowiło jego fazę przedłużoną. Wykorzystana analiza stanowi analizę śródokresową (data odcięcia danych 14 września 2023 r.) obejmującą okres do 52 tyg.

### 5.1.2.1. BÓL GŁOWY

Wyniki badania Ashina 2025 wskazują, że skuteczność ATO w zakresie redukcji MMD, MHD oraz odsetka pacjentów uzyskujących  $\geq 50\%$  redukcję MMD utrzymywała się w długim okresie obserwacji, co potwierdza stabilność efektu terapeutycznego w czasie (Tabela 14, Tabela 15, Rysunek 2, Rysunek 3).

**Tabela 14.**  
Ból głowy oceniany w analizie długookresowej wśród pacjentów z badania PROGRESS – dane ciągłe [37]

| Populacja                                      | OI<br>[tyg.] | ATO |                        |                                   |    |
|------------------------------------------------|--------------|-----|------------------------|-----------------------------------|----|
|                                                |              | N   | Baseline, średnia (SD) | LSM [95% CI]                      | p  |
| Zmiana MMD względem wartości wyjściowych [dni] |              |     |                        |                                   |    |
| Ogółem                                         | 13-16        | 284 | 19,2 (4,9)             | -10,9 [-11,7; -10,1]              | bd |
|                                                | 29-32        |     |                        | -11,3 [-11,8; -11] <sup>a</sup>   | bd |
|                                                | 45-48        |     |                        | -11,5 [-11,9; -11,1] <sup>a</sup> | bd |
| Zmiana MHD względem wartości wyjściowych [dni] |              |     |                        |                                   |    |
| Ogółem                                         | 13-16        | 284 | 21,4 (4,2)             | -11,2 [-12,0; -10,3]              | bd |
|                                                | 29-32        |     |                        | -12,0 [-12,4; -11,5] <sup>a</sup> | bd |
|                                                | 45-48        |     |                        | -12,2 [-12,8; -11,8] <sup>a</sup> | bd |

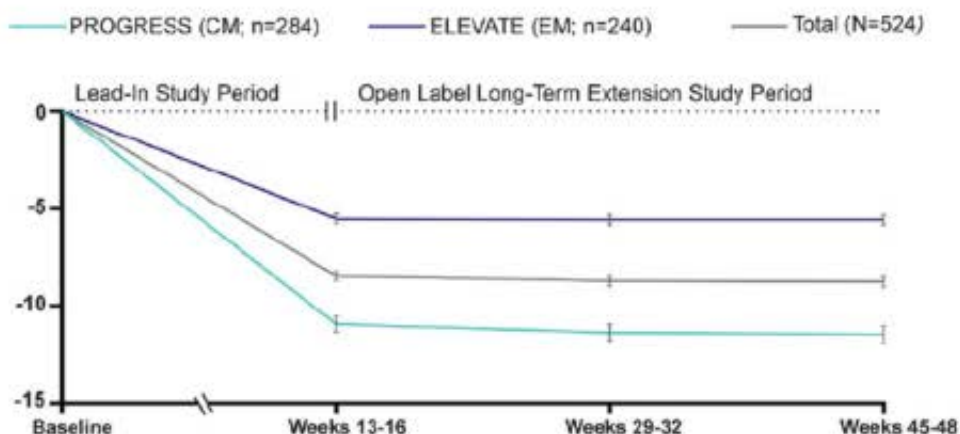
Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystne dla ocenianej interwencji.

a) wartość odczytana z wykresu

**Tabela 15.**  
Ból głowy oceniany w analizie długookresowej wśród pacjentów z badania PROGRESS – dane dychotomiczne [37]

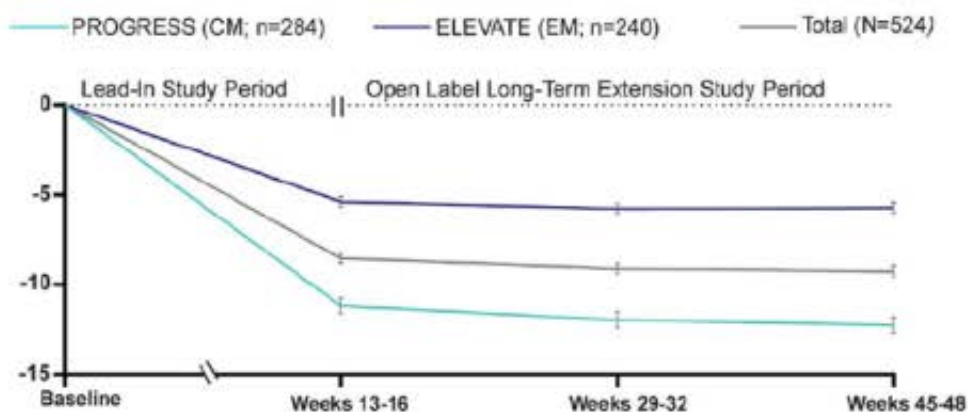
| Populacja                                                               | OI [tyg.] | ATO            |    |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------|----|
|                                                                         |           | n/N (%)        | p  |
| Zmniejszenie liczby MMD o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej |           |                |    |
| Ogółem                                                                  | 13-16     | 187/279 (67,0) | bd |
|                                                                         | 29-32     | 161/233 (69,1) | bd |
|                                                                         | 45-48     | 155/225 (68,9) | bd |

**Rysunek 2.**  
Średnia zmiana MMD oceniana w analizie długookresowej w badaniu Ashina 2025 [37]



Lead-in Study Period – okres badania pierwotnego; Open Label Long-Term Extension Study Period – okres otwartego badania przedłużonego.

**Rysunek 3.**  
Średnia zmiana MHD oceniana w analizie długookresowej w badaniu Ashina 2025 [37]



Lead-in Study Period – okres badania pierwotnego; Open Label Long-Term Extension Study Period – okres otwartego badania przedłużonego.

#### 5.1.2.2. DNI W MIESIĄCU ZE STOSOWANIEM LEKÓW DORAŻNYCH

Analiza wyników badania Ashina 2025 wykazała znaczną redukcję średniej liczby dni z ze stosowaniem leków dorażnych, utrzymywaną w kolejnych ocenach co około 12 tygodni w całym okresie obserwacji, co wskazuje na utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie (Tabela 16, Rysunek 4).

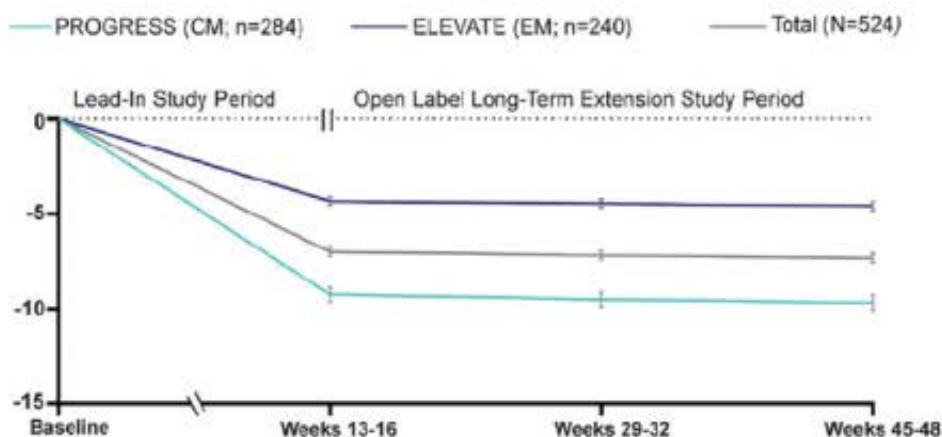
**Tabela 16.**  
Liczba dni w miesiącu ze stosowaniem leków dorażnych oceniana w analizie długookresowej wśród pacjentów z badania PROGRESS – dane ciągłe [37]

| Populacja                                                                                     | OI [tyg.] | ATO |                        |                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----|------------------------|---------------------------------|----|
|                                                                                               |           | N   | Baseline, średnia ± SD | LSM [95% CI]                    | p  |
| Zmiana w liczbie dni stosowania leków dorażnych w miesiącu względem wartości wyjściowej [dni] |           |     |                        |                                 |    |
| Ogółem (CM)                                                                                   | 13-16     | 284 | 15,6 ± 7,1             | -9,3 [-9,9; -8,5]               | bd |
|                                                                                               | 29-32     |     |                        | -9,5 [-9,9; -9,2] <sup>a</sup>  |    |
|                                                                                               | 45-48     |     |                        | -9,7 [-10,1; -9,3] <sup>a</sup> | bd |

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystne dla ocenianej interwencji.

a) wartość odczytana z wykresu

**Rysunek 4.**  
Zmiana w liczbie dni stosowania leków dorażnych oceniana w analizie długookresowej w badaniu Ashina 2025 [37]



Lead-in Study Period – okres badania pierwotnego; Open Label Long-Term Extension Study Period – okres otwartego badania przedłużonego.

### 5.1.2.3. JAKOŚĆ ŻYCIA

Jakość życia w badaniu Ashina 2025 mierzono za pomocą kwestionariusza MSQ v2.1 (domeny RFR, RFP i EF) oraz AIM-D (domeny wykonywania codziennych czynności, upośledzenia fizycznego). W obu przypadkach poprawa uzyskana w podstawowej fazie badania utrzymywała się na zbliżonym poziomie, przez cały okres przedłużonej fazy badania, w ocenach przeprowadzanych w odstępach około 12-tygodniowych (Tabela 17, Rysunek 5, Rysunek 6).

**Tabela 17.**  
Jakość życia oceniana kwestionariuszem AIM-D w analizie długookresowej wśród pacjentów z badania PROGRESS – dane ciągle [37]

| Populacja                                                                   | OI<br>[tyg.] | ATO |                        |                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|-----|------------------------|---------------------------|----|
|                                                                             |              | N   | Baseline, średnia (SD) | Średnia zmiana (SD)       | p  |
| Jakość życia wg MSQ v2.1 – domena RFR <sup>c</sup>                          |              |     |                        |                           |    |
| Ogółem                                                                      | 20           | 284 | 40,7 (17,1)            | 31,8 (bd) <sup>a</sup>    | bd |
|                                                                             | 36           |     |                        | 33,7 (bd) <sup>a</sup>    | bd |
|                                                                             | 52           |     |                        | 34,7 (bd) <sup>a</sup>    | bd |
| Jakość życia wg MSQ v2.1 – domena RFP <sup>d</sup>                          |              |     |                        |                           |    |
| Ogółem                                                                      | 20           | 284 | 56,3 (21,5)            | 26,5 (bd) <sup>a</sup>    | bd |
|                                                                             | 36           |     |                        | 28,2 (bd) <sup>a</sup>    | bd |
|                                                                             | 52           |     |                        | 28,7 (bd) <sup>a</sup>    | bd |
| Jakość życia wg MSQ v2.1 – domena EF <sup>e</sup>                           |              |     |                        |                           |    |
| Ogółem                                                                      | 20           | 284 | 52,0 (26,4)            | 31,4 (bd) <sup>a</sup>    | bd |
|                                                                             | 36           |     |                        | 32,7 (bd) <sup>a</sup>    | bd |
|                                                                             | 52           |     |                        | 32,5 (bd) <sup>a</sup>    | bd |
| Upośledzenie aktywności wg AIM-D – domena wykonywania codziennych czynności |              |     |                        |                           |    |
| Ogółem                                                                      | 13-16        | 284 | 31,6 (14,9)            | -19,7 (16,0)              | bd |
|                                                                             | 29-32        |     |                        | -19,1 (bd) <sup>a</sup>   | bd |
|                                                                             | 45-48        |     |                        | -20,6 (bd) <sup>a</sup>   | bd |
| Upośledzenie aktywności wg AIM-D – domena upośledzenia fizycznego           |              |     |                        |                           |    |
| Ogółem                                                                      | 13-16        | 284 | 27,2 (15,9)            | -16,5 (15,1) <sup>b</sup> | bd |
|                                                                             | 29-32        |     |                        | -15,4 (bd) <sup>a</sup>   | bd |
|                                                                             | 45-48        |     |                        | -17,2 (bd) <sup>a</sup>   | bd |

a) wartości odczytane z wykresu - brak możliwości odczytu odchylenia standardowego;

b) Wartość dla badania PROGRESS została najprawdopodobniej błędnie podana w opisie. Na podstawie analizy wykresu wartości dla badań PROGRESS i ELATIVE wydają się zamienione w tekście. Zgodnie z wykresem, dla badania ELATIVE wartość wynosi -16,5, natomiast dla badania PROGRESS - -9,4. W tabeli podano zgodnie z danymi z wykresu;

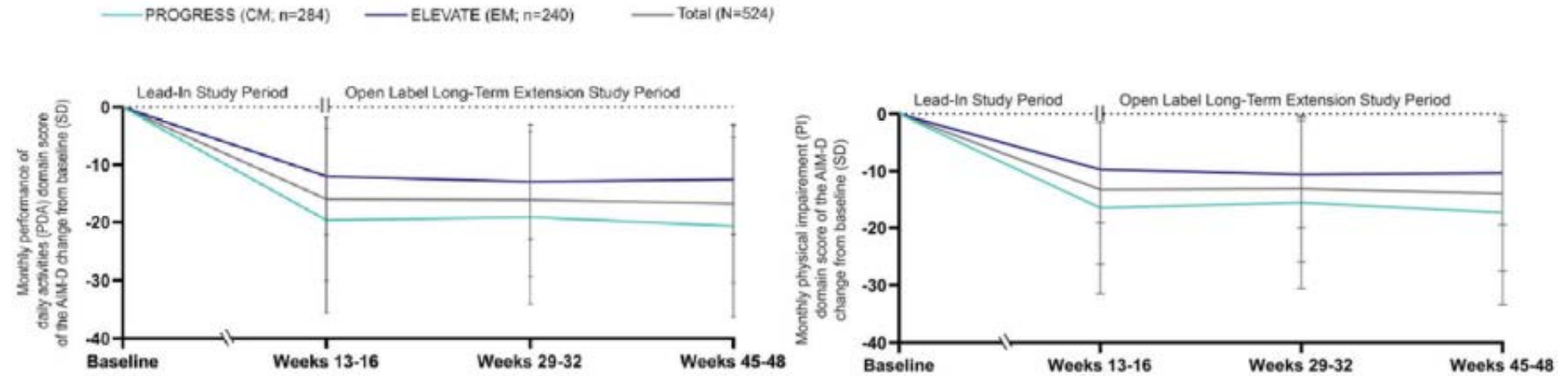
c) RFR (ang. *role function-restrictive*) – domena formularza MSQ v2.1 dot. pozycji mierzących funkcjonalny wpływ migreny poprzez ograniczenie codziennych aktywności społecznych i zawodowych. Minimalna istotna różnica wynosi 3,2 [52]

d) RFP (ang. *role function-preventive*) – domena formularza MSQ v2.1 dot. pozycji mierzących wpływ migreny na codzienne funkcjonowanie pacjenta; Minimalna istotna różnica wynosi 4,6 [52]

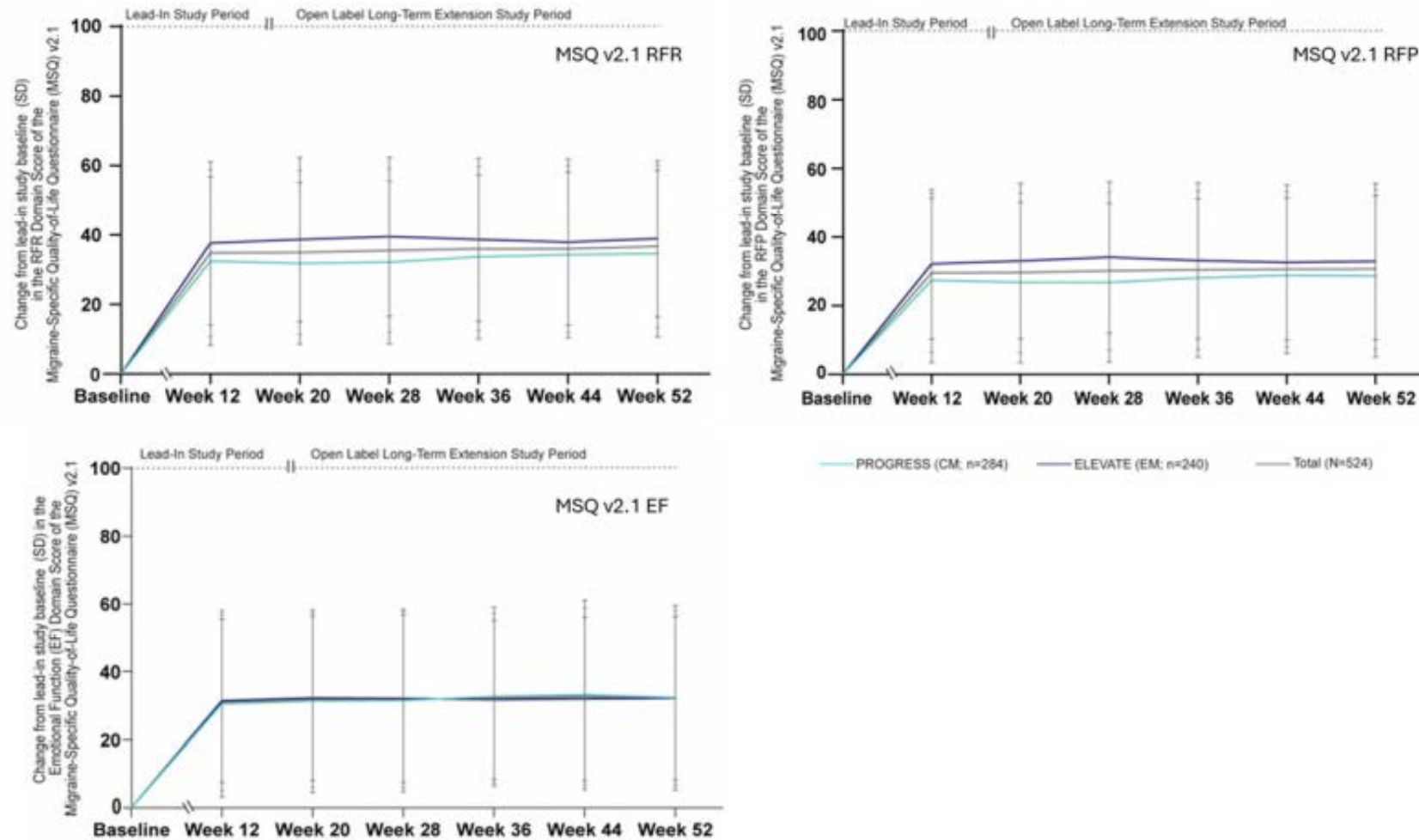
e) EF (ang. *emotional function*) – domena formularza MSQ v2.1 dot. wpływu migreny na funkcje emocjonalne pacjenta. Minimalna istotna różnica wynosi 7,5 [52]

Rysunek 5.

Zmiana jakości życia ocenianej kwestionariuszem AIM-D w domenach wykonywania codziennych czynności (po lewej) oraz upośledzenia fizycznego (po prawej)



**Rysunek 6.**  
Zmiana jakości życia ocenianej kwestionariuszem MSQ v2.1 w domenach RFR, RFP i EF



#### 5.1.2.4. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Wyniki długoterminowej analizy bezpieczeństwa u pacjentów z ekspozycją na ATO trwającą 52 tygodnie wykazała, że lek charakteryzuje się korzystnym i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Ogólny profil bezpieczeństwa był zgodny z dotychczas znanym profilem bezpieczeństwa ATO i nie zidentyfikowano nowych sygnałów bezpieczeństwa.

Nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a odsetek pacjentów przerywających terapię był niski. Większość odnotowanych zdarzeń miała charakter łagodny lub umiarkowany. Najczęściej pacjenci zgłaszali występowanie COVID-19, zaparc, zapalenia nosogardzieli, zakażeń dróg moczowych oraz bezsenności (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
Zdarzenia niepożądane (TEAE) dla atogepantu na podstawie analizy długookresowej wśród pacjentów z badania PROGRESS [37]

| TEAE                              | OI [tyg.] | ATO                     |
|-----------------------------------|-----------|-------------------------|
|                                   |           | n/N (%)                 |
| Ogółem                            | 52        | 265/325 (81,5)          |
| Związane z leczeniem              | 52        | 62/325 (19)             |
| Ciężkie                           | 52        | 20/325 (6)              |
| Prowadzące do przerwania terapii  | 52        | 27/325 (8)              |
| Zgony                             | 52        | 1/325 <sup>a</sup> (<1) |
| TEAE występujące u ≥2% pacjentów  |           |                         |
| COVID-19                          | 52        | 100/325 (31)            |
| Zaparcia                          | 52        | 33/325 (10)             |
| Zapalenie nosogardzieli           | 52        | 32/325 (10)             |
| Zakażenie dróg moczowych          | 52        | 20/325 (6)              |
| Bezsenna                          | 52        | 18/325 (6)              |
| Infekcje górnych dróg oddechowych | 52        | 16/325 (5)              |
| Ból pleców                        | 52        | 15/325 (5)              |
| Zmniejszony apetyt                | 52        | 13/325 (4)              |
| Nudności                          | 52        | 12/325 (4)              |
| Ból w górnej części brzucha       | 52        | 9/325 (3)               |
| Zapalenie gardła                  | 52        | 8/325 (2)               |
| Zapalenie migdałków               | 52        | 7/325 (2)               |
| Zapalenie zatok                   | 52        | 7/325 (2)               |
| Nieżyt żołądka i jelit            | 52        | 7/325 (2)               |

a) Odnotowano jeden przypadek zgonu spowodowany uduszeniem w wyniku pożaru domu.

### 5.1.3. Efektywność rzeczywista terapii (RWD)

#### 5.1.3.1. BÓL GŁOWY

Dane dotyczące oceny bólu głowy w populacji CM raportowano we wszystkich włączonych badaniach. W populacji pacjentów z CM leczenie ATO wiązało się z istotną statystycznie redukcją MMD oraz MHD zarówno po 12, jak i 24 tygodniach terapii. Odsetek pacjentów uzyskujących redukcję MMD o  $\geq 50\%$  wynosił 30–53%, natomiast redukcję o  $\geq 30\%$  wynosił 45%. W przypadku bólu głowy redukcję o  $\geq 50\%$  odnotowano 30–68% pacjentów (Tabela 19, Tabela 20).

W podgrupie pacjentów wcześniej nieskutecznie leczonych toksyną botulinową A również obserwowano istotną redukcję MMD. Odsetki pacjentów uzyskujących  $\geq 50\%$  redukcję MHD były zbliżone do populacji ogólnej CM (Tabela 19, Tabela 20).

**Tabela 19.**  
Ból głowy oceniany w badaniach RWD – dane ciągłe [38–40]

| Populacja                                     |                                               | OI [tyg.] | ATO         |                                             |              |        |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------|-------------|---------------------------------------------|--------------|--------|
|                                               |                                               |           | N           | Wartość po okresie obserwacji, średnia ± SD | Średnia (SD) | p      |
| Zmiana MMD względem wartości wyjściowej [dni] |                                               |           |             |                                             |              |        |
| Russo 2025                                    | Ogółem                                        | 12        | 100         | 10,1 (7,7)                                  | -5,6 (5,9)   | <0,001 |
|                                               |                                               | 24        |             | 8,6 (6,1)                                   | -7,1 (5,4)   | <0,001 |
|                                               | Pacjenci z niepowodzeniem BTX                 | 24        | 14          | bd                                          | -9,4 (bd)    | <0,001 |
|                                               | Zmiana MHD względem wartości wyjściowej [dni] |           |             |                                             |              |        |
| GIANT                                         | 9-12                                          | 47        | 11,5 (8,7)  | -11,2 (7,7)                                 | <0,001       |        |
| GIANT-2                                       | 9-12                                          | 92        | 14,2 (9,4)  | -7,6 (3,4)                                  | <0,001       |        |
|                                               | 21-24                                         |           | 9,5 (7,8)   | -12,3 (1,8)                                 | <0,001       |        |
| Russo 2025                                    | 12                                            | 100       | 15,35 (8,7) | -6,3 (6,9)                                  | <0,001       |        |
|                                               | 24                                            |           | 13,6 (8,0)  | -8,1 (6,7)                                  | <0,001       |        |

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystne dla ocenianej interwencji.

**Tabela 20.**  
Ból głowy oceniany w badaniach RWD - dane dychotomiczne [38–41]

| Populacja                                               | OI [tyg.]                     | ATO          |               | p  |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------|---------------|----|
|                                                         |                               | n/N (%)      |               |    |
| Redukcja MMD o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej |                               |              |               |    |
| Russo 2025                                              | Ogółem                        | 12           | 45/100 (45)   | bd |
|                                                         |                               | 24           | 53/100 (53,0) | bd |
|                                                         | Pacjenci z niepowodzeniem BTX | 24           | 8/14 (57)     | bd |
| Muñoz-Vendrell 2025                                     | 12                            | 57*/191 (30) |               | bd |
| Redukcja MMD o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej |                               |              |               |    |
| Muñoz-Vendrell 2025                                     | 12                            | 86*/191 (45) |               | bd |
| Redukcja MHD o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej |                               |              |               |    |

| Populacja  | OI [tyg.]                     | ATO         |    |
|------------|-------------------------------|-------------|----|
|            |                               | n/N (%)     | p  |
| GIANT      | Ogółem                        | 28/47 (60)  | bd |
|            | Pacjenci z niepowodzeniem BTX | 5/10 (50)   | bd |
| GIANT-2    | 21-24                         | 63/92 (68)  | bd |
| Russo 2025 | 12                            | 30/100 (30) | bd |
|            | 24                            | 38/100 (38) | bd |

a) obliczono na podstawie N i odsetków pacjentów z odpowiedzi

### 5.1.3.2. DNI W MIESIĄCU ZE STOSOWANIEM LEKÓW DORAŻNYCH

Zmianę w stosunku do wartości wyjściowych w liczbie dni stosowania leków dorażnych w miesiącu raportowano wyłącznie w badaniu Russo 2025. Terapia ATO wiązała się z istotną redukcją liczby dni stosowania leków dorażnych, zarówno po 12 tyg. (-4,7), jak i po 24 tyg. (-5,1) (Tabela 21).

Tabela 21.  
Liczba dni ze stosowaniem leków dorażnych w badaniu RWD [40]

| Populacja                                                                                     | OI [tyg.] | ATO |                                                 |              |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----|-------------------------------------------------|--------------|--------|
|                                                                                               |           | N   | Wartość po okresie obserwacji, średnia $\pm$ SD | Średnia (SD) | p      |
| Zmiana w liczbie dni stosowania leków doraźnych w miesiącu względem wartości wyjściowej [dni] |           |     |                                                 |              |        |
| Russo 2025                                                                                    | 12        | 100 | 6,6 (1,55)                                      | -4,7 (2,7)   | <0,001 |
|                                                                                               | 24        |     | 6,25 (1,8)                                      | -5,1 (2,6)   | <0,001 |

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystne dla ocenianej interwencji.

### 5.1.3.3. JAKOŚĆ ŻYCIA

Jakość życia oceniano w trzech badaniach z użyciem kwestionariusza HIT-6 (Russo 2025, GIANT, GIANT-2) oraz w dwóch badaniach z użyciem kwestionariusza MIDAS (GIANT, GIANT-2). W obu narzędziach u pacjentów z CM obserwowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę względem wartości wyjściowych po 12 i 24 tygodniach obserwacji (Tabela 22).

Tabela 22.  
Zmiana jakości życia w badaniach RWD [38–40]

| Populacja                                                       | OI<br>[tyg.] | ATO, średnia (SD) |                   |                 |                                                         | p      |
|-----------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|-----------------|---------------------------------------------------------|--------|
|                                                                 |              | N                 | Wartość wyjściowa | Wartość końcowa | Zmiana względem<br>wartości wyjściowej,<br>Średnia (SD) |        |
| Wpływ bólu głowy na życie pacjenta wg całkowitego wyniku HIT-6* |              |                   |                   |                 |                                                         |        |
| GIANT                                                           | 9-12         | 47                | 66,4 (7,0)        | 54,6 (10,2)     | -11,8 (10,3)                                            | <0,001 |
| GIANT-2                                                         | 9-12         | 92                | 68,6 (5,9)        | 59,8 (11,3)     | -8,8 (5,4)                                              | <0,001 |
|                                                                 | 21-24        |                   |                   | 54,7 (10,5)     | -13,9 (4,6)                                             | <0,001 |
| Russo 2025                                                      | 12           | 100               | 63,6 (3,35)       | 59,1 (6,6)      | -4,5 (bd)                                               | <0,001 |
|                                                                 | 24           |                   |                   | 57,4 (6,7)      | -6,2 (bd)                                               | <0,001 |

| Populacja                                         | OI<br>[tyg.] | ATO, średnia (SD) |                   |                 |                                                         | p      |
|---------------------------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|-----------------|---------------------------------------------------------|--------|
|                                                   |              | N                 | Wartość wyjściowa | Wartość końcowa | Zmiana względem<br>wartości wyjściowej,<br>Średnia (SD) |        |
| Upośledzenie funkcjonowania wg MIDAS <sup>b</sup> |              |                   |                   |                 |                                                         |        |
| GIANT                                             | 9-12         | 47                | 97,3 (78,8)       | 33,0 (34,2)     | -64,3 (65,8)                                            | <0,001 |
| GIANT-2                                           | 9-12         |                   | 103,1 (80,1)      | 57,2 (71,1)     | -45,9 (9,0)                                             | <0,001 |
|                                                   | 21-24        |                   |                   | 26,4 (37,9)     | -76,7 (42,2)                                            |        |

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystne dla ocenianej interwencji.

a) Minimalna istotna różnica wynosi -1,5 punktu [53].

b) Minimalna istotna klinicznie zmiana dla skali MIDAS jest uzależniona od wartości początkowej i wynosi  $\geq 30\%$  redukcji u pacjentów z wysokimi wartościami wyjściowymi (MIDAS >20) [54].

#### 5.1.3.4. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Bezpieczeństwo stosowania ATO w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniono we wszystkich dostępnych badaniach (GIANT, GIANT-2, Russo 2025, Muñoz-Vendrell 2025). Należy zaznaczyć, że w badaniach GIANT, GIANT-2 oraz Muñoz-Vendrell 2025 analiza prowadzona była w populacji łącznej obejmującej pacjentów z HFEM oraz CM, natomiast badanie Russo 2025 obejmowało wyłącznie pacjentów z CM.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były objawy ze strony przewodu pokarmowego, przede wszystkim zaparcia oraz nudności, a także zmęczenie. Zdarzenia niepożądane miały zazwyczaj charakter łagodny lub umiarkowany. W badaniu Russo 2025 obserwowano zmniejszanie się częstości TEAE w trakcie leczenia (63% i 53% po 12 tyg. i 24 tyg. terapii). Przerwanie leczenia z powodu TEAE odnotowano u niewielkiego odsetka pacjentów we wszystkich badaniach (Tabela 23).

Uzyskane wyniki są zgodne z danymi z badania klinicznego, co może świadczyć o powtarzalności efektu i utrzymaniu skuteczności ATO również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Tabela 23.

Zdarzenia niepożądane (TEAE) szczegółowe dla ATO - badania RWD [38–41]

| TEAE                                | ATO (n/N (%))                                       |                                                       |                                            |                                                   |                       |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------|
|                                     | GIANT (OI 12 tyg.)<br>Populacja mieszana<br>(CM/EM) | GIANT-2 (OI 24 tyg.)<br>Populacja mieszana<br>(CM/EM) | Russo 2025<br>(OI 24 tyg.)<br>Populacja CM | Muñoz-Vendrell 2025<br>Populacja mieszana (CM/EM) |                       |
|                                     |                                                     |                                                       |                                            | OI 12 tyg.                                        | OI 24 tyg.            |
| Ogółem                              | 10/183 (5,5)                                        | 26/233 (11)                                           | 53/100 (53)                                | 126/240 (52)<br>103/191 (54) <sup>a</sup>         | 30/81 (37)            |
| Ciężkie                             | -                                                   | -                                                     | 0/100 (0)                                  | -                                                 | -                     |
| Prowadzące do<br>przerwania terapii | 3/183 (2)                                           | 3/233 (1)                                             | 2/100 (2)                                  | 19/240 (8)                                        | 0/81 (0)              |
| Zaparcia i nudności                 | 2/183 (1)                                           | 3/233 (1)                                             | -                                          | -                                                 | -                     |
| Zaparcia                            | 5/183 (3)                                           | 13/233 (6)                                            | 28/100 (28)                                | 72/240 (30)                                       | 14 (17)               |
| Zmęczenie                           | -                                                   | -                                                     | 16/100 (16)                                | 14/240 (6)                                        | 3/81 (4)              |
| Nudności                            | 2/183 (1)                                           | 4/233 (2)                                             | 7/100 (7)                                  | 60/240 (25)                                       | 12 (15)               |
| Ból brzucha                         | -                                                   | -                                                     | 5/100 (5)                                  | 8/240 (3) <sup>c</sup>                            | 0/81 (0) <sup>c</sup> |
| Wypadanie włosów                    | -                                                   | -                                                     | 2/100 (2)                                  | -                                                 | -                     |
| Brak apetytu                        | -                                                   | 2/233 (1)                                             | 2/100 (2)                                  | 12/240 (5) <sup>b</sup>                           | 6/81 (7) <sup>b</sup> |

| TEAE          | ATO (n/N (%))                                       |                                                       |                                            |                                                   |            |
|---------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------|
|               | GIANT (OI 12 tyg.)<br>Populacja mieszana<br>(CM/EM) | GIANT-2 (OI 24 tyg.)<br>Populacja mieszana<br>(CM/EM) | Russo 2025<br>(OI 24 tyg.)<br>Populacja CM | Muñoz-Vendrell 2025<br>Populacja mieszana (CM/EM) |            |
|               |                                                     |                                                       |                                            | OI 12 tyg.                                        | OI 24 tyg. |
| Nadciśnienie  | 1/183 (<1)                                          | 1/233 (<1)                                            | -                                          | -                                                 | -          |
| Kolka nerkowa | -                                                   | 1/233 (<1)                                            | -                                          | -                                                 | -          |
| Bezsenność    | -                                                   | 1/233 (<1)                                            | -                                          | -                                                 | -          |
| Zawroty głowy | -                                                   | 1/233 (<1)                                            | -                                          | 7/240 (3)                                         | 1/81 (1)   |
| Senność       | -                                                   | -                                                     | -                                          | 8/240 (3)                                         | 4/81 (5)   |

a) wartość odpowiada populacji CM;  
b) zdarzenia obejmujące zarówno brak apetytu jak i utratę wagi;  
c) zdarzenia obejmujące ból nadbrzusza i niestrawność.

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

[REDACTED]

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

|            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] |            | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

|            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

|            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] |            | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

|            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] |            | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

|            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] |            | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

## 5.3. Wyniki dla porównania ATO z aktywnymi komparatorami metodą Buchera

### 5.3.1. Porównanie pośrednie ATO z EPTI w populacji 2+

W porównaniu metodą Buchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATO a EPTI w odniesieniu do średniej zmiany MMD oraz w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących redukcję MMD o  $\geq 30\%$  i  $\geq 50\%$  (Tabela 34, Tabela 35).

**Tabela 34.**  
Wyniki porównania pośredniego ATO vs. EPTI – dane ciągłe

| Populacja                                     | OI [tyg.] | Wynik porównania (MD [95% CI]) |                   |                    |
|-----------------------------------------------|-----------|--------------------------------|-------------------|--------------------|
|                                               |           | ATO vs PLC                     | EPTI vs PLC       | ATO vs EPTI        |
| Zmiana MMD względem wartości wyjściowej [dni] |           |                                |                   |                    |
| EPTI                                          | 12 tyg.   | -2,45 [-4,24; -0,67]           | -3,3 [-4,5; -2,0] | 0,85 [-1,33; 3,03] |

Szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie.

**Tabela 35.**  
Wyniki porównania pośredniego ATO vs. EPTI – dane dychotomiczne

| Populacja                                               | OI [tyg.] | Wynik porównania (OR [95% CI]) |                   |                   |
|---------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                         |           | ATO vs PLC                     | EPTI vs PLC       | ATO vs EPTI       |
| Redukcja MMD o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej |           |                                |                   |                   |
| EPTI                                                    | 12 tyg.   | 1,85 [1,04; 3,32]              | 3,64 [2,20, 6,10] | 0,51 [0,23; 1,10] |
| Redukcja MMD o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej |           |                                |                   |                   |
| EPTI                                                    | 12tyg.    | 2,37 [1,24; 4,69]              | 3,3 [1,9; 6,1]    | 0,72 [0,30; 1,74] |

Szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie.

### 5.3.2. Porównanie pośrednie ATO z komparatorami w populacji ogólnej (niezależnie od historii leczenia)

#### 5.3.2.1. JAKOŚĆ ŻYCIA

Ocenę jakości życia za pomocą kwestionariusza MSQ przeprowadzono wyłącznie w badaniach dla ATO i FRE, natomiast dla kwestionariusza HIT-6 w badaniach dla ATO, BTX, FRE i EPTI. Nie odnaleziono natomiast analogicznych danych dla ERE, dlatego porównanie pośrednie względem ERE w zakresie jakości życia nie było możliwe.

W porównaniu pośrednim metodą Buchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATO a komparatorami w odniesieniu do poprawy codziennego funkcjonowania społecznego, zawodowego oraz emocjonalnego pacjentów, mierzonych za pomocą skali MSQ v2.1, jak również w zakresie wpływu bólu głowy na życie pacjenta wg całkowitego wyniku HIT-6 (Tabela 36).

Tabela 36.  
Wyniki analizy jakości życia dla porównania ATO z komparatorami (populacja ogólna)

| Komparator                            | Wynik porównania (MD [95% CI]) |                      |                      |
|---------------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|
|                                       | ATO vs. PLC                    | Komparator vs. PLC   | ATO vs. komparator   |
| Jakość życia wg MSQ v2.1 – domena RFR |                                |                      |                      |
| FRE 225 mg Q3M                        | 6,1 [2,5; 9,8]                 | 5,18 [2,98; 7,38]    | 0,92 [-3,34; 5,18]   |
| FRE 675 mg QM                         |                                | 4,85 [2,62; 7,08]    | 1,25 [-3,03; 5,53]   |
| Jakość życia wg MSQ v2.1 – domena RFP |                                |                      |                      |
| FRE 225 mg Q3M                        | 6,9 [3,6; 10,1]                | 3,74 [1,82; 5,66]    | 3,16 [-0,62; 6,93]   |
| FRE 675 mg QM                         |                                | 3,87 [1,96; 5,78]    | 3,03 [-0,74; 6,80]   |
| Jakość życia wg MSQ v2.1 – domena EF  |                                |                      |                      |
| FRE 225 mg Q3M                        | 6,8 [3,0; 10,7]                | 4,17 [1,72; 6,62]    | 2,63 [-1,94; 7,19]   |
| FRE 675 mg QM                         |                                | 4,28 [1,83; 6,74]    | 2,52 [-2,05; 7,08]   |
| Wynik całkowity HIT-6                 |                                |                      |                      |
| BTX                                   | -2,8 [-4,1; -1,4]              | -2,40 [-3,09; -1,70] | -0,4 [-1,92; 1,12]   |
| FRE 225 mg Q3M                        |                                | -1,76 [-2,89; -0,64] | -1,04 [-2,80; 0,72]  |
| FRE 675 mg QM                         |                                | -2,09 [-3,15; -1,04] | -0,71 [-2,42; 1,003] |
| EPTI                                  |                                | -1,56 [-2,49; -0,64] | -1,24 [-2,88; 0,40]  |

Szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie.

## 6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

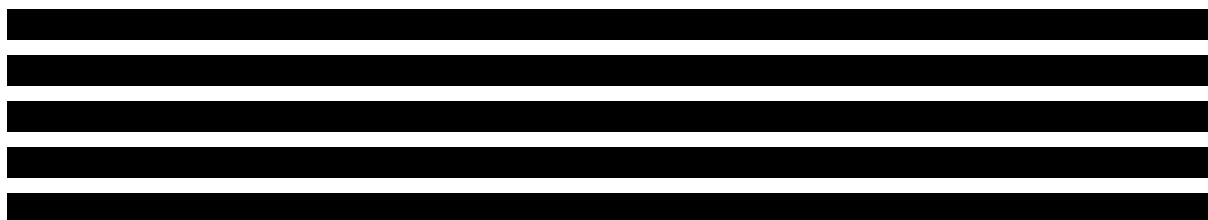
W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących stosowania ATO, jak również ocenianych komparatorów (ERE, FRE, BTX) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA);
- WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiBase).

### ATO

Na stronach internetowych URPL, EMA oraz MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa stosowania ATO. Zgodnie z informacją podaną na stronie EMA bezpieczeństwo ATO znajduje się pod dodatkowym nadzorem – produkt oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta [55]. Na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące wystąpienia objawu Raynauda, nadciśnienia oraz zapań u osób leczonych ATO, co zostało zareportowane w systemie *FDA Adverse Event Monitoring System* (FDA-AEMS; wcześniej: *FDA Adverse Event Reporting System*, FAERS). Aktualnie FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w ww. zakresie [56–58].

Uzupełnieniem powyższych danych są wyniki przeglądu systematycznego obejmującego analizy zgłoszeń zdarzeń niepożądanych z międzynarodowych baz nadzoru bezpieczeństwa (m.in. FAERS, obecna nazwa FDA AEMS, VigiBase oraz EudraVigilance). W analizach najczęściej raportowano nudności, zmęczenie oraz zawroty głowy, co pozostaje spójne z dotychczas znanym profilem bezpieczeństwa gepantów. Zdarzenia te były konsekwentnie obserwowane w różnych źródłach danych. Autorzy zwrócili również uwagę na zgłoszenia dotyczące zapań, które stanowiły jeden z bardziej wyraźnych i powtarzalnych sygnałów w obrębie grupy gepantów. Dodatkowo raportowano pojedyncze obserwacje dotyczące objawów naczyniowych, w tym zespołu Raynauda, przy czym podobne zgłoszenia identyfikowano również dla innych leków z tej klasy. Jednocześnie nie stwierdzono zgłoszeń dotyczących ciężkich zdarzeń naczyniowo-mózgowych, które były raportowane dla wybranych przeciwciał monoklonalnych, w tym ERE i galcanezumabu [59].



[REDACTED]

| [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |            |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] |            |            |            | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] |            |            |            | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] |            |            |            | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] |            |            |            | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] |            |            |            | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] |            |            |            | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] |            |            |            | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] |            |            |            | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] |            |            |            | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |            |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] |            |            |            | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] |            |            |            | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] |            |            |            | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] |            |            |            | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] |            |            |            | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] |            |            |            | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] |            |            |            | [REDACTED] |

[REDACTED]

## ERE

Na stronach internetowych URPL, EMA oraz MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa stosowania ERE. Na stronie FDA (FDA-AEMS) odnaleziono informację dotyczącą ryzyka wystąpienia lub pogorszenia już istniejącego nadciśnienia, w związku z czym zaktualizowano etykietę leku w sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, „Działania niepożądane” oraz „Informacje dla pacjenta” [61]. W sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności” dodano również informację odnośnie ryzyka wystąpienia zapań z poważnymi komplikacjami [62]. Informacja odnośnie zapań pojawia się ponownie w raporcie z 2024 roku z adnotacją, że FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w ww. zakresie [57]. Ocena FDA trwa również w sprawie wystąpienia objawu Raynauda [56]. Ponadto, zaktualizowano etykietę leku Aimovig® w sekcji „Przeciwwskazania” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności” – dodano informację o możliwości wystąpienia reakcji nadwrażliwości [63].

Dane z przeglądu systematycznego obejmującego analizę danych postmarketingowych z międzynarodowych baz nadzoru bezpieczeństwa (m.in. FAERS, obecna nazwa FDA AEMS, VigiBase, EudraVigilance) potwierdzają, że dominującym sygnałem dla ERE są zaparcia, wykazujące najwyższą częstość raportowania w klasie. Istotne sygnały dotyczą również nadciśnienia tętniczego, objawu Raynauda oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia. W obszarze poważnych powikłań zidentyfikowano ryzyko naczyniowe, w tym zespół odwracalnego skurczu naczyń mózgowych (ang. *reversible cerebral vasoconstriction syndrome*, RCVS), rozwarstwienie tętnic szyjnych/mózgowych, a także zawał mięśnia sercowego i zatorowość płucną. Odnotowano również sygnały dotyczące łysienia, szumów usznych, wzrostu masy ciała, kołatania serca oraz zmęczenia. W kwestii bezpieczeństwa w ciąży nowsze dane nie potwierdzają indywidualnego sygnału dla poronień samoistnych w porównaniu do terapii tryptanami [59].

## FRE

Na stronach internetowych URPL, EMA oraz MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa stosowania FRE. Na stronie FDA odnaleziono informację dotyczącą wystąpienia objawu Raynauda, nadciśnienia i zapań u osób leczonych FRE (FDA-AEMS). FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w ww. zakresie [56–58]. Ponadto zaktualizowano etykietę leku Ajovy® w sekcji „Przeciwwskazania”, „Ostrzeżenia i środki ostrożności” oraz „Informacje dla pacjenta” – dodano informację o możliwości wystąpienia reakcji anafilaktycznej [64]. W sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności” dodano również informację odnośnie ryzyka wystąpienia zapań z poważnymi komplikacjami [62].

Analiza danych post-marketingowych przeprowadzona w przeglądzie systematycznym Giacon 2026 wskazuje na szczególnie silny sygnał dotyczący reakcji w miejscu wstrzyknięcia, zwłaszcza obrzęku. Chociaż terapia FRE wykazuje sygnał dla zapań, jego nasilenie jest niższe niż dla ERE. Podobnie jak w przypadku całej klasy leków podawanych podskórnie, zidentyfikowano bardzo wyraźny i spójny sygnał dla objawu Raynauda. W obszarze poważnych zdarzeń naczyniowych odnotowano sygnały dotyczące nadciśnienia tętniczego, kołatania serca oraz zakrzepicy żył głębokich. W zakresie

bezpieczeństwa naczyniowo-mózgowego dane wskazują na podwyższone ryzyko incydentów naczyniowo-mózgowych (udarów) oraz rozwarstwienia tętnic szyjnych i mózgowych (jako efekt klasy). Dodatkowo zidentyfikowano istotne sygnały dla łysienia, szumów usznych, wyraźnego wzrostu masy ciała oraz zmęczenia [59].

## EPTI

Na stronach internetowych URPL, EMA oraz MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa stosowania EPTI. Na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące wystąpienia objawu Raynauda, nadciśnienia oraz zapań u osób leczonych EPTI, co zostało zareportowane w systemie FDA-AEMS. Aktualnie FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w ww. zakresie [56–58]. Na stronie FDA znaleziono również informację o zaktualizowaniu etykiety leku Vyepti® w sekcji „Przeciwwskazania”, „Ostrzeżenia i środki ostrożności” oraz „Informacje dla pacjenta” – dodano informację o możliwości wystąpienia reakcji anafilaktycznej [64]. Ponadto zaktualizowano etykietę leku w sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, „Działania niepożądane” oraz „Informacje dla pacjenta” w związku z ryzykiem wystąpienia lub pogorszenia już istniejącego nadciśnienia [65].

Analiza danych post-marketingowych przeprowadzona w przeglądzie systematycznym Giacon 2026 wskazuje na specyficzny profil bezpieczeństwa eptinezumabu, wynikający z dożyłnej drogi podania. Zidentyfikowano istotny sygnał dla reakcji związanych z infuzją (IRR), natomiast w przeciwieństwie do leków podawanych podskórnie, nie stwierdzono sygnału dla objawu Raynauda. W obszarze zdarzeń naczyniowych odnotowano sygnały dotyczące nadciśnienia tętniczego oraz kołatania serca. W zakresie rzadkich i poważnych zdarzeń neurologicznych zidentyfikowano specyficzny dla tego leku sygnał zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Dane potwierdzają również sygnały dla zmęczenia, łysienia oraz zapań, choć w przypadku tych ostatnich nasilenie jest niższe niż u antagonistów receptora. W kwestii bezpieczeństwa w ciąży, najnowsze dane z bazy EudraVigilance sugerują istnienie indywidualnego sygnału dla poronień samoistnych, co odróżnia go od niektórych leków z tej klasy i wymaga szczególnego nadzoru [59].

## BTX

Na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa stosowania BTX.

## FDA-AEMS

W systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA – AEMS odnotowano zróżnicowaną liczbę zgłoszeń dla analizowanych terapii. Całkowita liczba przypadków AE dla ATO wyniosła 5533 w latach 2017-2026, dla EPTI – 9381 (2020-2026), FRE – 10 345 (2018-2026), ERE – 53 118 (2018-2026), a dla BTX – 31 661 (1992-2026). Wśród zgłoszeń odnotowano również zdarzenia ciężkie (SAE) oraz zgony, przy czym ich liczba była zróżnicowana pomiędzy analizowanymi terapiami.

Należy podkreślić, że dane te mają charakter zgłoszeń spontanicznych i nie pozwalają na określenie częstości występowania zdarzeń ani bezpośrednią ocenę ryzyka, m.in. ze względu na brak danych o liczbie pacjentów ekspozowanych oraz możliwość występowania stroniczości zgłoszeń.

**Tabela 38.**  
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez FDA-AEMS (stan na 31.08.2026) [66]

| Zdarzenia niepożądane | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych   |      |        |        |        |
|-----------------------|------------------------------------------|------|--------|--------|--------|
|                       | ATO                                      | EPTI | ERE    | FRE    | BTX    |
|                       | Data pierwszego zgłoszenia [rok]<br>2017 | 2020 | 2018   | 2018   | 1992   |
| AE ogółem             | 5533                                     | 9381 | 53 118 | 10 345 | 31 661 |
| SAE                   | 1995                                     | 2360 | 10 935 | 3407   | 11 204 |
| Zgon                  | 70                                       | 60   | 2671   | 100    | 2015   |

Słowa kluczowe zastosowane w wyszukiwaniu zdarzeń niepożądanych w bazie AEMS: ATO – atogepant; BTX – Botox; EPTI – eptinezumab i eptinezumab-jjmr; ERE – erenumab i erenumab-aooe; FRE – fremanezumab i fremanezumab-vfrm;

## VIGIBASE

Dodatkowo w tabeli poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium ok. 150 państw członkowskich. Dla terapii ATO odnaleziono 8806 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W przypadku EPTI odnotowano 10 330 rekordów, ERE – 59 136, FRE – 17 484, a BTX – 100 129 rekordy dotyczące zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowano zdarzenia w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (dotyczy BTX, ERE i FRE), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (dotyczy ATO i EPTI), zaburzenia układu oddechowego (dotyczy EPTI), a także zaburzenia układu nerwowego (Tabela 39).

**Tabela 39.**  
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 31.08.2026) [67]

| Zdarzenia niepożądane                       | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych   |      |        |      |        |
|---------------------------------------------|------------------------------------------|------|--------|------|--------|
|                                             | ATO                                      | EPTI | ERE    | FRE  | BTX    |
|                                             | Data pierwszego zgłoszenia [rok]<br>2021 | 2020 | 2010   | 2018 | 1991   |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego          | 25                                       | 47   | 162    | 87   | 325    |
| Zaburzenia serca                            | 243                                      | 207  | 933    | 465  | 1089   |
| Zaburzenia wrodzone, rodzinne, genetyczne   | 14                                       | 8    | 76     | 20   | 113    |
| Zaburzenia słuchu i błędnika                | 184                                      | 136  | 791    | 290  | 1091   |
| Zaburzenia endokrynologiczne                | 27                                       | 21   | 102    | 48   | 103    |
| Zaburzenia wzroku/oka                       | 270                                      | 266  | 1145   | 462  | 10 512 |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe               | 2419                                     | 1350 | 8336   | 2224 | 6323   |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 3698                                     | 5145 | 25 022 | 9365 | 67 295 |

| Zdarzenia niepożądane                                                | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych   |      |        |      |        |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------|--------|------|--------|
|                                                                      | ATO                                      | EPTi | ERE    | FRE  | BTX    |
|                                                                      | Data pierwszego zgłoszenia [rok]<br>2021 | 2020 | 2010   | 2018 | 1991   |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                                 | 44                                       | 30   | 150    | 26   | 158    |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   | 113                                      | 451  | 872    | 525  | 1676   |
| Infekcje i infestacje                                                | 285                                      | 686  | 1699   | 756  | 3479   |
| Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne                            | 770                                      | 954  | 25 150 | 4464 | 30 616 |
| Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych                         | 570                                      | 438  | 2245   | 1003 | 1822   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | 509                                      | 121  | 747    | 244  | 732    |
| Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej                    | 394                                      | 490  | 3616   | 1376 | 6863   |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 119                                      | 75   | 299    | 97   | 529    |
| Zaburzenia układu nerwowego                                          | 2826                                     | 3278 | 12 222 | 4079 | 15 268 |
| Ciąża, poród i warunki okołoporodowe                                 | 27                                       | 52   | 197    | 86   | 456    |
| Problemy z produktem                                                 | 32                                       | 13   | 2953   | 2253 | 1867   |
| Zaburzenia psychiczne                                                | 803                                      | 439  | 3008   | 1309 | 2665   |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                                    | 90                                       | 78   | 278    | 85   | 1247   |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                               | 154                                      | 66   | 616    | 298  | 222    |
| Zaburzenia układu oddechowego                                        | 246                                      | 1325 | 1474   | 644  | 3879   |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                                 | 638                                      | 1012 | 4569   | 2573 | 7491   |
| Okoliczności społeczne                                               | 96                                       | 42   | 251    | 318  | 735    |
| Procedury chirurgiczne i medyczne                                    | 497                                      | 275  | 830    | 220  | 1312   |
| Zaburzenia naczyniowe                                                | 277                                      | 422  | 1376   | 591  | 1219   |

\*Dane raportowane ze względu na substancję czynną, brak rozdzielenia na poszczególne leki.

## 7. Wyniki opracowań wtórnych

W analizie uwzględniono 10 przeglądów systematycznych. Przeglądy te zgodnie wskazują, że ATO stanowi skuteczną opcję profilaktycznego leczenia migreny przewlekłej, charakteryzującą się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Podsumowanie kluczowych wyników oraz charakterystyki przeglądów przedstawiono poniżej (Tabela 40).

Ocena jakości przeglądów systematycznych, przeprowadzona przy użyciu narzędzia AMSTAR II, została zaprezentowana w Aneksie (Aneks E.3)

Tabela 40.  
Charakterystyka i wyniki opracowań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej

| Akronim badania        | Metodyka i cel przeglądu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Oceniane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                | Najważniejsze wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Christofilos 2025 [42] | <p><b>Cel przeglądu:</b> Ocena stosunku korzyści do ryzyka gepantów, przeciwciał anty-CGRP oraz innych leków profilaktycznych</p> <p><b>Populacja docelowa:</b> dorośli pacjenci z EM lub CM</p> <p><b>Przeszukane źródła informacji:</b> PubMed, ClinicalTrials</p> <p><b>Data przeszukania:</b> 31.12.2024 r.</p> <p><b>Rodzaj analizy:</b> jakościowa</p> <p><b>Liczba włączonych badań:</b> 27 (w tym 1 dla ATO 60 mg* w CM)</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atogepant (ATO)</li> <li>• Rimegepant</li> <li>• Eptinezumab (EPTI)</li> <li>• Erenumab (ERE)</li> <li>• Fremanezumab (FRE)</li> <li>• Galcanezumab</li> <li>• Propranolol</li> <li>• Topiramet</li> <li>• Toksyna botulinowa A</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATO 60 mg wykazał umiarkowaną skuteczność w redukcji liczby dni z migreną (NNT=11), porównywalną z EPTI i galcanezumabem, lecz mniej korzystną niż FRE.</li> <li>• Wskaźnik LHH-AE (Likelihood of Being Helped or Harmed dla działań niepożądanych) wyniósł 0,6, co wskazuje na relatywnie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych względem uzyskania odpowiedzi klinicznej, jednak większość AEs miała charakter łagodny, a odsetek przerwań leczenia był niski (LHH dla przerwania terapii: 90,8);</li> <li>• W zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych profil bezpieczeństwa był korzystny (LHH-SAE=6).</li> <li>• Autorzy wskazują, że ATO może stanowić alternatywę terapeutyczną wobec tradycyjnych leków profilaktycznych, jednak przeciwciała monoklonalne przeciw CGRP wykazują bardziej korzystny bilans korzyści do ryzyka.</li> </ul>                                                                                                                                                                                |
| Ladhwani 2025 [43]     | <p><b>Cel przeglądu:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii ATO w różnych dawkach w leczeniu migreny</p> <p><b>Populacja docelowa:</b> dorośli pacjenci z EM lub CM</p> <p><b>Przeszukane źródła informacji:</b> PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane CENTRAL</p> <p><b>Data przeszukania:</b> 24.03.2025 r.</p> <p><b>Rodzaj analizy:</b> ilościowa (meta-analiza)</p> <p><b>Liczba włączonych badań:</b> 6 (1 dla ATO 60 mg w CM)</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atogepant (ATO)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATO jest wysoce skutecznym antagonistą CGRP stosowanym w profilaktyce migreny.</li> <li>• W profilaktyce CM, ATO istotnie statystycznie zmniejszał liczbę MMD i MHD (MD= -2,08 [-2,72; -1,44]). Ponadto istotnie statystycznie odsetek pacjentów osiągnął <math>\geq 50\%</math> redukcję MMD w porównaniu z PLC (MD= 1,61 [1,42; 1,83] oraz redukcję liczby dni ze stosowaniem leczenia doraźnego (MD= -2,39 [-2,97; -1,80]).</li> <li>• Pacjenci z CM stosujący ATO doświadczyli również znacznej poprawy jakości życia ocenianego za pomocą kwestionariusza MSQ (MD= 6,98 [4,75; 9,21] oraz AIM-D (MD= -4,09 [-5,21; -2,96]).</li> <li>• Pacjenci stosujący ATO częściej niż pacjenci otrzymujący PLC zgłaszali działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (TEAE), w tym m.in. zaparcia, zakażenia górnych dróg oddechowych, nudności, zapalenie nosogardła, zmęczenie i zmniejszenie apetytu. Nie zaobserwowano jednak istotnych statystycznie różnic w występowaniu ciężkich TEAE w porównaniu do PLC.</li> </ul> |
| Medrea 2025 [44]       | <p><b>Cel przeglądu:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w prewencji migreny</p> <p><b>Populacja docelowa:</b> dorośli pacjenci, którzy spełnili kryteria EM lub CM wg IHS</p> <p><b>Przeszukane źródła informacji:</b> Medline, Embase, Cochrane Central, szara literatura</p> <p><b>Data przeszukania:</b> bd</p> <p><b>Rodzaj analizy:</b> ilościowa (meta-analiza)</p> <p><b>Liczba włączonych badań:</b> 61 (1 dla ATO w CM)</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki klasyczne</li> <li>• Toksyna botulinowa A</li> <li>• Gepanty (rimegepant, atogepant)</li> <li>• Przeciwciała monoklonalne (eptinezumab (EPTI), fremanezumab (FRE), galcanezumab, erenumab (ERE))</li> </ul>                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeciwciała anty-CGRP stanowią nowe opcje leczenia migreny epizodycznej i przewlekłej, z silnymi dowodami na skuteczność w szerokiej populacji pacjentów, często również jako leczenie pierwszego wyboru.</li> <li>• Z uwagi na wysokie obciążenie chorobą oraz wysoką skuteczność, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa, zaleca się rozważenie toksyny botulinowej A i leków anty-CGRP (przeciwciała monoklonalne lub gepanty – w tym ATO) jako leczenia pierwszego wyboru w migrenie przewlekłej;</li> <li>• ATO jest zalecany w terapii migreny epizodycznej (umiarkowana rekomendacja) oraz migreny przewlekłej (silna rekomendacja).</li> <li>• Terapię ATO należy stosować z rozważą u pacjentów z silnymi zaparciami.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Akronim badania   | Metodyka i cel przeglądu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Oceniane interwencje                                                | Najważniejsze wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Shaukat 2025 [45] | <p><b>Cel przeglądu:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ATO w profilaktyce migreny</p> <p><b>Populacja docelowa:</b> dorośli pacjenci z EM lub CM</p> <p><b>Przeszukane źródła informacji:</b> Cochrane Library, PubMed/MEDLINE, Google Scholar, referencje włączonych badań i wcześniejszych metaanaliz</p> <p><b>Data przeszukania:</b> lipiec 2024 r.</p> <p><b>Rodzaj analizy:</b> ilościowa (meta-analiza)</p> <p><b>Liczba włączonych badań:</b> 6 (1 dla ATO 60 mg w CM)</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atogepant (ATO)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATO jest skuteczną i bezpieczną opcją profilaktyki migreny, wykazującą istotną redukcję liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych już w pierwszych czterech tygodniach leczenia.</li> <li>• Analiza wykazała, że ATO wykazuje wyższą korzyść względem placebo w zakresie redukcji MMD (SMD= -0,39 [-0,45; 0,33]; <math>p &lt; 0,00001</math>); MHD, dni stosowania leków przeciwbólowych oraz zwiększenie odsetka pacjentów osiągających <math>\geq 50\%</math> redukcję MMD;</li> <li>• Choć obserwowano zdarzenia niepożądane, takie jak zaparcia, nudności czy zapalenie nosogardzieli, wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.</li> <li>• Zalecane są dalsze badania w celu oceny długoterminowej skuteczności, bezpieczeństwa oraz opłacalności stosowania ATO w porównaniu z innymi lekami profilaktycznymi.</li> </ul> |
| Hou 2024 [46]     | <p><b>Cel przeglądu:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii ATO w różnych dawkach w leczeniu migreny</p> <p><b>Populacja docelowa:</b> dorośli pacjenci z migreną z aurą lub bez</p> <p><b>Przeszukane źródła informacji:</b> Cochrane Library, Embase, Pubmed, ClinicalTrials.gov</p> <p><b>Data przeszukania:</b> 01.02.2024 r.</p> <p><b>Rodzaj analizy:</b> ilościowa (meta-analiza)</p> <p><b>Liczba włączonych badań:</b> 4 (1 dla ATO 60 mg w CM)</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atogepant (ATO)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyniki analizy wskazują, że ATO jest skuteczny i dobrze tolerowany w profilaktyce migreny, a jego efekt nie zależy od stosowanej dawki. Zauważalna redukcja średniej liczby dni migreny (MMD) względem wartości wyjściowej występowała już w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia;</li> <li>• Wykazano istotną statystycznie przewagę ATO względem placebo w zakresie redukcji MMD (SMD=-0,40 [-0,46; -0,34]), bólu głowy (SMD=-0,39 [-0,46; -0,33], liczby dni stosowania leków doraźnych (SMD= -0,45 [-0,51; -0,39]) oraz odsetka pacjentów osiągających <math>\geq 50\%</math> redukcję dni migrenowych (RR =1,66 [1,46; 1,89]).</li> <li>• Stosowanie ATO wiązało się z podwyższonym ryzykiem występowania nudności, zaparć, infekcji górnych dróg oddechowych oraz dróg moczowych, a także zmęczenia.</li> </ul>                                |
| Lopes 2024 [47]   | <p><b>Cel przeglądu:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii atogepantem w terapii migreny</p> <p><b>Populacja docelowa:</b> dorośli pacjenci z EM i CM, bez żadnych wcześniejszych poważnych chorób neurologicznych</p> <p><b>Przeszukane źródła informacji:</b> PubMed, Cochrane Library, Embase</p> <p><b>Data przeszukania:</b> sierpień 2023 r.</p> <p><b>Rodzaj analizy:</b> ilościowa (meta-analiza)</p> <p><b>Liczba włączonych badań:</b> 4 (1 dla ATO 60 mg w CM)</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> niska</p>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atogepant (ATO)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATO istotnie zmniejsza liczbę dni z migreną (WMD= -1,27 [-1,71; -0,83]; <math>p &lt; 0,01</math>), dni z bólem głowy (WMD=-1,53 [-1,90; -1,15] <math>p &lt; 0,01</math>) oraz dni wymagających stosowania leków doraźnych (WMD= -1,49 [-1,96; -1,02]; <math>p &lt; 0,01</math>) w porównaniu z placebo.</li> <li>• Terapia wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem nudności i zaparć, bez różnic w zakresie poważnych działań niepożądanych czy przerw leczenia.</li> <li>• Nie odnotowano żadnych SAE dla ATO.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Akronim badania    | Metodyka i cel przeglądu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Oceniane interwencje                                                                                                                                                                  | Najważniejsze wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Oliveira 2024 [48] | <p><b>Cel przeglądu:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa oraz innych wybranych przy stosowaniu antagonistów CGRP w terapii migreny przewlekłej</p> <p><b>Populacja docelowa:</b> dorośli pacjenci z CM</p> <p><b>Przeszukane źródła informacji:</b> Medline/PubMed, Embase</p> <p><b>Data przeszukania:</b> 30.06.2023 r.</p> <p><b>Rodzaj analizy:</b> jakościowa</p> <p><b>Liczba włączonych badań:</b> 19 (1 dla ATO)</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atogepant (ATO),</li> <li>• Eptinezumab (EPTI),</li> <li>• Fremanezumab (FRE),</li> <li>• Galcanezumab,</li> <li>• Erenumab (ERE)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATO istotnie zmniejszał liczbę dni z migreną w porównaniu do placebo oraz prowadził do istotnej poprawy we wszystkich drugorzędowych punktach końcowych, wykazując przy tym korzystny profil bezpieczeństwa.</li> <li>• Przeciwciała anty-CGRP są skuteczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną, szczególnie w migrenie przewlekłej.</li> <li>• Silne dowody z badań RCT i danych rzeczywistych potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo leków celujących w CGRP w leczeniu migreny przewlekłej.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Raja 2024 [49]     | <p><b>Cel przeglądu:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atogepantu w terapii migreny</p> <p><b>Populacja docelowa:</b> dorośli pacjenci z EM lub CM</p> <p><b>Przeszukane źródła informacji:</b> Cochrane Library, PubMed, Science Direct, ClinicalTrials.gov</p> <p><b>Data przeszukania:</b> 21.06.2024 r.</p> <p><b>Rodzaj analizy:</b> ilościowa (meta-analiza)</p> <p><b>Liczba włączonych badań:</b> 4 (1 dla ATO 60 mg w CM)</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atogepant (ATO)</li> </ul>                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATO jest efektywną opcją terapeutyczną w prewencji zarówno migreny epizodycznej, jak i przewlekłej.</li> <li>• Terapia ATO w dawkach 10–60 mg istotnie redukuje liczbę dni z migreną w ciągu 12 tygodni oraz poprawia wyniki drugorzędowe (m.in. redukcja dni z bólem głowy, stosowania leków doraźnych, poprawa jakości życia) w porównaniu z placebo.</li> <li>• Analiza podkreśla znaczenie spersonalizowanego leczenia w celu zrównoważenia skuteczności i występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak zaparcia czy nudności.</li> <li>• Wyższe dawki wiążą się z większą skutecznością, ale także częstszymi zdarzeniami niepożądanymi, co wskazuje na konieczność optymalizacji dawkowania w celu zachowania równowagi między skutecznością a bezpieczeństwem.</li> </ul> |
| Argyriou 2022 [50] | <p><b>Cel przeglądu:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa anty-CGRP (gepantów) w leczeniu migreny przewlekłej lub epizodycznej</p> <p><b>Populacja docelowa:</b> dorośli pacjenci z EM lub CM</p> <p><b>Przeszukane źródła informacji:</b> PubMed/MEDLINE, Web of Science, Cochrane Central, rejestry badań klinicznych</p> <p><b>Data przeszukania:</b> 14.01.2022 r.</p> <p><b>Rodzaj analizy:</b> jakościowa</p> <p><b>Liczba włączonych badań:</b> 27 (w tym 3 dla ATO)</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gepanty (w tym atogepant)</li> </ul>                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doustne gepanty (telcagepant, rimegepant, ATO, ubrogepant) są skuteczne w profilaktyce i leczeniu napadów migrenowych, przewyższając placebo.</li> <li>• Rimegepant i ubrogepant mają korzystny profil bezpieczeństwa; telcagepant i ATO mogą wiązać się z rzadkimi zdarzeniami niepożądanymi.</li> <li>• Doustna droga podania może zwiększać akceptację pacjentów w porównaniu do toksyny botulinowej i przeciwciał anty-CGRP.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Akronim badania   | Metodyka i cel przeglądu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Oceniane interwencje                                                                                              | Najważniejsze wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Scuteri 2022 [51] | <p><b>Cel przeglądu:</b> Ocena terapii anty-CGRP (gepantów) w leczeniu migreny</p> <p><b>Populacja docelowa:</b> dorośli pacjenci z migreną</p> <p><b>Przeszukane źródła informacji:</b> Pubmed</p> <p><b>Data przeszukania:</b> 18.11.2021 r.</p> <p><b>Rodzaj analizy:</b> jakościowa</p> <p><b>Liczba włączonych badań:</b> bd</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gepanty (atogepant (ATO), ubrogepant, rimegepant, vazegepant)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATO jest pierwszym doustnym gepantem w profilaktyce migreny</li> <li>• Terapia ATO jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją doustnej profilaktyki migreny, ze stosunkowo niewielkim ryzykiem poważnych zdarzeń niepożądanych oraz odwracalnymi zaburzeniami wątroby.</li> <li>• Cechuje się łatwym schematem dawkowania, przy konieczności uwzględnienia potencjalnych interakcji lekowych.</li> <li>• Sukces terapii ukierunkowanych na CGRP pokazuje potencjał rozwijania leków modulujących kluczowe szlaki sygnalizacji w ośrodkowym układzie nerwowym.</li> <li>• Obecnie brak jest danych z rzeczywistej praktyki;</li> <li>• Konieczne są badania długoterminowe w populacjach szczególnych (choroby sercowo-naczyniowe, osoby starsze, ciąża, MOH)</li> </ul> |

a) Autorzy przeglądu mylnie określili dawkę ATO w CM, opisując ją jako 60 mg podawane dwa razy dziennie.

## 8. Wnioski końcowe

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że stosowanie ATO w porównaniu do PLC prowadzi do istotnej statystycznie i klinicznie redukcji liczby dni z bólem głowy (MHD), dni z migreną (MMD) oraz liczby dni stosowania leczenia doraźnego. Efekty te obserwowano zarówno w populacji ogólnej (niezależnie od historii leczenia), jak i w populacji pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch terapii profilaktycznych (populacja 2+), co potwierdza skuteczność ATO w grupie o wysokim niezaspokojeniu potrzeb terapeutycznych.

Uzyskane wyniki przekładają się na poprawę jakości życia pacjentów, w tym ich funkcjonowania społecznego, zawodowego i emocjonalnego, oraz wskazują na lepszą kontrolę choroby i ograniczenie ryzyka nadużywania leków doraźnych. Poprawa jakości życia obserwowana względem przyjmowanego wyłącznie leczenia doraźnego osiąga poziom istotności klinicznej.

Profil bezpieczeństwa ATO należy uznać za korzystny. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były nudności i zaparcia, natomiast nie wykazano istotnych różnic względem PLC w zakresie SAE, zdarzeń związanych z leczeniem ani zdarzeń prowadzących do przerwania terapii.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednich porównujących ATO z aktywnymi komparatorami, jednak wyniki porównań pośrednich wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo ATO względem toksyny botulinowej typu A (BTX) w populacji 2+ oraz przeciwciał monoklonalnych anti-CGRP (FRE, ERE) w populacji 3+.

W analizie uzupełniającej porównanie z EPTI (dostępne wyłącznie dla populacji 2+) również nie wykazało istotnych różnic w skuteczności, przy czym stosowanie EPTI wiązało się z niższym ryzykiem zdarzeń niepożądanych ogółem.

Dodatkowo, wyniki przeglądów systematycznych wskazują, że doustna droga podania może zwiększać akceptację leczenia przez pacjentów w porównaniu z terapiami podawanymi pozajelitowo, takimi jak toksyna botulinowa czy przeciwciała anti-CGRP [50].

Podsumowując, ATO stanowi skuteczną i dobrze tolerowaną opcję profilaktyczną u pacjentów z migreną przewlekłą po niepowodzeniu wcześniejszych terapii, oferując efekty kliniczne porównywalne do aktualnie dostępnych terapii w postaci iniekcji, przy jednoczesnym potencjale zwiększenia akceptacji leczenia wynikającym z doustnej drogi podania.

Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 41).

Tabela 41.  
Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej

| Punkt końcowy                                                                           | Populacja 2+   |            | Populacja 3+ |                |                |            |                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------|--------------|----------------|----------------|------------|-----------------|
|                                                                                         | ATO vs PLC     | ATO vs BTX | ATO vs PLC   | ATO vs FRE 225 | ATO vs FRE 675 | ATO vs ERE | ATO vs EPTI     |
| <b>Skuteczność</b>                                                                      |                |            |              |                |                |            |                 |
| Zmiana MMD względem wartości wyjściowej [dni]                                           | ↓              | NS         | NS           | NS             | NS             | NS         | NS <sup>b</sup> |
| Redukcja MMD o ≥50% względem wartości wyjściowej                                        | ↑              | x          | NS           | NS             | NS             | NS         | NS <sup>b</sup> |
| Zmiana w liczbie dni stosowania leków doraźnych w miesiącu względem wartości wyjściowej | ↓              | NS         | ↓            | NS             | NS             | NS         | NS <sup>a</sup> |
| <b>Jakość życia<sup>a</sup></b>                                                         |                |            |              |                |                |            |                 |
| Jakość życia wg MSQ v2.1                                                                | RFR            | ↑          | x            | x              | NS             | NS         | x               |
|                                                                                         | RFP            | ↑          | x            | x              | NS             | NS         | x               |
|                                                                                         | EF             | ↑          | x            | x              | NS             | NS         | x               |
| Wynik całkowity HIT-6                                                                   | ↓              | NS         | x            | NS             | NS             | x          | NS              |
| <b>Bezpieczeństwo<sup>a</sup></b>                                                       |                |            |              |                |                |            |                 |
| TEAE ogółem                                                                             | ↑ <sup>a</sup> | NS         |              | NS             | NS             | NS         | ↑               |

x – brak danych; NS – nie istotne; kolorem czerwonym oznaczono wyniki na korzyść komparatora

a) Wyniki dotyczą populacji ogólnej (niezależnej od historii leczenia)

b) Wyniki w populacji ogólnej (niezależnie od historii leczenia) i populacji 2+

## 9. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować z uwzględnieniem poniższych ograniczeń:

### 1. Brak badań bezpośrednich

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ATO z komparatorami. Dostępne są natomiast wysokiej jakości badania randomizowane kontrolowane PLC, stanowiące podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa wszystkich analizowanych technologii. Badania te charakteryzują się spójnym schematem projektowym, zbliżonymi populacjami oraz jednolitymi punktami końcowymi (m.in. MMD, MHD), co umożliwia przeprowadzenie wiarygodnych porównań pośrednich. W związku z tym zastosowana analiza NMA (oraz uzupełniająco analiza Buchera) oparta jest na solidnych przesłankach metodologicznych i spełnia wymagania wytycznych AOTMiT.

### 2. Różnice między populacją z badań a populacją wnioskowaną

Badania kliniczne obejmowały szerszą populację niż wnioskowana (tj. niezależnie od liczby przyjmowanych wcześniejszych terapii profilaktycznych).

[Redacted text block]

### 4. Ograniczenia danych dla EPTI

Dostępne dane dla EPTI nie pozwalają na wyodrębnienie wyników dla populacji odpowiadającej populacji wnioskowanej dla ATO, w szczególności dla pacjentów z CM po niepowodzeniu leczenia toksyną botulinową (BTX), stanowiącego dodatkowe kryterium stosowania EPTI w ramach programu lekowego. W związku z tym przeprowadzenie porównania ATO z EPTI w populacji odpowiadającej w pełni warunkom stosowania obu technologii nie jest możliwe na podstawie dostępnych danych. W celu przeprowadzenia porównania wykorzystano zatem najlepsze dostępne dane dla EPTI, uwzględniając różny stopień zgodności poszczególnych źródeł z populacją wnioskowaną.

[Redacted text block]

W analizie uzupełniającej (porównanie metodą Buchera) wykorzystano natomiast dane z badania DELIVER dla pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch terapii profilaktycznych (2+), obejmujących również pacjentów z CM. Populacja ta stanowi bliższe przybliżenie populacji wnioskowanej dla ATO niż populacja ogólna wykorzystana w NMA, jednak nie uwzględnia dodatkowego kryterium niepowodzenia BTX wymaganego przy stosowaniu EPTI w ramach programu lekowego.

Wykorzystanie danych z populacji 2+ znajduje dodatkowe uzasadnienie w podejściu zastosowanym we wcześniejszej ocenie EPTI przez AOTMiT, w ramach której, na prośbę Agencji, przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem danych z badania DELIVER, uznając tę populację za odpowiednią do wnioskowania w analizowanym wskazaniu. Zastosowanie danych z tej samej populacji pozwala zachować spójność z wcześniejszą oceną technologii stosowanej w tym samym obszarze klinicznym.

Pomimo wskazanych ograniczeń, uzyskane wyniki są zgodne z obserwacjami dla pozostałych przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP. W ocenach AOTMiT nie wykazano istotnych różnic pomiędzy EPT1 a innymi cząsteczkami z tej klasy, co uzasadnia traktowanie tych terapii jako klinicznie porównywalnych i wspiera wiarygodność przeprowadzonych porównań [68].

A horizontal bar chart consisting of 12 black bars of varying lengths. The bars are arranged in a single column. The lengths of the bars vary significantly, with the longest bars appearing in the middle of the sequence and the shortest bars at the top and bottom. The bars are solid black and have no labels or titles.

## 7. Krótki horyzont czasowy badań RCT

Badania RCT dla ATO prowadzono w horyzoncie 12 tygodni, co jest standardowym okresem oceny skuteczności w badaniach nad leczeniem profilaktycznym migreny.

Jednocześnie dostępne są dane z dłuższego okresu obserwacji (do 52 tygodni), które potwierdzają utrzymywanie się efektu terapeutycznego przy kontynuacji leczenia, bez istotnego pogorszenia skuteczności ani nowych sygnałów bezpieczeństwa.

Wyniki te wskazują na trwałość efektu leczenia ATO w warunkach długoterminowego stosowania.

## 10. Dyskusja

Migrena przewlekła stanowi istotne wyzwanie kliniczne i systemowe, pomimo relatywnie niskiej chorobowości w populacji ogólnej (0,9–2,2%) [69, 70]. Obciążenie chorobą jest jednak nieproporcjonalnie wysokie – zarówno z perspektywy pacjenta (istotne pogorszenie jakości życia, ograniczenie funkcjonowania zawodowego i społecznego), jak i systemu ochrony zdrowia (koszty pośrednie oraz konsekwencje nieoptymalnego leczenia). W polskich realiach problem ten jest dodatkowo nasilony przez niedostateczne rozpoznanie i ograniczony dostęp do leczenia specjalistycznego, co skutkuje utrwalaniem nieprawidłowych schematów terapeutycznych, w tym nadużywania leków doraźnych i rozwoju polekowych bólów głowy.

Aktualna praktyka kliniczna opiera się w pierwszej kolejności na stosowaniu klasycznych terapii doustnych (topiramatu, kwasu walproinowego, amitryptylina), które – pomimo niskiego kosztu – cechują się ograniczoną skutecznością oraz niekorzystnym profilem tolerancji. W konsekwencji znaczna część pacjentów nie osiąga satysfakcjonującej kontroli choroby lub przerywa leczenie. W tej grupie istnieje wyraźna, niezaspokojona potrzeba kliniczna, szczególnie wśród pacjentów, którzy nie kwalifikują się do programu lekowego lub nie decydują się na udział w leczeniu iniekcyjnym. Należy przy tym podkreślić, że w praktyce klinicznej część pacjentów – pomimo dostępności programu lekowego – nie kwalifikuje się do niego, nie decyduje się na leczenie w tym trybie lub przerywa terapię, co w praktyce prowadzi do ograniczenia postępowania do leczenia doraźnego.

W niniejszej analizie oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ATO w populacji pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch terapii profilaktycznych, co odpowiada populacji o znacznym obciążeniu chorobą i jest w dużej mierze spójne z charakterystyką populacji objętej aktualnie programem lekowym.

Dobór komparatorów (BTX oraz przeciwciała anty-CGRP dostępne w programie lekowym, a także brak leczenia profilaktycznego) odzwierciedla rzeczywistą ścieżkę terapeutyczną w Polsce, przy czym należy podkreślić, że dostęp do terapii w ramach programu lekowego jest ograniczony organizacyjnie i nie obejmuje wszystkich pacjentów wymagających leczenia profilaktycznego.

Wyniki analizy wskazują, że stosowanie ATO prowadzi do klinicznie istotnej redukcji liczby dni z bólem głowy (MHD) oraz dni z migreną (MMD), a także zwiększenia odsetka pacjentów osiągających odpowiedź terapeutyczną ( $\geq 30\%$  i  $\geq 50\%$  redukcji MMD). Jednocześnie obserwowano istotne ograniczenie stosowania leczenia doraźnego, co ma szczególne znaczenie w kontekście wysokiego odsetka pacjentów z nadużywaniem leków przeciwbólowych. Wskazuje to, że korzyści ze stosowania ATO wykraczają poza redukcję częstości napadów, obejmując poprawę kontroli choroby oraz potencjalne ograniczenie powikłań związanych z leczeniem doraźnym.

W literaturze dostępne są również dane wskazujące na skuteczność ATO w populacjach pacjentów po niepowodzeniu wielu klas terapii profilaktycznych. W szczególności wyniki badania ELEVATE u pacjentów z migreną epizodyczną po niepowodzeniu 2–4 klas leczenia profilaktycznego potwierdzają aktywność kliniczną molekuly u pacjentów trudnych terapeutycznie. Pomimo różnicy w typie migreny (epizodyczna), spójność tych wyników stanowi dodatkowe wsparcie dla mechanizmu działania ATO w populacji z >2 niepowodzeniami leczenia profilaktycznego [71]. Dodatkowo, wyniki badania STAR (niespełniającego kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej) wskazują na aktywność kliniczną ATO w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji o bardzo wysokiej wcześniejszej ekspozycji na leczenie profilaktyczne, obejmującej pacjentów leczonych nawet do 9 różnych terapii profilaktycznych [72].

Kluczowym elementem odróżniającym ATO od dostępnych opcji terapeutycznych w postaci iniekcji jest jego doustna droga podania, która może zwiększać akceptację terapii przez pacjentów, a także możliwość stosowania w warunkach ambulatoryjnych, bez konieczności realizacji świadczeń w ramach programu lekowego. W przeciwieństwie do terapii w postaci iniekcji, które wymagają zaangażowania wyspecjalizowanych ośrodków, ATO może być stosowany szerzej – w tym na poziomie opieki ambulatoryjnej – co przekłada się na istotne zwiększenie dostępności leczenia. Ma to szczególne znaczenie dla pacjentów z ograniczonym dostępem do ośrodków realizujących programy lekowe oraz dla tych, którzy wymagają terapii o wysokiej elastyczności.

Z perspektywy systemowej wprowadzenie ATO w ramach refundacji aptecznej może przyczynić się do wcześniejszego wdrażania skutecznej profilaktyki u pacjentów po niepowodzeniu terapii klasycznych, zmniejszenia częstości nadużywania leków doraźnych, częściowego odciążenia ośrodków realizujących program lekowy poprzez zapewnienie alternatywnej ścieżki terapeutycznej oraz do poprawy adherencji dzięki prostszej formie leczenia.

W praktyce klinicznej u pacjentów wielokrotnie leczonych obserwuje się trudności w utrzymaniu adherencji. Dostępne dane z badań RWD wskazują jednak, że ATO charakteryzuje się relatywnie wysokim prawdopodobieństwem kontynuacji leczenia (88% w 90. dniu), co może wskazywać na korzystny profil akceptacji terapii [41]. Ponadto, wyniki badania Lipton 2024 sugerują, że pacjenci stosujący ATO rzadziej wymagali zmiany terapii profilaktycznej w ciągu 12 miesięcy niż chorzy leczeni przeciwciałami monoklonalnymi anty-CGRP. Zmianę leczenia odnotowano u 13,4% pacjentów przyjmujących ATO oraz u 21,1% stosujących przeciwciała monoklonalne (18,4–26,5% w zależności od preparatu). Leczenie przeciwciałami monoklonalnymi wiązało się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem zmiany terapii względem ATO (OR=1,72 [1,35; 2,21]), co może wskazywać na lepsze utrzymanie terapii w grupie ATO [73].

Warto również uwzględnić aspekty zdrowia reprodukcyjnego. Migrena dotyczy przede wszystkim kobiet w wieku reprodukcyjnym. Krótki czas półtrwania ATO (ok. 11h) w porównaniu z przeciwciałami monoklonalnymi (ok. 30 dni) ma kluczowe znaczenie kliniczne. Pozwala on na szybką eliminację leku z organizmu (ok. 2 dni), co jest istotną zaletą przy planowaniu ciąży lub konieczności nagłego przerwania terapii z przyczyn bezpieczeństwa.

Podsumowując, wyniki analizy wskazują, że ATO stanowi skuteczną i dobrze tolerowaną opcję profilaktyczną u pacjentów z migreną przewlekłą po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Jego profil kliniczny, porównywalna skuteczność względem dostępnych terapii oraz istotne przewagi organizacyjne wynikające z doustnej formy podania uzasadniają jego objęcie refundacją w ramach dostępu aptecznego jako uzupełnienie obecnych strategii leczenia.

# Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (5.2.2026).
  2. Ministerstwo Zdrowia. (2023) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> (5.2.2026).
  3. Kulik-Sztorc M, Guziak A, Małowicka M. (2026) Analiza problemu decyzyjnego. Atogepant (Aquipta) w leczeniu profilaktycznym pacjentów chorych na migrenę przewlekłą. HTA Consulting.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
6. (2025) Analiza kliniczna. Vyepti (eptinezumab) w profilaktyce migreny przewlekłej u osób dorosłych. HealthQuest Dostęp: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/208/AW/208\\_AW\\_OT.423.1.74.2024\\_Vyepti\\_AKL.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/208/AW/208_AW_OT.423.1.74.2024_Vyepti_AKL.pdf) (9.3.2026).
  7. Higgins J, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. (2019) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (last updated October 2019). Dostęp: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-08> (5.2.2026).
  8. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003: za wytycznymi oceny technologii medycznej (wer. 3.0). AOTMiT 2016. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4--quality-of-case-series--form2>.
  9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
  10. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, Boersma C, Thompson D, Larholt KM, Diaz M, Barrett A. (2011) Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health* 14(4):429–437.
  11. Dias S, Welton N, Sutton A, Ades A. (2011) NICE DSU Technical Support Document 2: a generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials (Aktualizacja 2016). Dostęp: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list> (5.2.2026).
  12. Dias S, Sutton A, Welton N, Ades A. (2011) NICE DSU Technical Support Document 3: Heterogeneity: Subgroups, Meta-regression, Bias and Bias Adjustment. 2011. (Aktualizacja 2012). Dostęp: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list> (5.2.2026).
  13. Dias S, Welton N, Sutton A, Ades A. (2011) NICE DSU Technical Support Document 4: Inconsistency in Networks of Evidence Based on Randomised Controlled Trials. 2011. (Aktualizacja 2014). Dostęp: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list> (5.2.2026).
  14. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 50(6):683–691.
  15. Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, Goadsby PJ, Lipton RB, Reuter U, Guo H, Schwefel B, Lu K, Boinpally R, Miceli R, Ferreira RDA, McCusker E, Yu SY, Severt L, et al. (2023) Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 402(10404):775–785.
  16. Allergan. (2023) A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Prevention of Chronic Migraine (Progress). Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03855137> (10.3.2026).
  17. Gottschalk C, Gandhi P, Pozo-Rosich P, Christie S, Tassorelli C, Stokes J, Liu Y, Luo L, Nagy K, Trugman JM, Lipton RB. (2024) Effect of preventive treatment with atogepant on quality of life, daily functioning, and headache impact across the spectrum of migraine: Findings from three double-blind, randomized, phase 3 trials. *Cephalalgia* 44(12):03331024241300305.
  18. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF, PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. (2010) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 30(7):793–803.

19. Allergan. (2013) A Study Using Botulinum Toxin Type A as Headache Prophylaxis for Migraine Patients With Frequent Headaches | NCT00156910. clinicaltrials Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00156910> (10.3.2026).
20. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF, PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. (2010) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 30(7):804–814.
21. Allergan. A Study Using Botulinum Toxin Type A as Headache Prophylaxis for Migraine Patients With Frequent Headaches | NCT00168428. clinicaltrials Dostęp: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00168428?term=NCT00168428&rank=1> (10.3.2026).
22. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D, Lenz R. (2017) Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 16(6):425–434.
23. Amgen. (2022) A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Chronic Migraine Prevention. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02066415> (10.3.2026).
24. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, Mueller M, Ahn AH, Schwartz YC, Grozinski-Wolff M, Janka L, Ashina M. (2019) Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 394(10203):1030–1040.
25. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2021) A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients With Inadequate Response to Prior Preventive Treatments. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03308968> (10.3.2026).
26. Sakai F, Suzuki N, Kim B-K, Igarashi H, Hirata K, Takeshima T, Ning X, Shima T, Ishida M, Iba K, Kondo H, Koga N. (2021) Efficacy and safety of fremanezumab for chronic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 61(7):1092–1101.
27. Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. (2021) A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03303079> (10.3.2026).
28. Matsumori Y, Ishida M, Iba K, Kim B, Ning X, Nakai M, Koga N. (2023) Improved quality of life with fremanezumab in Japanese and Korean patients with episodic and chronic migraine: Results of two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trials. *Headache* 63(9):1304–1313.
29. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. (2017) Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med* 377(22):2113–2122.
30. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2021) A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02621931> (10.3.2026).
31. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings ELH, Diener H-C, Burstein R, Loupe PS, Ma Y, Yang R, Silberstein SD. (2015) Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *The Lancet Neurology* 14(11):1091–1100.
32. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, Cady R, Smith J. (2019) Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia* 39(9):1075–1085.
33. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, Pederson S, Allan B, Cady R. (2020) Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 94(13):e1365–e1377.
34. Ashina M, Lanteri-Minet M, Ettrup A, Christoffersen CL, Josiassen MK, Phul R, Sperling B, Pozo-Rosich P. (2023) Efficacy and safety of eptinezumab for migraine prevention in patients with prior preventive treatment failures: subgroup analysis of the randomized, placebo-controlled DELIVER study. *Cephalalgia* 43(5):033310242311708.
35. Ashina M, Lipton RB, Ailani J, Versijpt J, Sacco S, Mitsikostas DD, Christoffersen CL, Sperling B, Ettrup A. (2024) Responder rates with eptinezumab over 24 weeks in patients with prior preventive migraine treatment failures: post hoc analysis of the DELIVER randomized clinical trial. *Eur J Neurol* 31(2):e16131.
36. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Ettrup A, Christoffersen CL, Josiassen MK, Phul R, Sperling B. (2022) 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. *The Lancet Neurology* 21(7):597–607.
37. Ashina S, Ashina M, Holle-Lee D, Tassorelli C, Cho S-J, He MY, De Abreu Ferreira R, Gandhi P, Smith JH, Pflieger K, Trugman JM. (2025) Long-term safety, efficacy and functional outcomes of atogepant for the preventive treatment of migraine. *Cephalalgia* 45(8):1–12.

38. Barbanti P, Egeo G, Pistoia F, Aurilia C, Scatena P, Rinalduzzi S, Strumia S, Salerno A, Frediani F, Galli A, Autunno M, Di Clemente L, Zucco M, Albanese M, Bono F, et al. (2025) GIANT: a prospective, multicenter, real-world study on the effectiveness, safety, and tolerability of atogepant in migraine patients with multiple therapeutic failures. *J Headache Pain* 26(1):122.
39. Barbanti P, Egeo G, Doretto A, Pistoia F, Rinalduzzi S, Strumia S, Aurilia C, Scatena P, Autunno M, Salerno A, Galli A, Altavilla R, Messina S, Zanferrari C, Bruno P, et al. (2026) Responders and super-responders to atogepant after 24 weeks of treatment in migraine: real-world evidence from the GIANT-2 study. *J Headache Pain* 27(68):1–12.
40. Russo A, Silvestro M, Finkelstein I, Seabi D, Ahlden A, Aamodt AH, Caronna E, Pozo-Rosich P, Tronvik E, Sundal C. (2025) Effectiveness and tolerability of atogepant as preventive treatment in resistant individuals with chronic migraine: Six-month real-world evidence. *Cephalalgia* 45(8):03331024251370608.
41. Muñoz-Vendrell A, Campoy-Díaz S, Valín-Villanueva P, Casas-Limón J, Fernández-Lázaro I, González-García N, Santos-Lasaosa S, González Osorio Y, Gonzalez-Martinez A, Campdelacreu J, Portocarrero-Sánchez L, Cano Sánchez LM, García Sánchez SM, Pérez-de-la-parte A, Morollón Sánchez-Mateos N, et al. (2026) Atogepant after anti-CGRP monoclonal antibodies failure in migraine: a multicenter real-world study of effectiveness, safety, persistence and predictors of response. *J Headache Pain* 27:2.
42. Christofilos S-I, Mavridis T, Gkotzamanis V, Vasilopoulou S, Deligianni CI, Mitsikostas D-D. (2025) Repurposed versus disease-specific medicinals for the prophylaxis of migraine: an updated systematic review. *Pain Manag* 15(7):425–439.
43. Ladhvani NK, Bai P, Lal R, Shah AM, Bai S, Ahmed GU, Zameer R, Shaikh VF, Hyder A, Ali S, Beg MH, Adeeb M, Tesfaye M. (2025) The role of Atogepant in migraine prevention: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 25(1):375.
44. Medrea I, Cooper P, Lagman-Bartolome AM, Sandoe CH, Amoozegar F, Hussain WM, Bradi AC, Dawe J, Guay M, Perreault F, Reid S, Todd C, Skidmore B, Christie SN. (2025) Updated Canadian Headache Society Migraine Prevention Guideline with Systematic Review and Meta-analysis. *Can. J. Neurol. Sci.* 52(3):450–472.
45. Shaukat A, Shakeel L, Riaz R, Ashraf S, Akilimali A. (2025) “The efficacy and safety of Atogepant for migraine prophylaxis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials”. *BMC Neurol* 25(1):326.
46. Hou M, Luo X, He S, Yang X, Zhang Q, Jin M, Zhang P, Li Y, Bi X, Li J, Cheng C, Xue Q, Xing H, Liu Y. (2024) Efficacy and safety of atogepant, a small molecule CGRP receptor antagonist, for the preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain* 25(1):116.
47. Lopes LM, De Almeida AM, Pasqualotto E, Sudo RYU, Leite MGHSJ, Souza MEC, De Moraes FCA, Siebel VM, Figueiredo N. (2024) Efficacy and Safety of Atogepant for Preventing Chronic and Episodic Migraines: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Treat Options Neurol* 26(9):411–419.
48. Oliveira R, Gil-Gouveia R, Puleda F. (2024) CGRP-targeted medication in chronic migraine - systematic review. *J Headache Pain* 25(1):51.
49. Raja A, Asim R, Shuja MH, Raja S, Muhammad TS, Bajaj S, Ansari AH, Ali H, Magsi IA, Faridi MH, Sheikh HAH, Imran MJ, Ahmed M, Asghar MS. (2024) Atogepant for migraine prevention: a meta-analysis of safety and efficacy in adults. *Front. Neurol.* 15:1468961.
50. Argyriou AA, Mantovani E, Mitsikostas D-D, Vikelis M, Tamburin S. (2022) A systematic review with expert opinion on the role of gepants for the preventive and abortive treatment of migraine. *Expert Rev Neurother* 22(6):469–488.
51. Scuteri D, Tonin P, Nicotera P, Bagetta G, Corasaniti MT. (2022) Real world considerations for newly approved CGRP receptor antagonists in migraine care. *Expert Review of Neurotherapeutics* 22(3):221–230.
52. Cole J, Lin P, Rupnow M. (2009) Minimal Important Differences in the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) Version 2.1. *Cephalalgia* 29(11):1180–1187.
53. Smelt AFH, Assendelft WJJ, Terwee CB, Ferrari MD, Blom JW. (2014) What is a clinically relevant change on the HIT-6 questionnaire? An estimation in a primary-care population of migraine patients. *Cephalalgia* 34(1):29–36.
54. Ruscheweyh R, Förderreuther S, Freilinger T, Gaul C, Goßrau G, Jürgens TP, Kraya T, Neeb L, Ruschil V, Scheidt J, Dresler T. (2024) Minimal important difference of the Migraine Disability Assessment (MIDAS): Longitudinal data from the DMKG Headache Registry. *Cephalalgia* 44(7):03331024241261077.
55. EMA. (2025) Aquipta. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aquipta> (5.2.2026).
56. Center for Drug Evaluation and Research. (2024) April - June 2023 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (20.8.2026).
57. Center for Drug Evaluation and Research. (2025) October - December 2024 | New Safety Information or Potential Signals of Serious Risks Identified from the FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS) [Formerly FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)]. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2024-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (20.8.2026).
58. Center for Drug Evaluation and Research. (2024) January - March 2024 | New Safety Information or Potential Signals of Serious Risks Identified from the FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS) [Formerly FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)]. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers>

faers/january-march-2024-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse (20.8.2026).

59. Giacom M, Terrazzino S. Post-marketing safety of CGRP monoclonal antibodies and gepants: A systematic review of spontaneous reporting system data. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 66(5):1128–1147.
61. Center for Drug Evaluation and Research. (2024) October - December 2019 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (10.3.2026).
62. Center for Drug Evaluation and Research. (2024) January - March 2019 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (10.3.2026).
63. Center for Drug Evaluation and Research. (2025) October - December 2018 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (10.3.2026).
64. Center for Drug Evaluation and Research. (2025) October - December 2020 | New Safety Information or Potential Signals of Serious Risks Identified from the FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS) [Formerly FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)]. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (20.8.2026).
65. (2025) FDA (2021). July-September 2021 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (10.3.2026).
66. (2026) FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS) Public Dashboard for Drugs and Biologics. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> (20.8.2026).
67. VigiAccess. Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/> (20.8.2026).
68. AOTMiT. (2025) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o refundację leku Vyepti (eptinezumab) w ramach programu lekowego: B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)”. Dostęp: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/208/AWA/208\\_AWA\\_OT.423.1.74.2024\\_Vyepti\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/208/AWA/208_AWA_OT.423.1.74.2024_Vyepti_REOPTR.pdf).
69. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. (2019) Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin* 37(4):631–649.
70. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, Lipton RB. (2012) Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 52(10):1456–1470.
71. Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P, Lanteri-Minet M, Sacco S, Nežádal T, Guo H, Ferreira RDA, Forero G, Trugman JM. (2024) Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet Neurology* 23(4):382–392.
72. Vernieri F, Iannone LF, Lo Castro F, Sebastianelli G, De Santis F, Corrado M, Marcosano M, Ornello R, Grazzi L, Montisano DA, De Cesaris F, Munafò A, Fofi L, Doretti A, Vaghi G, et al. (2025) Effectiveness and tolerability of atogepant in the prevention of migraine: A real life, prospective, multicentric study (the STAR study). *Cephalalgia* 45(4):03331024251335927.
73. Lipton, Richard, Wilson L, Ayton S, Umashankar K, Duan M, Ailani J. (2024) Real-world Switching Rates of Atogepant Are Lower than CGRP Monoclonal Antibodies (mAbs) in Patients with Migraine Using Claims Database (P4-12.008). *Neurology* 102(7(S1)):3503.
74. AOTMiT. (2025) Rekomendacja nr 155/2025 z dnia 28 października 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Aquipta we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych z lekooporną migreną przewlekłą. Dostęp: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2025/137/REK/Rekomendacja%20Aquipta%20155\\_2025.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/137/REK/Rekomendacja%20Aquipta%20155_2025.pdf) (30.1.2026).

# Spis tabel

|            |                                                                                                                                                    |    |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1.  | Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS .....                                                                                   | 16 |
| Tabela 2.  | Lista badań włączonych do analizy klinicznej.....                                                                                                  | 29 |
| Tabela 3.  | Skrócona charakterystyka badań dla interwencji.....                                                                                                | 35 |
| Tabela 4.  | Ocena homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie klinicznej – metodyka.....                                                 | 37 |
| Tabela 5.  | Ocena homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie klinicznej – populacja.....                                                | 40 |
| Tabela 6.  | Ocena homogeniczności w zakresie punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy klinicznej .....                                              | 43 |
| Tabela 7.  | Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej .....                 | 45 |
| Tabela 8.  | Porównanie ATO vs PLC w odniesieniu do bólu głowy w badaniu PROGRESS – dane ciągłe [5, 15] .....                                                   | 48 |
| Tabela 9.  | Porównanie ATO vs PLC w odniesieniu do bólu głowy w badaniu PROGRESS – dane dychotomiczne [5, 15] .....                                            | 48 |
| Tabela 10. | Porównanie ATO vs PLC w odniesieniu do liczby dni ze stosowaniem leków doraźnych w badaniu PROGRESS [5, 15] .....                                  | 49 |
| Tabela 11. | Porównanie ATO vs PLC w odniesieniu do jakości życia pacjentów w badaniu PROGRESS [5, 15, 17] .....                                                | 50 |
| Tabela 12. | Zdarzenia niepożądane (TEAE) ogólne dla porównania ATO vs PLC na podstawie badania PROGRESS [15].....                                              | 50 |
| Tabela 13. | Zdarzenia niepożądane (TEAE) szczegółowe dla porównania ATO vs PLC na podstawie badania PROGRESS [15].....                                         | 51 |
| Tabela 14. | Ból głowy oceniany w analizie długookresowej wśród pacjentów z badania PROGRESS – dane ciągłe [37].....                                            | 52 |
| Tabela 15. | Ból głowy oceniany w analizie długookresowej wśród pacjentów z badania PROGRESS – dane dychotomiczne [37] .....                                    | 52 |
| Tabela 16. | Liczba dni w miesiącu ze stosowaniem leków doraźnych oceniana w analizie długookresowej wśród pacjentów z badania PROGRESS – dane ciągłe [37]..... | 53 |
| Tabela 17. | Jakość życia oceniana kwestionariuszem AIM-D w analizie długookresowej wśród pacjentów z badania PROGRESS – dane ciągłe [37] .....                 | 54 |
| Tabela 18. | Zdarzenia niepożądane (TEAE) dla atogepantu na podstawie analizy długookresowej wśród pacjentów z badania PROGRESS [37].....                       | 57 |
| Tabela 19. | Ból głowy oceniany w badaniach RWD – dane ciągłe [38–40] .....                                                                                     | 58 |
| Tabela 20. | Ból głowy oceniany w badaniach RWD - dane dychotomiczne [38–41].....                                                                               | 58 |
| Tabela 21. | Liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych w badaniu RWD [40] .....                                                                                 | 59 |
| Tabela 22. | Zmiana jakości życia w badaniach RWD [38–40].....                                                                                                  | 59 |
| Tabela 23. | Zdarzenia niepożądane (TEAE) szczegółowe dla ATO - badania RWD [38–41].....                                                                        | 60 |
|            | .....                                                                                                                                              | 61 |
|            | .....                                                                                                                                              | 61 |
|            | .....                                                                                                                                              | 62 |
|            | .....                                                                                                                                              | 62 |
|            | .....                                                                                                                                              | 63 |
|            | .....                                                                                                                                              | 63 |
|            | .....                                                                                                                                              | 64 |
|            | .....                                                                                                                                              | 64 |

|            |                                                                                                                                                          |     |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|            |                                                                                                                                                          | 64  |
|            |                                                                                                                                                          | 64  |
| Tabela 34. | Wyniki porównania pośredniego ATO vs. EPTI – dane ciągłe.....                                                                                            | 65  |
| Tabela 35. | Wyniki porównania pośredniego ATO vs. EPTI – dane dychotomiczne .....                                                                                    | 65  |
| Tabela 36. | Wyniki analizy jakości życia dla porównania ATO z komparatorami (populacja ogólna) ...                                                                   | 66  |
|            |                                                                                                                                                          | 68  |
| Tabela 38. | Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez FDA-AEMS (stan na 31.08.2026) [66] .....             | 71  |
| Tabela 39. | Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 31.08.2026) [67] .....                  | 71  |
| Tabela 40. | Charakterystyka i wyniki opracowań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....                                                                 | 74  |
| Tabela 41. | Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej .....                                                                                            | 79  |
| Tabela 42. | Wyniki porównania pośredniego ATO vs. ERE oraz FRE w odniesieniu do bólu głowy w I linii leczenia w ramach PrL (populacja 2+) – dane ciągłe.....         | 93  |
| Tabela 43. | Wyniki porównania pośredniego ATO vs. ERE oraz FRE w odniesieniu do bólu głowy w I linii leczenia w ramach PrL (populacja 2+) – dane dychotomiczne ..... | 94  |
| Tabela 44. | Wyniki w zakresie bólu głowy dla komparatora EPTI oceniane w populacji 2+ – dane ciągłe uzupełniające do NMA .....                                       | 94  |
| Tabela 45. | Wyniki w zakresie bólu głowy dla komparatora EPTI oceniane w populacji 2+ – dane dychotomiczne uzupełniające .....                                       | 94  |
| Tabela 46. | Jakość życia dla komparatorów BTX, FRE 675 i FRE 225 mg oceniana na podstawie dostępnych badań [5, 24, 26, 28] .....                                     | 95  |
| Tabela 47. | Wyniki przeszukania w bazie PubMed .....                                                                                                                 | 97  |
| Tabela 48. | Wyniki przeszukania w bazie Embase.....                                                                                                                  | 97  |
| Tabela 49. | Wyniki przeszukania w bazie Cochrane .....                                                                                                               | 98  |
| Tabela 50. | Wyniki wyszukiwania w dodatkowych źródłach danych .....                                                                                                  | 99  |
| Tabela 51. | Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów .....                                                                               | 100 |
| Tabela 52. | Charakterystyka badania PROGRESS [15, 16].....                                                                                                           | 108 |
| Tabela 53. | Charakterystyka badania Ashina 2025 [37].....                                                                                                            | 111 |
| Tabela 54. | Charakterystyka badania GIANT [38].....                                                                                                                  | 113 |
| Tabela 55. | Charakterystyka badania GIANT-2 [39].....                                                                                                                | 115 |
| Tabela 56. | Charakterystyka badania Russo 2025 [40].....                                                                                                             | 116 |
| Tabela 57. | Charakterystyka badania Muñoz-Vendrell 2025 [41].....                                                                                                    | 118 |
| Tabela 58. | Charakterystyka badań PREEMPT [18–21].....                                                                                                               | 120 |
| Tabela 59. | Charakterystyka badania Tepper 2017 [22, 23].....                                                                                                        | 121 |
| Tabela 60. | Charakterystyka badania FOCUS [24, 25].....                                                                                                              | 123 |
| Tabela 61. | Charakterystyka badania Sakai 2021 [26–28] .....                                                                                                         | 126 |
| Tabela 62. | Charakterystyka badania HALO CM [29, 30].....                                                                                                            | 129 |
| Tabela 63. | Charakterystyka badania Bigal 2015 [31] .....                                                                                                            | 131 |
| Tabela 64. | Charakterystyka badania Dodick 2019 [32].....                                                                                                            | 133 |
| Tabela 65. | Charakterystyka badania PROMISE-2 .....                                                                                                                  | 135 |
| Tabela 66. | Charakterystyka badania DELIVER [34–36].....                                                                                                             | 137 |
| Tabela 67. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PROGRESS na podstawie Cochrane Handbook [15].....                                                             | 141 |
| Tabela 68. | Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE – Ashina 2025 .....                                                                                    | 143 |
| Tabela 69. | Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE – badania RWD.....                                                                                     | 144 |
| Tabela 70. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PREEMPT I na podstawie Cochrane Handbook [18, 19].....                                                        | 145 |
| Tabela 71. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PREEMPT II na podstawie Cochrane Handbook [20, 21].....                                                       | 148 |
| Tabela 72. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Tepper 2017 na podstawie Cochrane Handbook [22].....                                                          | 150 |

|            |                                                                                                                                              |     |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 73. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania FOCUS na podstawie Cochrane Handbook [24] .....                                                   | 153 |
| Tabela 74. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Sakai 2021 na podstawie Cochrane Handbook [26] .....                                              | 156 |
| Tabela 75. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania HALO CM na podstawie Cochrane Handbook [29] .....                                                 | 159 |
| Tabela 76. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Bigal 2015 na podstawie Cochrane Handbook [31] .....                                              | 162 |
| Tabela 77. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Dodick 2019 na podstawie Cochrane Handbook [32] .....                                             | 164 |
| Tabela 78. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PROMISE-2 na podstawie Cochrane Handbook [33] .....                                               | 167 |
| Tabela 79. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania DELIVER na podstawie Cochrane Handbook [34–36] .....                                              | 170 |
| Tabela 80. | Definicje punktów końcowych .....                                                                                                            | 173 |
| Tabela 81. | Badania kliniczne w toku .....                                                                                                               | 176 |
| Tabela 82. | Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT .....                                                                                             | 177 |
| Tabela 83. | Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration .....                              | 178 |
| Tabela 84. | Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE .....                                                           | 182 |
| Tabela 85. | Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne .....                                                  | 182 |
| Tabela 86. | Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II .....                                                              | 185 |
| Tabela 87. | Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych– wyniki z badań pierwotnych .....                                                             | 188 |
| Tabela 88. | Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych – porównanie pośrednie .....                                                                  | 188 |
| Tabela 89. | Formularz do ekstrakcji danych ciągłych – wyniki z badań pierwotnych .....                                                                   | 188 |
| Tabela 90. | Formularz do ekstrakcji danych ciągłych – porównanie pośrednie .....                                                                         | 189 |
| Tabela 91. | Lista zmian wprowadzonych w niniejszej analizie w odpowiedzi na pismo nr DOWM.4130.1.2026 dotyczące minimalnych wymagań dla analiz HTA ..... | 190 |

## Spis rysunków

|                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA .....                                                   | 28 |
| Rysunek 2. Średnia zmiana MMD oceniana w analizie długookresowej w badaniu Ashina 2025 [37] 52                                                                          |    |
| Rysunek 3. Średnia zmiana MHD oceniana w analizie długookresowej w badaniu Ashina 2025 [37] 53                                                                          |    |
| Rysunek 4. Zmiana w liczbie dni stosowania leków doraźnych oceniana w analizie długookresowej w badaniu Ashina 2025 [37] .....                                          | 53 |
| Rysunek 5. Zmiana jakości życia ocenianej kwestionariuszem AIM-D w domenach wykonywania codziennych czynności (po lewej) oraz upośledzenia fizycznego (po prawej) ..... | 55 |
| Rysunek 6. Zmiana jakości życia ocenianej kwestionariuszem MSQ v2.1 w domenach RFR, RFP i EF .....                                                                      | 56 |

## Aneks A. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

### A.1. Porównanie dodatkowe dla I linii leczenia – porównanie pośrednie z ERE i FRE

W ramach uzupełnienia analizy głównej dla ERE i FRE (populacja 3+) przeprowadzono dodatkowe porównanie w populacji w I linii leczenia (2+). W analogicznej populacji dostępne są również dane dla EPTI, jednakże zostały one zaprezentowane w głównej części analizy jako najbliższe dostępne dane do populacji wnioskowanej (Rozdz. 5.3.1).

#### A.1.1. Ból głowy

Wyniki porównania pośredniego nie wykazują istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATO a ERE i FRE w odniesieniu do średniej MMD oraz zmniejszeniem liczby MMD o  $\geq 50\%$ . Zaobserwowano natomiast istotną statystycznie przewagę FRE nad ATO w odniesieniu do zmniejszenia liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 30\%$ . Niemniej jednak, istnieje duża heterogeniczność w zakresie wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej dla tego punktu końcowego, co może wpływać na ostateczny wynik porównania [REDACTED]

Zarówno ATO jak i komparatory charakteryzują się istotną skutecznością w zakresie analizowanych punktów końcowych (Tabela 42, Tabela 43).

Tabela 42.

Wyniki porównania pośredniego ATO vs. ERE oraz FRE w odniesieniu do bólu głowy w I linii leczenia w ramach PrL (populacja 2+) – dane ciągłe

| Komparator                                    | OI [tyg.] | Wynik porównania (MD [95% CI]) |                      |                    |
|-----------------------------------------------|-----------|--------------------------------|----------------------|--------------------|
|                                               |           | ATO vs PLC                     | Komparator vs PLC    | ATO vs komparator  |
| Zmiana MMD względem wartości wyjściowej [dni] |           |                                |                      |                    |
| ERE                                           | 12 tyg.   |                                | -4,28 [-5,76; -2,79] | 1,83 [-0,49; 4,16] |
| FRE 225 mg Q3M                                | 12 tyg.   | 2,45 [-4,24; -0,67]            | -3,80 [-5,08; -2,52] | 1,35 [-0,84; 3,54] |
| FRE 675 mg QM                                 | 12 tyg.   |                                | -3,20 [-4,49; -1,92] | 0,75 [-1,46; 2,95] |

Tabela 43.

Wyniki porównania pośredniego ATO vs. ERE oraz FRE w odniesieniu do bólu głowy w I linii leczenia w ramach PrL (populacja 2+) – dane dychotomiczne

| Komparator                                            | OI [tyg.] | Wynik porównania (OR [95% CI]) |                   |                   |
|-------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                       |           | ATO vs PLC                     | Komparator vs PLC | ATO vs komparator |
| Redukcja MMD o ≥30% względem wartości wyjściowej      |           |                                |                   |                   |
| FRE 225 mg Q3M                                        | 12 tyg.   | 1,85 [1,04; 3,32]              | 4,96 [3,08; 8,17] | 0,37 [0,17; 0,79] |
| FRE 675 mg QM                                         | 12 tyg.   |                                | 4,11 [2,54; 6,81] | 0,45 [0,21; 0,96] |
| Redukcja MMD o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej |           |                                |                   |                   |
| ERE                                                   | 12 tyg.   | 2,37 [1,24; 4,69]              | 4,32 [2,32; 8,26] | 0,55 [0,22; 1,38] |
| FRE 225 mg Q3M                                        | 12 tyg.   |                                | 4,92 [2,62; 9,87] | 0,48 [0,19; 1,22] |
| FRE 675 mg QM                                         | 12 tyg.   |                                | 4,52 [2,39; 9,15] | 0,52 [0,20; 1,33] |

Kolorem czerwonym oznaczono wartości istotne statystycznie na niekorzyść ocenianej interwencji.

## A.2. Wyniki jednostkowe dla EPTI wykorzystane w porównaniu metodą Buchera (populacja 2+)

Tabela 44.

Wyniki w zakresie ból głowy dla komparatora EPTI oceniane w populacji 2+ – dane ciągle uzupełniające

| Komparator                                    | Badanie      | OI<br>[tyg.] | Komparator |                        | PLC |                        | Komparator vs PLC |         |
|-----------------------------------------------|--------------|--------------|------------|------------------------|-----|------------------------|-------------------|---------|
|                                               |              |              | N          | Średnia<br>zmiana (SE) | N   | Średnia<br>zmiana (SE) | MD [95% CI]       | p       |
| Zmiana MMD względem wartości wyjściowej [dni] |              |              |            |                        |     |                        |                   |         |
| EPTI                                          | DELIVER [34] | 12           | 137        | -6,5 (bd)              | 134 | -3,3 (bd)              | -3,3 [-4,5; -2,0] | <0,0001 |

a) Obliczenia własne

Tabela 45.

Wyniki w zakresie ból głowy dla komparatora EPTI oceniane w populacji 2+ – dane dychotomiczne uzupełniające

| Komparator                                       | Badanie      | OI<br>[tyg.] | Komparator  | PLC         | Komparator vs PLC |         |
|--------------------------------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------------|---------|
|                                                  |              |              | n/N (%)     | n/N (%)     | OR [95% CI]       | p       |
| Redukcja MMD o ≥50% względem wartości wyjściowej |              |              |             |             |                   |         |
| EPTI                                             | DELIVER [34] | 12           | 52/137 (38) | 21/134 (16) | 3,3 [1,9; 6,1]    | <0,0001 |
| Redukcja MMD o ≥30% względem wartości wyjściowej |              |              |             |             |                   |         |
| EPTI                                             | DELIVER [35] | 12           | 87/137 (64) | 44/134 (33) | 3,64 [2,20, 6,10] | <0,0001 |

a) Obliczenia własne

[illegible]

| Komparator     | Badanie     | OI<br>[tyg.] | Komparator |                        | PLC |                        | Komparator vs PLC                        |                              |
|----------------|-------------|--------------|------------|------------------------|-----|------------------------|------------------------------------------|------------------------------|
|                |             |              | N          | Średnia<br>zmiana (SE) | N   | Średnia<br>zmiana (SE) | MD [95% CI]                              | p                            |
| FRE 675 mg QM  | Sakai 2021  | 12           | 182        | 12,5 (1,5)             | 179 | 7,5 (1,5)              | 5,00 [0,84; 9,16] <sup>c</sup><br>(2,12) | 0,003                        |
|                | HALO CM     | 12           | 375        | 20,9 (bd) <sup>a</sup> | 371 | 17,0 (bd) <sup>a</sup> | 3,9 (1,55) <sup>a</sup>                  | 0,0126                       |
|                | Metaanaliza | 12           | 557        | nd                     | 550 | nd                     | 4,28 [1,83; 6,74]                        | I <sup>2</sup> =0%<br>p=0,68 |
| FRE 225 mg Q3M | Sakai 2021  | 12           | 180        | 13,3 (1,5)             | 179 | 7,5 (1,5)              | 5,80 [1,64; 9,96] <sup>c</sup><br>(2,12) | <0,001                       |
|                | HALO CM     | 12           | 375        | 20,3 (bd) <sup>a</sup> | 371 | 17,0 (bd) <sup>a</sup> | 3,3 (1,55) <sup>a</sup>                  | 0,0348                       |
|                | Metaanaliza | 12           | 555        | nd                     | 550 | nd                     | 4,17 [1,72; 6,62]                        | I <sup>2</sup> =0%<br>p=0,34 |
| EPTI           | Dodick      | 12           | 107        | -6,9 (7,4)             | 116 | -5,8 (7,4)             | -1,10 [-3,04; 0,84]                      | bd                           |
|                | PROMISE-2   | 12           | 356        | -6,2 (bd)              | 366 | -4,5 (bd)              | -1,7 [-2,8; -0,7]                        | 0,001                        |
|                | Metaanaliza | 12           | 463        | -                      | 482 | -                      | -1,56 [-2,49; -0,64]                     | I <sup>2</sup> =0%<br>p=0,59 |

Wynik przedstawiono jako zmiana względem baseline; RFR (ang. *role function-restrictive*) – domena formularza MSQ v. 2.1 dot. pozycji mierzących funkcjonalny wpływ migreny poprzez ograniczenie codziennych aktywności społecznych i zawodowych; RFP (ang. *role function-preventive*) – domena formularza MSQ v2.1 dot. pozycji mierzących poprawę na wpływ migreny na codzienne funkcjonowanie pacjenta; EF (ang. *emotional function*) – domena formularza MSQ v2.1 dot. wpływu migreny na funkcje emocjonalne pacjenta.

a) LSMD (SE) – różnica liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Method*);

b) model ANCOVA dla zmiany w stosunku do wartości wyjściowych uwzględnia leczenie, płeć, kraj i wyjściowe stosowanie leków zapobiegających (tak/nie) jako efekty stałe oraz wartość wyjściową i lata od wystąpienia migreny jako zmienne towarzyszące, przedziały ufności i wartości p są dostosowane do wartości wyjściowych i stratyfikacji związane z nadużywaniem leków;

c) obliczenia własne;

d) zastosowano dostosowanie ze względu na wartości wyjściowe oraz nadużywanie leków;

e) SD.

## Aneks B. Wyniki wyszukiwania

### B.1. Strategia wyszukiwania danych

Tabela 47.  
Wyniki przeszukania w bazie PubMed

| Lp.                                                                                  | Kwerenda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Wynik  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| #1                                                                                   | Migraine[MeSH Terms]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 34 938 |
| #2                                                                                   | Migraines OR "chronic migraine" OR migrain*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 54 136 |
| #3                                                                                   | #1 OR #2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 54 136 |
| #4                                                                                   | Atogepant OR Aquipta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 182    |
| #5                                                                                   | #3 AND #4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 174    |
| #6                                                                                   | "Calcitonin gene-related peptide receptor antagonists"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1236   |
| #7                                                                                   | Fremanezumab OR Ajovy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 924    |
| #8                                                                                   | Erenumab OR Erenumab-aooe OR Aimovig                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 729    |
| #9                                                                                   | "botulinum toxin a" OR botox OR "Botulinum toxin type A" OR "Botulinum neurotoxin type A" OR OnabotulinumtoxinA OR Meditoxin OR Neuronox OR Oculinum OR Vistabex OR Vistabel                                                                                                                                                                                                                                      | 16 567 |
| #10                                                                                  | #6 OR #7 OR #8 OR #9 Filters: from 2022/9/1 - 3000/12/12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 3700   |
| #11                                                                                  | Eptinezumab OR Vyepti Filters: from 2024/1/11 - 3000/12/12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 100    |
| #12                                                                                  | (((((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*)))))))) | 18 390 |
| #13                                                                                  | #3 AND #10 AND #12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 221    |
| #14                                                                                  | #3 AND #11 AND #12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 41     |
| #15                                                                                  | #5 OR #13 OR #14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 382    |
| Data przeszukania: 03.02.2026 r.<br>Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 27.04.2026 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |        |

Tabela 48.  
Wyniki przeszukania w bazie Embase

| Lp. | Kwerenda                                                                                                                                                                     | Wynik   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| #1  | "Migraine"/exp                                                                                                                                                               | 95 764  |
| #2  | Migraines OR 'chronic migraine' OR migrain*                                                                                                                                  | 106 037 |
| #3  | #1 OR #2                                                                                                                                                                     | 106 039 |
| #4  | 'atogepant' OR Aquipta                                                                                                                                                       | 632     |
| #5  | #3 AND #4                                                                                                                                                                    | 585     |
| #6  | "Calcitonin gene-related peptide receptor antagonists"                                                                                                                       | 113     |
| #7  | Fremanezumab OR Ajovy                                                                                                                                                        | 1994    |
| #8  | Erenumab OR Erenumab-aooe OR Aimovig                                                                                                                                         | 2369    |
| #9  | 'botulinum toxin a' OR botox OR 'Botulinum toxin type A' OR 'Botulinum neurotoxin type A' OR OnabotulinumtoxinA OR Meditoxin OR Neuronox OR Oculinum OR Vistabex OR Vistabel | 34 587  |
| #10 | (#6 OR #7 OR #8 OR #9) AND [01-09-2022]/sd                                                                                                                                   | 9300    |

| Lp.                                                                                  | Kwerenda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Wynik     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| #11                                                                                  | Eptinezumab OR Vyepti AND [11-01-2024]/sd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 367       |
| #12                                                                                  | 'randomized controlled trial/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*)) | 3 914 519 |
| #13                                                                                  | #3 AND #10 AND #12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 719       |
| #14                                                                                  | #3 AND #11 AND #12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 148       |
| #15                                                                                  | #5 OR #13 OR #14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1294      |
| #16                                                                                  | #15 AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1063      |
| Data przeszukania: 03.02.2026 r.<br>Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 27.04.2026 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |           |

Tabela 49.  
Wyniki przeszukania w bazie Cochrane

| Lp.                                                                                  | Kwerenda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Wynik     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| #1                                                                                   | MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 3983      |
| #2                                                                                   | Migraines OR 'chronic migraine' OR migraine*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 11 026    |
| #3                                                                                   | #1 OR #2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 11 026    |
| #4                                                                                   | Atogepant or Aquipta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 184       |
| #5                                                                                   | #3 AND #4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 182       |
| #6                                                                                   | "Calcitonin gene-related peptide receptor antagonists"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 147       |
| #7                                                                                   | Fremanezumab OR Ajovy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 480       |
| #8                                                                                   | Erenumab OR Erenumab-aooe OR Aimovig                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 367       |
| #9                                                                                   | "botulinum toxin a" OR botox OR "Botulinum toxin type A" OR "Botulinum neurotoxin type A" OR OnabotulinumtoxinA OR Meditoxin OR Neuronox OR Oculinum OR Vistabex OR Vistabel                                                                                                                                                                                                                                         | 4343      |
| #10                                                                                  | #6 OR #7 OR #8 OR #9 with Cochrane Library publication date from Sep 2022 to present                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 944       |
| #11                                                                                  | Eptinezumab OR Vyepti with Cochrane Library publication date from Jan 2024 to present                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 39        |
| #12                                                                                  | (((((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))))))) | 1 862 580 |
| #13                                                                                  | #3 AND #10 AND #12 in Trials                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 176       |
| #14                                                                                  | #3 AND #11 AND #12 in Trials                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 36        |
| #15                                                                                  | #5 OR #13 OR #14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 374       |
| Data przeszukania: 03.02.2026 r.<br>Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 27.04.2026 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |           |

## B.2. Dodatkowe źródła danych

Tabela 50.  
Wyniki wyszukiwania w dodatkowych źródłach danych

| Źródło                                                                                                                             | Słowa kluczowe      | Wyniki (liczba pozycji zakwalifikowanych) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------|
| <b>Strony internetowe towarzystw naukowych</b>                                                                                     |                     |                                           |
| American Headache Society<br>( <a href="https://americanheadachesociety.org/">https://americanheadachesociety.org/</a> )           | atogepant           | 1 (0)                                     |
| International Headache Society ( <a href="https://ihs-headache.org/en/">https://ihs-headache.org/en/</a> )                         | Przeszukanie ręczne | 0 (0)                                     |
| European Headache Federation Congress<br>( <a href="https://ehf-org.org/ehf-congresses/">https://ehf-org.org/ehf-congresses/</a> ) | Przeszukanie ręczne | 0 (0)                                     |
| American Academy of Neurology<br>( <a href="https://www.aan.com/">https://www.aan.com/</a> )                                       | atogepant           | 8 (0)                                     |
| Migraine Trust International Symposium<br>( <a href="https://www.migrainetrust.org/">https://www.migrainetrust.org/</a> )          | Przeszukanie ręczne | 0 (0)                                     |
| <b>Pozostałe źródła danych</b>                                                                                                     |                     |                                           |
| FDA<br>( <a href="https://www.fda.gov">https://www.fda.gov</a> )                                                                   | atogepant           | 25 (0)                                    |
| EMA<br>( <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a> )                                                         | atogepant           | 4 (0)                                     |
| Clinical Trials ( <a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a> )                                            | atogepant           | 32 (0)                                    |
| Strony internetowe producentów                                                                                                     | nd                  | nd                                        |
| Materiały otrzymane od klienta                                                                                                     | nd                  | 2 (2)                                     |
| Data przeszukania: 04.02.2026 r.<br>Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 27.04.2026                                               |                     |                                           |

## Aneks C.      Badania wykluczone z analizy

W tabeli poniżej uwzględniono publikacje wykluczone w ramach przeszukania dodatkowego. Publikacje wykluczone w przeszukaniu przeprowadzonym przez Zamawiającego ujęto w Aneksie 8.5 dokumentu SLR [4], natomiast publikacje wykluczone w przeszukaniu przeprowadzonym przez firmę HealthQuest na potrzeby oceny leku Vyepti przedstawiono w załączniku do zlecenia (208/2024 ZLC) [6].

**Tabela 51.**  
**Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów**

| Lp. | Publikacja                  | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia                                                                            | Referencja                                                                                                                                                               |
|-----|-----------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.  | Ashina 2022                 | Populacja           | Populacja pacjentów z migreną epizodyczną                                                        | JAMA Neurology. 2022;79(2):159-168.<br>doi: <a href="https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4678">10.1001/jamaneurol.2021.4678</a>                                      |
| 2.  | Ashina 2023                 | Populacja           | Populacja pacjentów z migreną epizodyczną                                                        | Headache. 2023;63(1):79-88.<br>doi:10.1111/head.14439                                                                                                                    |
| 3.  | Ashina 2023                 | Populacja           | Populacja mieszana – brak analizy w podgrupach wg typu migreny                                   | The Journal of Headache and Pain (2023) 24:155<br><a href="https://doi.org/10.1186/s10194-023-01688-w">https://doi.org/10.1186/s10194-023-01688-w</a>                    |
| 4.  | Ailani J 2021               | Populacja           | Populacja pacjentów z migreną epizodyczną                                                        | New England Journal of Medicine. 2021;385:695-706.<br>doi:10.1056/NEJMoa2035908                                                                                          |
| 5.  | Ashina 2021                 | Populacja           | Populacja pacjentów z migreną epizodyczną                                                        | Canadian Journal of Neurological Sciences. 2021;96(Suppl. 15).<br>doi: <a href="https://doi.org/10.1212/WNL.96.15.supplement.2664">10.1212/WNL.96.15.supplement.2664</a> |
| 6.  | Capi 2021                   | Populacja           | W przypadku badań dla analizowanej interwencji - badania dotyczą pacjentów z migreną epizodyczną | Journal of Clinical Medicine. 2021;10(7):1429.<br>doi: <a href="https://doi.org/10.3390/jcm10071429">10.3390/jcm10071429</a>                                             |
| 7.  | Cheema 2023                 | Populacja           | Brak analizy w populacji docelowej                                                               | Cephalalgia. 2023;43(5).<br>doi: <a href="https://doi.org/10.1177/03331024231168089">10.1177/03331024231168089</a>                                                       |
| 8.  | Chowdhury 2023              | Populacja           | Wszystkie badania uwzględnione w przeglądzie dotyczą pacjentów z migreną epizodyczną             | Discoveries (Craiova). 2023;11(2).<br>doi:10.15190/d.2023.6                                                                                                              |
| 9.  | EUCTR2019-003448-58-HU 2020 | Populacja           | Populacja pacjentów z migreną epizodyczną                                                        | <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003448-58-HU.2020">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003448-58-HU.2020</a>    |
| 10. | Gryglas-Dworak 2023         | Populacja           | Populacja mieszana – brak analizy w podgrupach wg typu migreny                                   | Headache. 2025;65:101–112<br>doi: 10.1111/head.14862                                                                                                                     |
| 11. | Haghdoost 2023              | Populacja           | W przypadku badań dla analizowanej interwencji - badania dotyczą pacjentów z migreną epizodyczną | Cephalalgia. 2023;43(4).<br>doi:10.1177/03331024231159366.                                                                                                               |
| 12. | Henson 2020                 | Populacja           | W przypadku badań dla analizowanej interwencji - badania dotyczą pacjentów z migreną epizodyczną | Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy. 2020;34(1):22-31.<br>doi: <a href="https://doi.org/10.1080/15360288.2019.1690616">10.1080/15360288.2019.1690616</a> |

| Lp. | Publikacja        | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia                                                                                                                                   | Referencja                                                                                                                              |
|-----|-------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13. | Huang 2022        | Populacja           | W przypadku badań dla analizowanej interwencji - badania dotyczą pacjentów z migreną epizodyczną                                                        | Brain and Behavior. 2022;12(4). doi: <a href="https://doi.org/10.1002/brb3.2542">10.1002/brb3.2542</a>                                  |
| 14. | Lampl 2023        | Populacja           | W przypadku badań dla analizowanej interwencji - badania dotyczą pacjentów z migreną epizodyczną                                                        | Journal of Headache and Pain. 2023;24(1):56. doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s10194-023-01594-1">10.1186/s10194-023-01594-1</a>   |
| 15. | Lipton RB 2022    | Populacja           | Populacja pacjentów z migreną epizodyczną                                                                                                               | JAMA network open. 2022;5(6). doi: <a href="https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.15499">10.1001/jamanetworkopen.2022.15499</a>  |
| 16. | Messina 2023      | Populacja           | W przypadku badań dla analizowanej interwencji - badania dotyczą pacjentów z migreną epizodyczną                                                        | Cephalalgia. 2023;43(3). doi:10.1177/03331024231152169.                                                                                 |
| 17. | Moreno-Ajona 2020 | Populacja           | W przypadku badań dla analizowanej interwencji - badania dotyczą pacjentów z migreną epizodyczną                                                        | Medicine in Drug Discovery. 2020;7:100053. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/i.medidd.2020.100053">10.1016/i.medidd.2020.100053</a> |
| 18. | Murray 2022       | Populacja           | W przypadku badań dla analizowanej interwencji - badania dotyczą pacjentów z migreną epizodyczną                                                        | Curr Pain Headache Rep. 2022;26(10):783-794. doi:10.1007/s11916-022-01077-z                                                             |
| 19. | Popoff 2022       | Populacja           | Populacja pacjentów z migreną epizodyczną                                                                                                               | Neurology. 2022;98(Suppl. 18). doi: <a href="https://doi.org/10.1212/WNL.98.18.supplement.297.2">10.1212/WNL.98.18.supplement.297.2</a> |
| 20. | Reuter 2022       | Populacja           | Populacja pacjentów z migreną epizodyczną                                                                                                               | Cephalalgia. 2022;42(2):108-118. doi: 10.1177/03331024211053571                                                                         |
| 21. | Rissardo 2022     | Populacja           | W przypadku badań dla analizowanej interwencji - badania dotyczą pacjentów z migreną epizodyczną                                                        | Brain Sci. 2022;12(12):1612. doi:10.3390/brainsci12121612                                                                               |
| 22. | Silberstein 2021  | Populacja           | Populacja pacjentów z migreną epizodyczną                                                                                                               | Cephalalgia. 2021;41:266-267                                                                                                            |
| 23. | Singh 2022        | Populacja           | Populacja pacjentów z migreną epizodyczną                                                                                                               | Clinical Drug Investigation. 2022;42(4):301-308. doi: 10.1007/s40261-022-01130-0                                                        |
| 24. | Sun 2023          | Populacja           | W przypadku badań dla analizowanej interwencji - badania dotyczą pacjentów z migreną epizodyczną                                                        | Clin J Pain. 2023;39(10):560-569. doi:10.1097/AJP.0000000000001136.                                                                     |
| 25. | Tajti 2023        | Populacja           | W przypadku badań dla analizowanej interwencji - badania dotyczą pacjentów z migreną epizodyczną                                                        | Expert Opin Pharmacother. 2023;24(8):947-958. doi:10.1080/14656566.2023.2201375                                                         |
| 26. | Tao X 2022        | Populacja           | Populacja pacjentów z migreną epizodyczną                                                                                                               | Journal of Headache and Pain. 2022;23:19. doi: 10.1186/s10194-022-01391-2                                                               |
| 27. | Tepper 2024       | Populacja           | Populacja pacjentów z MOH                                                                                                                               | JAMA Neurol. 2024;81(11):1140-9. doi:10.1001/jamaneurol.2024.3043                                                                       |
| 28. | Vernieri 2025     | Populacja           | Brak możliwości wyodrębnienia populacji z niepowodzeniem terapii                                                                                        | Cephalalgia. 2025;45(4). doi:10.1177/03331024251335927                                                                                  |
| 29. | Yu 2025           | Populacja           | Populacja badania niezgodna z kryteriami analizy – ok. 75% pacjentów po 0–1 linii leczenia, brak wyników w podgrupach wg liczby wcześniejszych terapii. | Cephalalgia 2025, Vol. 45(10) 1–13. doi: 10.1177/03331024251386095                                                                      |

| Lp. | Publikacja            | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia                                           | Referencja                                                                                                                                          |
|-----|-----------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30. | Alpuente 2023         | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym | Cephalalgia. 2023;43(3): 1-11.<br>doi: 10.1177/03331024221150235                                                                                    |
| 31. | Bagherzadeh-Fard 2023 | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym | International Immunopharmacology. 2023;117: 109366.<br>doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109366">10.1016/j.intimp.2022.109366</a> |
| 32. | Barbanti 2022         | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w badaniu obserwacyjnym      | Neurological Sciences. 2022;43:5725-5728                                                                                                            |
| 33. | Barbanti 2022         | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w badaniu obserwacyjnym      | J Headache Pain. 2022;23(1):138.<br>doi: 10.1186/s10194-022-01498-6                                                                                 |
| 34. | Baraldi 2023          | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym | Toxins (Basel). 2023;15(1):59.<br>doi: 10.3390/toxins15010059                                                                                       |
| 35. | Becker 2023           | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w badaniu obserwacyjnym      | Canadian Journal of Neurological Sciences. 2023;50(3):418-427.<br>doi: 10.1017/cjn.2022.43                                                          |
| 36. | Bomtempo 2023         | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym | Clinical Drug Investigation. 2023;43(1):45-59.<br>doi: <a href="https://doi.org/10.1007/s40261-022-01230-x">10.1007/s40261-022-01230-x</a>          |
| 37. | Boudreau 2022         | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w badaniu obserwacyjnym      | Canadian Journal of Neurological Sciences. 2022;49(4):540-552.<br>doi: <a href="https://doi.org/10.1017/cjn.2021.153">10.1017/cjn.2021.153</a>      |
| 38. | Corasaniti 2023       | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym | Toxins (Basel). 2023;15(5):332.<br>doi: 10.3390/toxins15050332                                                                                      |
| 39. | Fawsitt 2023          | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym | Journal of Comparative Effectiveness Research. 2023;12(7).<br>doi: <a href="https://doi.org/10.57264/ceer-2023-002">10.57264/ceer-2023-002</a>      |
| 40. | Ferreira 2023         | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym | Clin Drug Investig. 2023;43(9):669-680.<br>doi: 10.1007/s40261-023-01301-7                                                                          |
| 41. | Giri 2023             | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym | Cephalalgia. 2023;43(4).<br>doi: 10.1177/03331024231156922                                                                                          |
| 42. | Gorantla 2022         | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym | Cephalalgia Reports. 2022;5.<br>doi: <a href="https://doi.org/10.1177/25158163221120103">10.1177/25158163221120103</a>                              |
| 43. | Gui 2022              | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym | Headache. 2022;62(10):1281-1292.<br>doi: 10.1111/head.14423                                                                                         |
| 44. | Hong 2023             | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym | Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(7):934.<br>doi: 10.3390/ph16070934                                                                                 |
| 45. | Lanteri-Minet 2023    | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w badaniu obserwacyjnym      | J Headache Pain. 2023;24(1):152.<br>doi: 10.1186/s10194-023-01680-4                                                                                 |
| 46. | Mahon 2023            | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w opracowaniu wtórnym        | Curr Med Res Opin. 2023;39(1):105-112.<br>doi: 10.1080/03007995.2022.2131299                                                                        |
| 47. | Pak 2022              | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym | European Neurology. 2022;85(3): 195-201.<br>doi: <a href="https://doi.org/10.1159/000521697">10.1159/000521697</a>                                  |
| 48. | Pavelic 2022          | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym | Cells. 2022;12(1):143.<br>doi: 10.3390/cells12010143                                                                                                |

| Lp. | Publikacja                  | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia                                           | Referencja                                                                                                                                                    |
|-----|-----------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 49. | Pilar 2020                  | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym | Farmacia Hospitalaria. 2020;44(5):212-217. doi:10.7399/fh.11419                                                                                               |
| 50. | Romero-Gonzalez 2023        | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym | European Journal of Hospital Pharmacy. 2023;30:A166                                                                                                           |
| 51. | Troy 2023                   | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w badaniu obserwacyjnym      | J Headache Pain. 2023;24(1):5. doi:10.1186/s10194-022-01536-3.                                                                                                |
| 52. | Wang 2022                   | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym | J Headache Pain. 2022;23(1):105. doi:10.1186/s10194-022-01472-2.                                                                                              |
| 53. | Zhao 2024                   | Interwencja         | Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym | J Neurol. 2024;271(9):5762-5777. doi:10.1007/s00415-024-12512-z                                                                                               |
| 54. | Bono 2023                   | Komparator          | Dawkowanie komparatora niezgodne z ChPL                         | Toxins (Basel). 2023;15(5):324. doi:10.3390/toxins15050324.                                                                                                   |
| 55. | Hirata 2023                 | Komparator          | Dawkowanie komparatora niezgodne z programem lekowym            | BMJ Open. 2023;13(8). doi:10.1136/bmjopen-2022-068616.                                                                                                        |
| 56. | NCT06047444 2023            | Komparator          | Dawkowanie komparatora niezgodne z programem lekowym            | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06047444">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06047444</a>                                                 |
| 57. | Wang 2022                   | Komparator          | Dawkowanie komparatora niezgodne z programem lekowym            | Cephalalgia. 2022;42:29-31. Doi:10.1177/03331024221117728                                                                                                     |
| 58. | Yu 2022                     | Komparator          | Dawkowanie komparatora niezgodne z programem lekowym            | J Headache Pain. 2022;23(1):146. doi:10.1186/s10194-022-01514-9                                                                                               |
| 59. | Ailani J 2022               | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PROGRESS          | Cephalalgia. 2022;42:32-33. doi:10.1177/03331024221117728                                                                                                     |
| 60. | Ailani J 2023               | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PROGRESS          | BMJ Neurology Open. 2023;5:A24. doi:10.1136/bmjno-2023-ANZAN.63                                                                                               |
| 61. | Ashina 2022                 | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Tepper 2017       | Headache. 2022;62(5):624-633. doi:10.1111/head.14313                                                                                                          |
| 62. | Ashina S 2022               | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania FOCUS             | Journal of neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2022;93:40-41. doi:10.1136/jnnp-2022-abn2.129                                                              |
| 63. | Ashina 2023                 | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania FOCUS             | Headache. 2023;63(10):1351-1358. doi:10.1111/head.14651.                                                                                                      |
| 64. | Best P 2023                 | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PROGRESS          | Neurology. 2023;100(17):S2. doi:10.1212/WNL.0000000000002040                                                                                                  |
| 65. | EUCTR2018-004337-32-ES 2019 | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PROGRESS          | <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004337-32-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004337-32-ES</a> |
| 66. | Gandhi P 2023               | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PROGRESS          | Neurology. 2023;100(17):S2. doi:10.1212/WNL.0000000000002040                                                                                                  |
| 67. | Gerard 2022                 | Punkty końcowe      | Brak analizy ocenianych punktów końcowych                       | Journal of Headache and Pain. 2022;23(1):53. doi:10.1186/s10194-022-01424-w                                                                                   |
| 68. | Goadsby PJ 2022             | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PROGRESS          | Cephalalgia. 2022;42:34-35. doi:10.1177/03331024221117728                                                                                                     |

| Lp. | Publikacja             | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia                                                                                   | Referencja                                                                                    |
|-----|------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 69. | Goadsby 2024           | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PROGRESS                                                  | Neurology. 2024;103(2). doi:10.1212/WNL.0000000000209584                                      |
| 70. | Goadsby P 2024         | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PROGRESS                                                  | Neurology. 2024;102(Suppl. 7). doi:10.1212/WNL.0000000000204701                               |
| 71. | Goadsby 2025           | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PROGRESS                                                  | Cephalalgia. 2025;45(2). doi:10.1177/03331024251320610                                        |
| 72. | Imai 2023              | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Sakai                                                     | Neurol. Ther. 2023;12(6):1981-1991. doi:10.1007/s40120-023-00531-3                            |
| 73. | Lipton RB 2022         | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PROGRESS                                                  | Cephalalgia. 2022;42:65-67. doi:10.1177/03331024221117728                                     |
| 74. | Lipton RB 2022         | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PROGRESS                                                  | Cephalalgia. 2022;42:87-89. doi:10.1177/03331024221117728                                     |
| 75. | Lipton RB 2022         | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PROGRESS                                                  | Cephalalgia. 2022;42:31-32. doi:10.1177/03331024221117728                                     |
| 76. | Lipton 2024            | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PROGRESS                                                  | Neurology. 2025;104(2). doi:10.1212/WNL.0000000000210212                                      |
| 77. | Naegel S 2022          | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania FOCUS                                                     | Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2022;93:41. doi:10.1136/jnnp-2022-abn2.130 |
| 78. | Peter G 2023           | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PROGRESS                                                  | Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2023;94:A52. doi:10.1136/JNPN-2023-ABN.160 |
| 79. | Pozo-Rosich 2022       | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PROGRESS                                                  | Cephalalgia. 2022;42:14-15. doi:10.1177/03331024221117728                                     |
| 80. | Pozo-Rosich 2022       | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania FOCUS                                                     | Cephalalgia. 2022;42:49-50. doi:10.1177/03331024221117728                                     |
| 81. | Pozo-Rosich 2023       | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PROGRESS                                                  | Neurology. 2023;100(17, Suppl. 2). doi:10.1212/WNL.0000000000203657                           |
| 82. | Pozo-Rosich 2026       | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania DELIVER                                                   | Neurol Ther 15, 753–774 (2026). https://doi.org/10.1007/s40120-026-00893-4                    |
| 83. | Richard L 2023         | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PROGRESS                                                  | Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2023;94:A53. doi:10.1136/JNPN-2023-ABN.162 |
| 84. | Silberstein 2024       | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PREEMT                                                    | Headache. 2024;64(7):838-848. doi:10.1111/head.14743                                          |
| 85. | Stokes J 2023          | Punkty końcowe      | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PROGRESS                                                  | Neurology. 2023;100(17, Suppl. 2). doi:10.1212/WNL.0000000000203543                           |
| 86. | Ashina S 2024          | Metodyka            | Analiza łączna dla populacji z migreną epizodyczną i przewlekłą. Brak wyników dla poszczególnych badań. | Neurology. 2024;102(12):7                                                                     |
| 87. | Bhardwaj S 2023        | Metodyka            | Badanie kosztowe                                                                                        | Value in health. 2023;26:S105. doi:10.1016/j.ival.2023.03.557                                 |
| 88. | Boczarska-Jedynak 2023 | Metodyka            | Opracowanie wtórne niesystematyczne                                                                     | Headache. 2023;63(7):849-860. doi:10.1111/head.14588                                          |

| Lp.  | Publikacja        | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia                                                                                   | Referencja                                                                              |
|------|-------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 89.  | Charleston L 2022 | Metodyka            | Analiza łączna - część badań nie uwzględnionych w analizie, brak wyników dla poszczególnych badań       | Annals of Neurology. 2022;92:42-42.<br>doi:10.1002/ana.26484                            |
| 90.  | Charleston L 2022 | Metodyka            | Analiza łączna - część badań nie uwzględnionych w analizie, brak wyników dla poszczególnych badań       | Annals of neurology. 2022;92:42-43<br>doi:10.1002/ana.26484                             |
| 91.  | Cho 2023          | Metodyka            | Opracowanie wtórne niesystematyczne                                                                     | Curr Pain Headache Rep. 2023;27(10):561-569.<br>doi:10.1007/s11916-023-01167-6          |
| 92.  | Chiang 2020       | Metodyka            | Opracowanie wtórne niesystematyczne                                                                     | Progress in Brain Research. 2020;255:143-170.<br>doi:10.1016/bs.pbr.2020.06.019         |
| 93.  | de Vries 2020     | Metodyka            | Opracowanie wtórne niesystematyczne                                                                     | Pharmacology and Therapeutics. 2020;211:107528.<br>doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107528 |
| 94.  | Goadsby PJ 2020   | Metodyka            | Badanie porównujące dawki FRE                                                                           | Neurology. 2020;95(18):E2487-E2499.<br>doi:10.1212/WNL.00000000000010600                |
| 95.  | Haanes 2023       | Metodyka            | Opracowanie wtórne niesystematyczne                                                                     | Lancet. 2023;402(10404):748-749.<br>doi:10.1016/S0140-6736(23)01462-9.                  |
| 96.  | Haghdoost 2023    | Metodyka            | Analiza łączna - brak wyników dla poszczególnych badań                                                  | Cephalalgia. 2023;43(4).<br>doi:10.1177/03331024231159366                               |
| 97.  | Hemasian H 2022   | Metodyka            | Badanie porównujące dwie procedury BTX                                                                  | Journal of Research in Medical Sciences. 2022;27:85.<br>doi:10.4103/jrms.jrms_372_21    |
| 98.  | Jinesh 2023       | Metodyka            | Opracowanie wtórne niesystematyczne                                                                     | Inflammopharmacology. 2023;31(5):2245-2251.<br>doi:10.1007/s10787-023-01276-z           |
| 99.  | Lampl C 2022      | Metodyka            | Analiza łączna - część badań nie uwzględnionych w analizie, brak wyników dla poszczególnych badań       | Journal of Headache and Pain. 2022;23:104.<br>doi:10.1186/s10194-022-01470-4            |
| 100. | Li 2023           | Metodyka            | Opracowanie wtórne niesystematyczne                                                                     | Curr Pain Headache Rep. 2023;27(9):479-488.<br>doi:10.1007/s11916-023-01142-1           |
| 101. | Lipton RB 2022    | Metodyka            | Analiza łączna - część badań nie uwzględnionych w analizie, brak wyników dla poszczególnych badań       | Cephalalgia. 2022;42:40-41.<br>doi:10.1177/03331024221117728                            |
| 102. | Lipton 2025       | Metodyka            | Analiza łączna dla populacji z migreną epizodyczną i przewlekłą. Brak wyników dla poszczególnych badań. | JAMA Neurol. 2025;82(6):560-569.<br>doi:10.1001/jamaneurol.2025.0806                    |
| 103. | Kopka 2022        | Metodyka            | Opracowanie wtórne niesystematyczne                                                                     | Aktualności Neurologiczne. 2022;22(4):180-184.<br>doi:10.15557/AN.2022.0022             |
| 104. | Mackenzie 2022    | Metodyka            | Komentarz                                                                                               | Front Physiol. 2022;13:1067274.<br>doi:10.3389/fphys.2022.1067274                       |
| 105. | McAllister P 2022 | Metodyka            | Analiza łączna - część badań nie uwzględnionych w analizie, brak wyników dla poszczególnych badań       | Journal of headache and pain. 2022;23:112.<br>doi:10.1186/s10194-022-01438-4            |
| 106. | Moreno-Ajona 2020 | Metodyka            | Opracowanie wtórne niesystematyczne                                                                     | Current opinion in neurology. 2020;33(3):309-315.<br>doi:10.1097/WCO.0000000000000806   |

| Lp.  | Publikacja           | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia                                                                                   | Referencja                                                                                                                                                  |
|------|----------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 107. | NA 2022              | Metodyka            | Opis interwencji                                                                                        | American Journal of Health-System Pharmacy. 2022;79(3):113-114. doi: <a href="https://doi.org/10.1093/ajhp/zxab415">10.1093/ajhp/zxab415</a>                |
| 108. | Naghdi 2024          | Metodyka            | Analiza łączna dla populacji z migreną epizodyczną i przewlekłą. Brak wyników dla poszczególnych badań. | BMJ Neurol Open. 2024;6(1). doi:10.1136/bmjno-2023-000616                                                                                                   |
| 109. | Negro 2019           | Metodyka            | Opracowanie wtórne niesystematyczne                                                                     | Expert Opinion on Investigational Drugs. 2019;28(6):555-567. doi: <a href="https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1618830">10.1080/13543784.2019.1618830</a> |
| 110. | Rivera-Mancilla 2020 | Metodyka            | Opracowanie wtórne niesystematyczne                                                                     | Expert Opinion on Drug Safety. 2020;19(10):1237-1250. doi: <a href="https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1811229">10.1080/14740338.2020.1811229</a>        |
| 111. | Rubio-Beltran 2020   | Metodyka            | Badanie przeprowadzone na ludzkich sercach                                                              | Cephalalgia. 2020;40(4):357-366. doi:10.1177/0333102419884943                                                                                               |
| 112. | She 2020             | Metodyka            | Protokół                                                                                                | Medicine (United States). 2020;99(5):E18929. doi:10.1097/MD.00000000000018929                                                                               |
| 113. | Silvestro 2023       | Metodyka            | Opracowanie wtórne niesystematyczne                                                                     | Expert Opin Emerg Drugs. 2023;28(2):79-96. doi:10.1080/14728214.2023.2207819                                                                                |
| 114. | Singh 2022           | Metodyka            | Opis przypadku                                                                                          | Headache. 2022;62:10-11. doi:10.1111/head.14317                                                                                                             |
| 115. | Soni 2020            | Metodyka            | Opracowanie wtórne niesystematyczne                                                                     | Drugs and Aging. 2020;37(7):463-468. doi: <a href="https://doi.org/10.1007/s40266-020-00776-9">10.1007/s40266-020-00776-9</a>                               |
| 116. | Tepper 2018          | Metodyka            | Opracowanie wtórne niesystematyczne                                                                     | Headache. 2018;58(Suppl 3):276-290. doi: <a href="https://doi.org/10.1111/head.13417">10.1111/head.13417</a>                                                |
| 117. | Tepper 2020          | Metodyka            | Opracowanie wtórne niesystematyczne                                                                     | Headache. 2020;60(5):1037-1039. doi: <a href="https://doi.org/10.1111/head.13791">10.1111/head.13791</a>                                                    |
| 118. | Units 2020           | Metodyka            | Opracowanie wtórne niesystematyczne                                                                     | Pain and Therapy. 2020;9(1):195-215. doi: <a href="https://doi.org/10.1007/s40122-020-00159-3">10.1007/s40122-020-00159-3</a>                               |
| 119. | Vig 2022             | Metodyka            | Opis przypadku                                                                                          | Headache. 2022;62(10):1256-1263. doi:10.1111/head.14305                                                                                                     |
| 120. | Zia MF 2025          | Metodyka            | W ramieniu badanym analiza łączna dla interwencji                                                       | Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology. 32(4):73-77. doi: <a href="https://doi.org/10.53555/q0jgn923">10.53555/q0jgn923</a>           |
| 121. | Bedrin 2022          | Typ publikacji      | Praca poglądowa                                                                                         | Drugs of Today. 2022;58:399-405                                                                                                                             |
| 122. | Caronna 2021         | Typ publikacji      | Praca poglądowa                                                                                         | Neurologic Clinics. 2021;39:1-19                                                                                                                            |
| 123. | Cheng S 2021         | Typ publikacji      | Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu                                                       | Clinical neurology. 2021;61(Suppl):226-268. doi:10.5692/clinicalneurology.61_supplement_S226                                                                |
| 124. | Chochol 2025         | Typ publikacji      | Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu                                                       | Neurology. 2025;104(Suppl 7). doi: <a href="https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000208366">10.1212/WNL.0000000000208366</a>                                  |
| 125. | George 2023          | Typ publikacji      | Nie można jednoznacznie zaklasyfikować jako przegląd systematyczny                                      | J Oral Facial Pain Headache. 2023 Winter;37(1):25-32. doi:10.11607/ofph.3163.                                                                               |
| 126. | Hay 2022             | Typ publikacji      | Praca poglądowa                                                                                         | Trends in Pharmacological Sciences. 2022;43:701-702.                                                                                                        |
| 127. | Li 2025              | Typ publikacji      | Przegląd niesystematyczny                                                                               | Drug Des Devel Ther. 2025;19:1231-1247. doi:10.2147/DDDT.S499848                                                                                            |
| 128. | Lipton 2024          | Typ publikacji      | Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu                                                       | Neurology. 2024;102(7, Suppl 1). doi: <a href="https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000205185">10.1212/WNL.0000000000205185</a>                               |

| Lp.                                                   | Publikacja           | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia                                            | Referencja                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 129.                                                  | Martelletti 2020     | Typ publikacji      | Praca pogładowa                                                  | Drugs of the Future. 2020;45: 285-297<br>doi:10.1358/dof.2020.45.5.3123467                                                                              |
| 130.                                                  | Mora Cortes 2025     | Typ publikacji      | Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu                | European Journal of Hospital Pharmacy. 2025;32(Suppl1):A64<br>doi:10.1136/ejhpharm-2025-eehp.129                                                        |
| 131.                                                  | NA 2024              | Typ publikacji      | Korekta do publikacji nie uwzględnionej w analizie               | Cephalalgia. 2024;44(6).<br>doi:10.1177/03331024241255216                                                                                               |
| 132.                                                  | NA 2024              | Typ publikacji      | Korekta do publikacji nie uwzględnionej w analizie               | Neurology. 2024;103(10).<br>doi:10.1212/WNL.000000000000209868                                                                                          |
| 133.                                                  | NA 2023              | Typ publikacji      | Korekta do publikacji nie uwzględnionej w analizie               | The Lancet. 2023;402:774<br>doi:10.1016/S0140-6736(23)01812-3                                                                                           |
| 134.                                                  | NA 2023              | Typ publikacji      | Korekta do publikacji nie uwzględnionej w analizie               | The Lancet. 2023;402:1328                                                                                                                               |
| 135.                                                  | Popoff 2022          | Typ publikacji      | Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie abstraktu | Neurology. 2022;98(18):2972                                                                                                                             |
| 136.                                                  | Yamamoto 2024        | Typ publikacji      | Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu                | Clinical neurology. 2024;64:S247                                                                                                                        |
| 137.                                                  | JapicCTI-205170 2020 | Typ badania         | Badanie w trakcie rekrutacji – brak wyników                      | <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205170">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205170</a> |
| 138.                                                  | NCT05748483 2023     | Typ badania         | Badanie w trakcie rekrutacji - brak wyników                      | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05748483">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05748483</a>                                                   |
| 139.                                                  | Tanei 2025           | Typ badania         | Badanie w trakcie rekrutacji - brak wyników                      | Neurol Med Chir (Tokyo). 2025;65(2):71-80. doi:10.2176/jns-nmc.2024-0201                                                                                |
| 140.                                                  | Artemenko 2023       | Język               | Publikacja w języku rosyjskim                                    | Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2023;123(5):89-99.<br>doi:10.17116/jnevro202312305189.                                                            |
| 141.                                                  | Artemenko 2023       | Język               | Publikacja w języku rosyjskim                                    | Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2023;123(11):64-74.<br>doi:10.17116/jnevro202312311164.                                                           |
| 142.                                                  | Diener 2021          | Język               | Publikacja w języku niemieckim                                   | Arzneimitteltherapie. 2021;39:393-394                                                                                                                   |
| 143.                                                  | Diener 2023          | Język               | Publikacja w języku niemieckim                                   | Psychopharmakotherapie. 2023; 30(05): 174-181                                                                                                           |
| 144.                                                  | Spikowa 2022         | Język               | Publikacja w języku czeskim                                      | Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie. 2022;85:248-256                                                                                          |
| 145.                                                  | Van Balen 2021       | Język               | Publikacja w języku holenderskim                                 | Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. 2021;165: C4978                                                                                                |
| <b>Publikacje z brakiem dostępu do pełnego tekstu</b> |                      |                     |                                                                  |                                                                                                                                                         |
| 1.                                                    | NA 2021              | Brak dostępu        | Brak dostępu do pełnego tekstu                                   | Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 2021;63:169-171                                                                                               |

# Aneks D. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy

## D.1. Badania dla ocenianej interwencji

### D.1.1. Badania RCT

**Tabela 52.**  
**Charakterystyka badania PROGRESS [15, 16]**

| PROGRESS [15, 16]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiene badanie 3 fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ATO w porównaniu do PLC w profilaktyce migreny przewlekłej</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pisemna, świadoma zgoda uczestnika na udział w badaniu, uzyskana przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur specyficznych dla badania;</li> <li>2. Wiek 18-80 lat;</li> <li>3. Migrena przewlekła trwająca <math>\geq 1</math> rok, zdefiniowana zgodnie z kryteriami ICHD-3 (2018);</li> <li>4. Pierwszy atak migreny przed 50 r.z.;</li> <li>5. Wypełnienie elektronicznego dziennika bólu głowy przez co najmniej 20 z 28 dni w trakcie skringingu;</li> <li>6. <math>\geq 15</math> dni z bólem głowy w miesiącu w ciągu <math>\geq 3</math> mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>7. <math>\geq 15</math> dni z bólem głowy (w tym <math>\geq 8</math> dni z migrenowym bólem głowy) w trakcie 4-tyg. skringingu;</li> <li>8. Stosowanie medycznej i skutecznej antykoncepcji przez cały czas trwania badania.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wcześniejsze przyjmowanie atogepantu lub innych gepantów (<math>&gt;3</math> dawki) lub przyjmowanie przeciwciał monoklonalnych anti-CGRP w ciągu 6 miesięcy przed wizytą kwalifikacyjną;</li> <li>2. Migrena, której towarzyszyło podwójne widzenie lub obniżony poziom świadomości oraz migrena siatkówkowa zdefiniowane zgodnie z kryteriami ICHD-3 (2018);</li> <li>3. Brak możliwości odróżnienia bólu migrenowego od napięciowego bólu głowy lub innych rodzajów bólu głowy;</li> <li>4. Aktualne rozpoznanie nowego utrzymującego się codziennego bólu głowy, trójdzielnio-autonomicznego bólu głowy (np. klastrowy ból głowy) lub bolesnej neuropatii czaszkowej, zgodnie z kryteriami ICHD-3 (2018);</li> <li>5. Niewystarczająca odpowiedź na <math>&gt;4</math> zapobiegawcze metody leczenia migreny (o <math>\geq 2</math> różnych mechanizmach) w wywiadzie;</li> <li>6. Przyjmowanie <math>&gt;1</math> leku o udowodnionej skuteczności w prewencji migreny w momencie kwalifikacji lub przyjmowanie 1 leku, gdy: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. lek nie ma ustabilizowanej dawki lub nie był dobrze tolerowany w ciągu 12 tyg. przed pierwszą wizytą,</li> <li>b. uczestnik nie wyraża gotowości lub nie jest w stanie przyjmować leku w ustalonej dawce i schemacie dawkowania przez cały okres trwania badania,</li> <li>c. dodatkowo: lecznicze lub kosmetyczne iniekcje toksyny botulinowej w okolicy głowy, twarzy lub szyi są niedozwolone przez 6 mies. przed wizytą kwalifikacyjną oraz przez cały okres trwania badania;</li> </ol> </li> <li>7. Konieczność stosowania jakiegokolwiek leku, diety (np. soku grejpfrutowego) lub leczenia nefarmakologicznego znajdującego się na liście zabronionych terapii, które nie mogą zostać odstawione ani zastąpione dozwolonym lekiem lub leczeniem alternatywnym;</li> <li>8. Stosowanie opioidów lub barbituranów przez <math>\geq 4</math> dni w miesiącu w ciągu 3 mies. przed pierwszą wizytą lub podczas skringingu (stosowanie barbituranów jest zabronione na 30 dni przed skringiem i przez cały okres trwania badania);</li> <li>9. Ciąża, planowanie ciąży lub karmienie piersią w trakcie badania;</li> <li>10. Występowanie klinicznie istotnych nieprawidłowości w EKG podczas wizyty kwalifikacyjnej;</li> <li>11. QTcF <math>&gt; 450</math> ms u mężczyzn oraz QTcF <math>&gt; 470</math> ms u kobiet podczas pierwszej wizyty w ostatecznym raporcie EKG;</li> <li>12. Klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa, obejmująca m.in.: chorobę niedokrwienną serca (np. niestabilna dławica piersiowa), zaburzenia rytmu serca lub przewodnictwa (np. migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia) bądź czynniki ryzyka wystąpienia <i>forsade de pointes</i> (np. niewydolność serca, hipokaliemia, bradykardia), zawał mięśnia sercowego, przemijający atak niedokrwienny lub udar mózgu w ciągu 6 mies. przed pierwszą wizytą, niewydolność serca III lub IV klasy (wg klasyfikacji NYHA);</li> </ol> |

## PROGRESS [15, 16]

13. Nadciśnienie tętnicze zdefiniowane jako wartość  $>160$  mmHg skurczowego ciśnienia tętniczego (BP) w pozycji siedzącej  $>160$  g lub wartość  $>100$  mmHg rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pozycji siedzącej podczas pierwszej lub drugiej wizyty; pomiary parametrów życiowych przekraczające te wartości mogą być powtórzone tylko jeden raz;
14. Klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych lub którykolwiek z wybranych parametrów podczas pierwszej wizyty: ALT lub AST  $> 1 \times$  GGN (górną granicę normy) lub stężenie bilirubiny całkowitej  $> 1 \times$  GGN (z wyjątkiem pacjentów z rozpoznaniem zespołu Gilberta) lub stężenie albumin w surowicy  $< 2,8$  g/dL;
15. Jakiegokolwiek klinicznie istotna choroba hematologiczna, endokrynologiczna, płucna, nerkowa, wątrobowa, żołądkowo-jelitowa lub neurologiczna, chyba że jej stan pozostaje stabilny  $> 1$  roku przed wizytą i – zdaniem badacza – nie będzie zakłócał udziału w badaniu; pacjenci dializowani z powodu niewydolności nerek są wykluczeni;
16. Wywiad w kierunku ostrego zapalenia wątroby w ciągu 6 mies. przed pierwszą wizytą lub przewlekłe zapalenie wątroby (w tym niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby), lub dodatni wynik w kierunku obecności przeciwciał anti-HAV IgM, antygeny HBsAg, przeciwciał anti-HCV lub anti-HEV IgM.
17. Współistnienie (w opinii badacza) zaburzeń psychiatrycznych, demencji, padaczki lub istotnych zaburzeń neurologicznych, innych niż migrena;
18. Uczestnik cierpi na inne współistniejące schorzenie bólowe, które zdaniem badacza może znacząco wpływać na aktualne zaburzenia bólowe głowy (np. fibromialgia, ból twarzy);
19. Znaczne ryzyko samookaleczenia na podstawie wywiadu klinicznego i odpowiedzi w skali C-SSRS lub ryzyko wyrządzenia krzywdy innym osobom w ocenie badacza; uczestnicy muszą zostać wyłączeni, jeśli zgłaszają myśli samobójcze z intencją, z planem lub bez planu (tj. typ 4 lub 5 w C-SSRS) w ciągu ostatnich 6 mies., lub zgłaszają zachowania samobójcze w okresie 6 mies. przed pierwszą lub drugą wizytą;
20. Nowotwór w wywiadzie w okresie 5 lat przed pierwszą wizytą, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawniokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, lub raka szyjki macicy *in situ*;
21. Wcześniejsze zabiegi w obrębie przewodu pokarmowego lub choroby przewodu pokarmowego w wywiadzie (np. zespoły biegunkowe, nieswoiste zapalenia jelit), które mogą wpływać na wchłanianie lub metabolizm badanego leku; uczestnicy po przebytych operacjach bariatrycznych żołądka, które zostały odwrócone, nie są wykluczeni.
22. Zażywanie narkotyków lub uzależnienie od narkotyków lub alkoholu w ciągu roku przed pierwszą wizytą;
23. Dodatni wynik badania przesiewowego w moczu na obecność narkotyków podczas pierwszej wizyty, chyba że można go wyjaśnić stosowaniem innych leków (np. opioidów przepisywanych w leczeniu bólu migrenowego);
24. Aktualny udział lub udział w badaniu z zastosowaniem produktu leczniczego lub urządzenia eksperymentalnego w ciągu 30 dni przed pierwszą wizytą (dotyczy to również badań z użyciem produktów dopuszczonych do obrotu);
25. Nadwrażliwość lub wystąpienie klinicznie istotnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków anty-CGRP lub nadwrażliwość na którykolwiek składnik stosowanych interwencji (ATO lub PLC);
26. Uczestnik lub jego bliscy członkowie rodziny (rodzice, małżonkowie, rodzeństwo lub dzieci) zatrudnieni u jednego z badaczy, członków personelu badania lub w firmie Allergan;
27. Uczestnik ma stan chorobowy lub znajduje się w sytuacji, która zdaniem badacza może stwarzać dla niego istotne ryzyko, zaburzać wyniki badania lub w istotny sposób utrudniać udział w badaniu;
28. Jakiegokolwiek powody medyczne lub inne (np. małe prawdopodobieństwo przestrzegania procedur badania, niedotrzymywanie terminów wizyt, planowana przeprowadzka w trakcie trwania badania), które w opinii badacza mogą wskazywać, że uczestnik nie będzie dobrym kandydatem do badania.

## Oceniane punkty końcowe

## I-rzędowy PK:

Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych po 12 tyg. leczenia

## II-rzędowe PK:

- Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w miesięcznej liczbie dni z bólem głowy (MHD) i liczbie dni stosowania leków doraźnych po 12 tyg. leczenia;
- $\geq 50\%$  i  $\geq 30\%$  redukcja średniej MMD z 3 mies. w stosunku do wartości wyjściowych;
- Jakość życia (MSQ v2.1 RFR oraz AMI-D PDA w regionach innych niż Europa i Kanada; MSQ v2.1 RFR oraz HIT-6 w Europie i Kanadzie);
- Profil bezpieczeństwa.

## Charakterystyka populacji

| Cecha populacji*                                                   | ATO 30 mg BID           | ATO 60 mg               | PLC                     |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Liczba pacjentów                                                   | 257                     | 261                     | 255                     |
| Wiek [lata], średnia (SD)                                          | 42,6 (11,9)             | 41,7 (12,3)             | 42,0 (12,4)             |
| Odsetek mężczyzn, n (%)                                            | 30 (11,7)               | 36 (13,8)               | 30 (11,8)               |
| Odsetek rasy białej [%]                                            | 151 (58,7)              | 157 (60,2)              | 151 (59,2)              |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)                             | 26,2 (6,7)              | 25,0 (5,5)              | 25,5 (6,0)              |
| MMD, średnia (SD)                                                  | 18,6 (5,1) <sup>a</sup> | 19,2 (5,3) <sup>c</sup> | 18,9 (4,8) <sup>b</sup> |
| MMH, średnia (SD)                                                  | 21,1 (4,1) <sup>a</sup> | 21,5 (4,3) <sup>c</sup> | 21,4 (4,1) <sup>b</sup> |
| Miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych, średnia (SD) | 14,5 (7,2) <sup>a</sup> | 15,5 (7,4) <sup>c</sup> | 15,4 (7,0) <sup>b</sup> |
| 1+                                                                 | 174 (68,8) <sup>a</sup> | 180 (70,3) <sup>c</sup> | 170 (69,1) <sup>b</sup> |

| PROGRESS [15, 16]                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                         |                         |                         |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%) | 2+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 94 (37,2) <sup>d</sup>  | 101 (39,5) <sup>e</sup> | 91 (37,0) <sup>b</sup>  |
|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                         |                         |                         |
|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                         |                         |                         |
| Wcześniejsze stosowanie leków, n (%)                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                         |                         |                         |
|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                         |                         |                         |
|                                                                  | Topiramát                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 120 (46,7) <sup>d</sup> | 120 (46,2) <sup>e</sup> | 119 (46,7) <sup>b</sup> |
|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                         |                         |                         |
| Interwencja i komparator <sup>a</sup>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                         |                         |                         |
| Układ badania                                                    | Równoległy 1:1:1 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                         |                         |                         |
| Schemat leczenia                                                 | <p>Badanie składało się z 3 faz:</p> <p><b>Skrining (4 tyg.)</b>, w trakcie której pacjenci prowadzili elektroniczne dzienniczki, otrzymywali szkolenia i instrukcje;</p> <p><b>Faza leczenia (12 tyg.)</b>, podczas której pacjenci zostali zrandomizowani do leczenia ATO vs PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ATO 60mg raz dziennie (rano) p.o. + PLC 1 tabletka rano i dwie wieczorem</li><li>• PLC dwa razy dziennie (dwie tabletki rano, dwie tabletki wieczorem).</li></ul> <p>Aby dopilnować przestrzeganie zaleceń, uczestnicy otrzymali pierwszą dawkę leczenia w klinice i zostali poinstruowani, by przyjmować lek doustnie, dwa razy dziennie mniej więcej o tej samej porze.</p> <p><b>Faza obserwacji (4 tyg.)</b></p> |                         |                         |                         |
| Kointerwencje                                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Uczestnicy mogli stosować doraźne leki na migrenę (tj. tryptany, pochodne sporyszu, opioidy, leki przeciwbólowe, NLPZ, leki przeciwwymiotne) bez ograniczeń co do częstotliwości i czasu trwania.</li><li>• Zabroniono stosowania gepantów w leczeniu doraźnym.</li><li>• Uczestnicy mogli kontynuować przyjmowanie jednego leku zapobiegającego migrenie określonego w protokole, jeśli dawka była stabilna przez ≥12 tyg. przed pierwszą wizytą i utrzymywała się przez cały okres badania.</li><li>• Odsetek uczestników stosujących leki zapobiegające migrenie został ograniczony do 15%.</li></ul>                                                                                                     |                         |                         |                         |
| Okres interwencji/obserwacji [tyg.]                              | 12 tyg. + 4 tyg. FU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                         |                         |                         |
| Metodyka                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                         |                         |                         |
| Typ i podtyp badania wg AOTMIT                                   | IIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                         |                         |                         |
| Randomizacja                                                     | Randomizacja ze stratyfikacją względem wyjściowego poziomu nadużywania leków przeciwbólowych, wcześniejszego stosowania terapii profilaktycznej CM, liczby wcześniej stosowanych terapii w leczeniu profilaktycznym CM o różnych mechanizmach działania (0 lub ≥1 leków o tym samym mechanizmie lub nieskuteczność 2-4 leków o różnych mechanizmach działania) oraz regionu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                         |                         |                         |
| Ukrycie kodu alokacji                                            | Prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IWRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                         |                         |
| Zaślepienie                                                      | TAK, potrójne (uczestnicy, badacze i personel medyczny)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         |                         |                         |
| Utrata z badania, n/N (%)                                        | <div>29/259 (11,2), opis prawidłowy:<ul style="list-style-type: none"><li>• AE: 10 (3,9)</li><li>• Decyzji pacjenta: 8 (3,1)</li><li>• Odstępstwa od protokołu: 5 (1,9)</li><li>• Brak skuteczności: 5 (1,9)</li><li>• Niestosowania się do zaleceń badacza (<i>noncompliance</i>): 1 (0,4)</li></ul></div> <div>29/262 (11,1), opis prawidłowy:<ul style="list-style-type: none"><li>• Decyzji pacjenta: 14 (5,3)</li><li>• AE: 9 (3,4)</li><li>• Utrata z FU: 3 (1,1)</li><li>• Odstępstwa od protokołu: 2 (0,8)</li><li>• Brak skuteczności: 1 (0,4)</li></ul></div>                                                                                                                                                                              |                         |                         |                         |
| Metodyka implementacji danych utraconych                         | Brak implementacji (model MMRM)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                         |                         |                         |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa            | MedDRA (v24.0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                         |                         |
| Testowana hipoteza wyjściowa                                     | Superiority                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |                         |                         |

| PROGRESS [15, 16]      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metoda analizy wyników | <p>Skuteczność analizowano przy użyciu dwóch różnych populacji, aby spełnić globalne wymagania regulacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza podstawowa: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę interwencji, mieli możliwość oceny danych z dzienniczka eDiary z okresu skringingu oraz <math>\geq 1</math> możliwym do oceny wynik po 4 tyg. leczenia w fazie zaślepienia)</li> <li>• Populacja OTHE (losowo przydzieleni pacjenci, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę interwencji dysponowali kompletnymi danymi z dzienniczka eDiary z okresu skringingu oraz <math>\geq 1</math> możliwym do oceny wynikiem po 4 tygodniach leczenia w fazie podwójnie zaślepionej, niezależnie od faktycznej ekspozycji na leczenie)</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę interwencji)</p> |
| Lokalizacja badania    | Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Chiny, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Republika Korei, Polska, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, UK,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Sponsor badania        | Allergan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

a) Charakterystykę populacji w ramieniu ATO 30 mg BID podano wyłącznie informacyjnie. Ramię to nie spełnia kryteriów włączenia/wykluczenia do niżej przedstawionej analizy.  
b) Dane dla 246 pacjentów;  
c) Dane dla 256 pacjentów;  
d) Dane dla 253 pacjentów.

## D.1.2. Badania nRCT

**Tabela 53.**  
**Charakterystyka badania Ashina 2025 [37]**

| Ashina 2025 [37]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nierandomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie 3 fazy, oceniające długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ATO w profilaktyce migreny przewlekłej wśród pacjentów, którzy ukończyli badanie PROGRESS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Kryteria włączenia</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pisemna, świadoma zgoda uczestnika na udział w badaniu;</li> <li>2. Pacjenci z migreną przewlekłą, którzy ukończyli leczenie w podwójnie zaślepionej, randomizowanej fazie oraz okres obserwacji kontrolnej w badaniu PROGRESS bez istotnych odstępstw od protokołu, u których nie wystąpiły AE mogące wskazywać na niedopuszczalne ryzyko dla bezpieczeństwa pacjenta.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Konieczność stosowania jakiegokolwiek leku, diety (np. soku grejpfrutowego) lub leczenia nefarmakologicznego znajdującego się na liście zabronionych terapii, które nie mogą zostać odstawione ani zastąpione dozwolonym lekiem lub leczeniem alternatywnym;</li> <li>2. Stosowanie leków ziołowych o udowodnionej skuteczności w profilaktyce migreny (np. złocien maruna), oleju CBD oraz konopi w ciągu 30 dni przed pierwszą wizytą oraz w trakcie trwania badania;</li> <li>3. Występowanie klinicznie istotnych nieprawidłowości w EKG podczas pierwszej wizyty;</li> <li>4. Nadciśnienie tętnicze podczas pierwszej wizyty;</li> <li>5. Jakakolwiek klinicznie istotna choroba hematologiczna, endokrynologiczna, sercowo-naczyniowa, płucna, nerkowa, wątrobowa, żołądkowo-jelitowa lub neurologiczna;</li> <li>6. Znaczne ryzyko samookaleczenia lub ryzyko wyrządzenia krzywdy innym osobom; uczestnicy muszą zostać wyłączeni, jeśli od ostatniej wizyty zgłaszali myśli samobójcze z intencją, z planem lub bez planu.</li> </ol> |
| <b>Oceniane punkty końcowe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>I-rzędowe PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>II-rzędowe PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych;</li> <li>• Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy (MHD) względem wartości wyjściowych;</li> <li>• Zmiana średniej miesięcznej liczby dni ze stosowaniem leków doraźnych względem wartości wyjściowych;</li> <li>• <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 75\%</math> i <math>100\%</math> redukcja średniej MMD w stosunku do wartości wyjściowych;</li> <li>• Jakość życia (AMI-D PDA i PI, MSQ v2.1 RFR, RFP, EF).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Charakterystyka populacji</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Ashina 2025 [37]                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Cecha populacji                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ATO 60 mg  |
| Liczba pacjentów                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 325        |
| Wiek [lata], średnia (SD)                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 42 (12,7)  |
| Odsetek mężczyzn, n (%)                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 45 (13,8)  |
| Odsetek rasy białej [%]                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 242 (74,5) |
| BMI [kg/m <sup>3</sup> ], średnia (SD)                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 26,0 (5,9) |
| MMD, średnia (SD)                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 19,2 (4,9) |
| MMH, średnia (SD)                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 21,4 (4,2) |
| Miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych, średnia (SD) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 15,6 (7,1) |
| Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%)   | 1+                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | bd         |
|                                                                    | 2+                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | bd         |
|                                                                    | 3+                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | bd         |
| Wcześniejsze stosowanie leków, n (%)                               | Topiramát                                                                                                                                                                                                                                                                                            | bd         |
|                                                                    | BTX                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | bd         |
| Interwencja i komparator <sup>a</sup>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |
| Układ badania                                                      | Jednoramienne                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |
| Schemat leczenia                                                   | Badanie składało się z dwóch faz:<br><b>Faza leczenia (156 tyg.)</b> , podczas której pacjenci otrzymywali ATO 60mg raz dziennie p.o.;<br><br><b>Faza obserwacji (4 tyg.)</b>                                                                                                                        |            |
| Kointerwencje                                                      | Uczestnicy mogli stosować doraźne leki na migrenę bez ograniczeń co do częstotliwości i czasu trwania.                                                                                                                                                                                               |            |
| Okres interwencji/obserwacji [tyg.]                                | 156 tyg. (analiza pośrednia po 52 tyg.) + 4 tyg. FU                                                                                                                                                                                                                                                  |            |
| Metodyka                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |
| Typ i podtyp badania wg AOTMIT                                     | IID                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |
| Randomizacja                                                       | brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |
| Ukrycie kodu alokacji                                              | brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |
| Zaślepienie                                                        | brak (otwartej próby)                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |
| Utrata z badania, n/N (%)                                          | 106/325 (32,6), opis prawidłowy:<br>• Decyzji pacjenta: 40 (12,3)<br>• AE: 10 (8,3)<br>• Utrata z FU: 8 (2,5)<br>• Brak skuteczności: 5 (1,5)<br>• Niestosowania się do zaleceń: 3 (0,9)<br>• Ciąża: 2 (0,6)                                                                                         |            |
| Metodyka implementacji danych utraconych                           | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa              | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |
| Testowana hipoteza wyjściowa                                       | brak, badanie jednoramienne                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |
| Metoda analizy wyników                                             | • Skuteczność: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę ATO, u których możliwa była ocena danych z dzienniczka eDiary z co najmniej jednego 4-tygodniowego okresu po wprowadzeniu leczenia w badaniu otwartym).<br>• Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę ATO) |            |
| Lokalizacja badania                                                | Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Holandia, Polska, Korea Południowa, Hiszpania, Tajwan, UK)                                                                                                                                                               |            |
| Sponsor badania                                                    | AbbVie                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |

### D.1.3. Badania RWD

Tabela 54.  
Charakterystyka badania GIANT [38]

| GIANT [38]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |             |             |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Prospektywne, wieloośrodkowe, jednoramiennie badanie oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję ATO w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z migreną, u których wcześniejsza terapia profilaktyczna $\geq 3$ lekami była niewystarczająca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |             |             |             |
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |             |             |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>2. Migrena epizodyczna z częstymi napadami (HFEM – <i>high-frequency episodic migraine</i>; 8-14 dni z migreną w miesiącu);</li> <li>3. Migrena przewlekła (CM);</li> <li>4. Wcześniejsze niepowodzenie terapii (przy odpowiednim dawkowaniu i czasie stosowania) <math>\geq 3</math> lekami w ramach profilaktyki migreny spośród następujących opcji: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, <math>\beta</math>-bloker, leki przeciwpadaczkowe lub toksyna botulinowa A (w przypadku CM).</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |             |             |             |
| Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |             |             |             |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Otrzymywanie przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP w ciągu ostatnich 5 mies. przed badaniem;</li> <li>2. Otrzymywanie toksyny botulinowej A w ciągu ostatnich 3 mies. przed badaniem.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |             |             |             |
| Oceniane punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |             |             |             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• I-rzędowe PK: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana średniej MMD dla pacjentów z HFEM po 9-12 tyg. leczenia;</li> <li>• Zmiana średniej MHD dla pacjentów z CM po 9-12 tyg. leczenia;</li> </ul> </li> <li>• II-rzędowe PK: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiany w MAI (ang. <i>Monthly Analgesic Intake</i>; liczba dawek leków doraźnych w miesiącu) i NRS (ang. <i>Numerical Rating Scale</i>, ocena natężenia bólu);</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> i <math>\geq 75\%</math> i <math>100\%</math> redukcja częstości napadów migreny w stosunku do wartości wyjściowych po 9-12 tyg.;</li> <li>• Jakość życia: MIDAS, HIT-6, MIBS-4 (<i>Migraine Interictal Burden Scale</i>);</li> <li>• Zadowolenie z leczenia: PGIC (<i>Patient Global Impression of Change</i>);</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul> </li> </ul> |             |             |             |
| Charakterystyka populacji do analizy efektywności                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |             |             |             |
| Cecha populacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ATO 60 mg   |             |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ogółem      | HFEM        | CM          |
| Liczba pacjentów                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 82          | 35          | 47          |
| Wiek [lata], średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 45,3 (14,7) | 47,1 (13,3) | 44,1 (15,6) |
| Odsetek mężczyzn [%]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 9           | 17          | 2           |
| Odsetek rasy białej [%]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |             | Bd          |             |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 23,4 (3,8)  | 23,2 (3,2)  | 23,4 (3,5)  |
| MMD, średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 10,2 (2,7)  | 10,2 (2,7)  | bd          |
| MHD, średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 22,7 (5,6)  | bd          | 22,7 (5,6)  |
| Miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych, średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |             | bd          |             |
| Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1+          | bd          |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2+          | bd          |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 3+          | bd          |             |
| Wcześniejsze stosowanie leków, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Topiramát   | bd          |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | BTX         | 11 (13,4)   | 1 (2,9)     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |             | 10 (21,3)   |
| Charakterystyka populacji do analizy bezpieczeństwa i tolerancji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |             |             |
| Cecha populacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             | ATO 60 mg   |             |

| GIANT [38]                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |             |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
|                                                                    | Ogółem                                                                                                                                                                                                                                                          | HFEM        | CM          |
| Liczba pacjentów                                                   | 183                                                                                                                                                                                                                                                             | 82          | 101         |
| Wiek [lata], średnia (SD)                                          | 46,1 (15,0)                                                                                                                                                                                                                                                     | 47,8 (13,3) | 46,1 (15,0) |
| Odsetek mężczyzn [%]                                               | 16                                                                                                                                                                                                                                                              | 21          | 12          |
| Odsetek rasy białej [%]                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                 | bd          |             |
| BMI [kg/m²], średnia (SD)                                          | 23,3 (3,8)                                                                                                                                                                                                                                                      | 23,1 (4,7)  | 23,3 (3,8)  |
| MMD, średnia (SD)                                                  | 10,2 (2,8)                                                                                                                                                                                                                                                      | 10,2 (2,8)  | Bd          |
| MHD, średnia (SD)                                                  | 22,7 (6,1)                                                                                                                                                                                                                                                      | bd          | 22,7 (6,1)  |
| Miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych, średnia (SD) |                                                                                                                                                                                                                                                                 | bd          |             |
| Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%)   | 1+                                                                                                                                                                                                                                                              | bd          |             |
|                                                                    | 2+                                                                                                                                                                                                                                                              | bd          |             |
|                                                                    | 3+                                                                                                                                                                                                                                                              | 183 (100,0) | 82 (100,0)  |
| Wcześniejsze stosowanie leków, n (%)                               | Topiramát                                                                                                                                                                                                                                                       | bd          |             |
|                                                                    | BTX                                                                                                                                                                                                                                                             | 10 (12,2)   | 24 (23,8)   |
| Interwencja i komparator                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |             |
| Układ badania                                                      | Jednoramienne                                                                                                                                                                                                                                                   |             |             |
| Schemat leczenia                                                   | ATO 60 mg raz dziennie, leczenie planowane do 12 miesięcy                                                                                                                                                                                                       |             |             |
| Kointerwencje                                                      | bd                                                                                                                                                                                                                                                              |             |             |
| Okres obserwacji [tyg.]                                            | 12 tyg.                                                                                                                                                                                                                                                         |             |             |
| Metodyka                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |             |
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT                                     | IVB                                                                                                                                                                                                                                                             |             |             |
| Randomizacja                                                       | Brak                                                                                                                                                                                                                                                            |             |             |
| Ukrycie kodu alokacji                                              | Brak                                                                                                                                                                                                                                                            |             |             |
| Zaślepienie                                                        | Brak (otwartej próby)                                                                                                                                                                                                                                           |             |             |
| Utrata z badania, n/N (%)                                          | 4 pacjentów zaprzestało stosowania terapii z powodu: <ul style="list-style-type: none"><li>• działań niepożądanych: 2/183 (1)</li><li>• indywidualnej decyzji: 1/183 (0,5)<ul style="list-style-type: none"><li>• braku efektu: 1/183 (0,5)</li></ul></li></ul> |             |             |
| Metodyka implementacji danych utraconych                           | bd                                                                                                                                                                                                                                                              |             |             |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa              | bd                                                                                                                                                                                                                                                              |             |             |
| Testowana hipoteza wyjściowa                                       | bd, badanie jednoramienne                                                                                                                                                                                                                                       |             |             |
| Metoda analizy wyników                                             | Skuteczność terapii:<br>Oceniano u uczestników, którzy otrzymali ≥1 dawkę atogepantu oraz ukończyli ≥12-tygodniowy okres obserwacji.                                                                                                                            |             |             |
|                                                                    | Bezpieczeństwo terapii:<br>Oceniano u wszystkich uczestników, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę atogepantu.                                                                                                                                                            |             |             |
| Lokalizacja badania                                                | Włochy                                                                                                                                                                                                                                                          |             |             |
| Sponsor badania                                                    | IRCCS San Raffaele Roma                                                                                                                                                                                                                                         |             |             |

Tabela 55.  
Charakterystyka badania GIANT-2 [39]

| GIANT-2 [39]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |             |             |                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------------|
| Prospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję ATO w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z migreną, u których wcześniejsza terapia profilaktyczna $\geq 3$ lekami była niewystarczająca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |             |             |                       |
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |             |             |                       |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq 18</math> r.2.;</li> <li>2. Migrena epizodyczna z częstymi napadami (HFEM – <i>high-frequency episodic migraine</i>; 8-14 dni z migreną w miesiącu);</li> <li>3. Migrena przewlekła (CM);</li> <li>4. Wcześniejsze niepowodzenie terapii (przy odpowiednim dawkowaniu i czasie stosowania) <math>\geq 3</math> lekami w ramach profilaktyki migreny (zgodnie z kryteriami refundacyjnymi włoskiej agencji leków AIFA) spośród następujących opcji: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, <math>\beta</math>-blokery, leki przeciwpadaczkowe lub toksyna botulinowa A (w przypadku CM).</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |             |             |                       |
| Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |             |                       |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Otrzymywanie przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP w ciągu ostatnich 12 tyg. przed badaniem;</li> <li>2. Otrzymywanie toksyny botulinowej A w ciągu ostatnich 24 tyg. przed badaniem.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |             |             |                       |
| Oceniane punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |             |             |                       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>I-rzędowe PK:</b></li> <li>• <math>\geq 50\%</math> i <math>\geq 75\%</math> redukcja średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) w stosunku do wartości wyjściowych dla pacjentów z HFEM po 21-24 tyg. leczenia;</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> i <math>\geq 75\%</math> redukcja średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy (MHD) w stosunku do wartości wyjściowych dla pacjentów z CM po 21-24 tyg. leczenia.</li> <li>• <b>II-rzędowe PK:</b></li> <li>• Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) dla pacjentów z HFEM;</li> <li>• Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy (MHD) dla pacjentów z CM;</li> <li>• Zmiany w MAI (ang. <i>Monthly Analgesic Intake</i>; liczba dawek leków doraźnych w miesiącu) i NRS (ang. <i>Numerical Rating Scale</i>, ocena natężenia bólu);</li> <li>• 100% redukcja częstości napadów w stosunku do wartości wyjściowych;</li> <li>• Jakość życia: MIDAS, HIT-6, MIBS-4 (<i>Migraine Interictal Burden Scale</i>);</li> <li>• Zadowolenie z leczenia: PGIC (<i>Patient Global Impression of Change</i>);</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> i <math>\geq 75\%</math> i 100% redukcja częstości napadów w stosunku do wartości wyjściowych po 21-24 tyg. wśród pacjentów po niepowodzeniu terapii przeciwciałami anty-CGRP;</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul> |             |             |                       |
| Charakterystyka populacji do analizy efektywności                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |             |             |                       |
| Cecha populacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ATO 60 mg   |             |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ogółem      | HFEM        | CM                    |
| Liczba pacjentów                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 156         | 64          | 92                    |
| Wiek [lata], średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 47,3 (13,0) | 47,3 (13,5) | 47,3 (12,8)           |
| Odsetek mężczyzn [%]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 20 (12,8)   | 11 (17,2)   | 9 (9,8)               |
| Odsetek rasy białej [%]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | bd          |             |                       |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 23,2 (3,5)  | 22,9 (3,2)  | 23,5 (3,7)            |
| MMD, średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 10,6 (1,9)  | 10,6 (1,9)  | -                     |
| MHD, średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 21,8 (6,0)  | -           | 21,8 (6,0)            |
| Miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych, średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | bd          |             |                       |
| Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1+          | bd          |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2+          | bd          |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 3+          | 156 (100,0) | 64 (100,0) 92 (100,0) |
| Wcześniejsze stosowanie leków, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Topiramet   | bd          |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | BTX         | 35 (22,4)   | 6 (9,4) 29 (31,5)     |
| Charakterystyka populacji do analizy bezpieczeństwa i tolerancji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |             |             |                       |
| Cecha populacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ATO 60 mg   |             |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ogółem      | HFEM        | CM                    |

| GIANT-2 [39]                                                       |           |                                                                                                                                                                                                                                                  |             |             |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| Liczba pacjentów                                                   |           | 233                                                                                                                                                                                                                                              | 94          | 139         |
| Wiek [lata], średnia (SD)                                          |           | 47,4 (12,8)                                                                                                                                                                                                                                      | 47,0 (12,4) | 47,6 (13,1) |
| Odsetek mężczyzn [%]                                               |           | 35 (15,0)                                                                                                                                                                                                                                        | 19 (20,2)   | 16 (11,5)   |
| Odsetek rasy białej [%]                                            |           | bd                                                                                                                                                                                                                                               |             |             |
| BMI [kg/m <sup>3</sup> ], średnia (SD)                             |           | 23,2 (3,4)                                                                                                                                                                                                                                       | 22,9 (3,1)  | 23,4 (3,6)  |
| MMD, średnia (SD)                                                  |           | 10,6 (1,9)                                                                                                                                                                                                                                       | 10,6 (1,9)  | -           |
| MHD, średnia (SD)                                                  |           | 21,8 (6,0)                                                                                                                                                                                                                                       | -           | 21,8 (6,0)  |
| Miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych, średnia (SD) |           | bd                                                                                                                                                                                                                                               |             |             |
| Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%)   | 1+        | bd                                                                                                                                                                                                                                               |             |             |
|                                                                    | 2+        | bd                                                                                                                                                                                                                                               |             |             |
|                                                                    | 3+        | 233 (100,0)                                                                                                                                                                                                                                      | 94 (100,0)  | 139 (100,0) |
| Wcześniejsze stosowanie leków, n (%)                               | Topiramát | bd                                                                                                                                                                                                                                               |             |             |
|                                                                    | BTX       | 48 (20,6)                                                                                                                                                                                                                                        | 7 (7,4)     | 41 (29,5)   |
| Interwencja i komparator                                           |           |                                                                                                                                                                                                                                                  |             |             |
| Układ badania                                                      |           | Jednoramienne                                                                                                                                                                                                                                    |             |             |
| Schemat leczenia                                                   |           | ATO 60 mg raz dziennie, leczenie planowane do 12 miesięcy                                                                                                                                                                                        |             |             |
| Kointerwencje                                                      |           | bd                                                                                                                                                                                                                                               |             |             |
| Okres obserwacji [tyg.]                                            |           | 24 tyg.                                                                                                                                                                                                                                          |             |             |
| Metodyka                                                           |           |                                                                                                                                                                                                                                                  |             |             |
| Typ i podtyp badania wg AOTMIT                                     |           | IVB                                                                                                                                                                                                                                              |             |             |
| Randomizacja                                                       |           | Brak                                                                                                                                                                                                                                             |             |             |
| Ukrycie kodu alokacji                                              |           | Brak                                                                                                                                                                                                                                             |             |             |
| Zaślepienie                                                        |           | Brak (otwartej próby)                                                                                                                                                                                                                            |             |             |
| Utrata z badania, n/N (%)                                          |           | 3 pacjentów zaprzestało stosowania terapii z powodu działań niepożądanych: <ul style="list-style-type: none"><li>ciężkie nudności oraz zaparcia: 2/233 (1)</li><li>nadciśnienie (niezwiązane z ATO): 1/233 (0,4)</li></ul>                       |             |             |
| Metodyka implementacji danych utraconych                           |           | bd                                                                                                                                                                                                                                               |             |             |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa              |           | bd                                                                                                                                                                                                                                               |             |             |
| Testowana hipoteza wyjściowa                                       |           | bd, badanie jednoramienne                                                                                                                                                                                                                        |             |             |
| Metoda analizy wyników                                             |           | Skuteczność terapii:<br>Oceniano u uczestników, którzy otrzymali ≥1 dawkę atogepantu oraz ukończyli ≥24-tygodniowy okres obserwacji.<br><br>Bezpieczeństwo terapii:<br>Oceniano u wszystkich uczestników, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę atogepantu. |             |             |
| Lokalizacja badania                                                |           | Włochy                                                                                                                                                                                                                                           |             |             |
| Sponsor badania                                                    |           | IRCCS San Raffaele Roma                                                                                                                                                                                                                          |             |             |

Tabela 56.  
Charakterystyka badania Russo 2025 [40]

| Russo 2025 [40]                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prospektywne, jednoosódkowe, jednoramienne badanie oceniające skuteczność i tolerancję ATO w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z przewlekłą migreną, u których ≥3 leki profilaktyczne były nieskuteczne |

## Russo 2025 [40]

## Kryteria włączenia

1. Wiek  $\geq 18$  r.ż.;
2. Rozpoznanie CM zgodnie z klasyfikacją ICHD-3, tj. występowanie bólu głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu przez okres dłuższy niż trzy miesiące, z czego co najmniej 8 dni miało cechy bólu migrenowego;
3. Wcześniejsze niepowodzenie terapii  $\geq 3$  terapiami profilaktycznymi z powodu braku skuteczności lub wystąpienia nietolerowanych działań niepożądanych (brak limitu liczby wcześniejszych niepowodzeń leczenia);
4. Dopuszczano jednoczesne stosowanie innych doustnych leków profilaktycznych przeciw migrenie (w monoterapii lub w skojarzeniu), pod warunkiem utrzymywania stabilnej dawki przez co najmniej trzy miesiące przed rozpoczęciem podawania atogepantu.

## Kryteria wykluczenia

1. Pacjenci z bólem głowy spowodowanym nadużywaniem leków (MOH);

## Oceniane punkty końcowe

## • I-rzędowe PK:

- Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) po 12 tyg. oraz 24 tyg. leczenia;
- $\geq 50\%$  redukcja wyjściowej ilości średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) po 12 oraz 24 tyg. leczenia.

## • II-rzędowe PK:

- Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy (MHD);
- Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową średniej miesięcznej liczby dni ze stosowaniem leków doraźnych;
- $\geq 50\%$  redukcja wyjściowej ilości średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy (MHD) po 12 oraz 24 tyg. leczenia;
- $\geq 75\%$  redukcja wyjściowej ilości średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) po 12 oraz 24 tyg. leczenia;
- Odsetek uczestników, u których doszło do transformacji migreny przewlekłej do migreny epizodycznej;
- Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy o nasileniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim;
- Zmiany w nasileniu objawów lękowych i depresyjnych (skala HADS, ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*);
- Jakość życia: HIT-6;
- Zadowolenie z leczenia: PGIC (*Patient Global Impression of Change*);
- Profil bezpieczeństwa.

## Charakterystyka populacji do analizy efektywności

| Cecha populacji                                                    |           | ATO 60 mg    |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|--------------|
| Liczba pacjentów                                                   |           | 100          |
| Wiek [lata], średnia (SD)                                          |           | 43 (11)      |
| Odsetek mężczyzn [%]                                               |           | 7            |
| Odsetek rasy białej [%]                                            |           | bd           |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)                             |           | 25,72 (4,78) |
| MMD, średnia (SD)                                                  |           | 15,7 (6,24)  |
| MHD, średnia (SD)                                                  |           | 21,64 (5,65) |
| Miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych, średnia (SD) |           | 11,31 (1,99) |
| Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%)   | 1+        | 0 (0)        |
|                                                                    | 2+        | 0 (0)        |
|                                                                    | 3+        | 100 (100)    |
| Wcześniejsze stosowanie leków, n (%)                               | Topiramet | bd           |
|                                                                    | BTX       | 14 (14,0)    |

## Interwencja i komparator

|                         |                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Układ badania           | Jednoramienne                                                                                                                                                                                       |
| Schemat leczenia        | ATO 60 mg raz dziennie                                                                                                                                                                              |
| Kointerwencje           | Doustne leki profilaktyczne przeciw migrenie (w monoterapii lub w skojarzeniu), pod warunkiem utrzymywania stabilnej dawki przez co najmniej trzy miesiące przed rozpoczęciem podawania atogepantu. |
| Okres obserwacji [tyg.] | 24                                                                                                                                                                                                  |

## Metodyka

| Russo 2025 [40]                                       |                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT                        | IVB                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Randomizacja                                          | Brak                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ukrycie kodu alokacji                                 | Brak                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zaslepienie                                           | Brak (otwartej próby)                                                                                                                                                                                                                                    |
| Utrata z badania, n/N (%)                             | 11 pacjentów zaprzestało stosowania terapii z powodu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• złej tolerancji leku: 2/111 (1,8) <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciąży: 2/111 (1,8)</li> </ul> </li> <li>• braku efektu: 7/111 (6,3)</li> </ul> |
| Metodyka implementacji danych utraconych              | bd                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | bd                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Testowana hipoteza wyjściowa                          | bd, badanie jednoramienne                                                                                                                                                                                                                                |
| Metoda analizy wyników                                | Skuteczność i tolerancję oceniano u uczestników, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę atogepantu oraz ukończyli 24-tygodniowy okres obserwacji.                                                                                                               |
| Lokalizacja badania                                   | Norwegia                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Sponsor badania                                       | Headache Center at NeuroClinic Norway                                                                                                                                                                                                                    |

Tabela 57.  
Charakterystyka badania Muñoz-Vendrell 2025 [41]

| Muñoz-Vendrell 2025 [40]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Retrospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie oceniające skuteczność i tolerancję ATO w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z migreną, u których co najmniej jedno przeciwciało monoklonalne anty-CGRP było nieskuteczne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |             |
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |             |
| <div><div>2. Wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</div><div>3. Rozpoznanie migreny zgodnie z klasyfikacją ICHD-3;</div><div>4. <math>\geq 8</math> dni z migreną w miesiącu w <i>baseline</i>;</div><div>5. Wcześniejsze niepowodzenie terapii <math>\geq 3</math> lekami w ramach profilaktyki migreny, w tym <math>\geq 1</math> przeciwciałem monoklonalnym anty-CGRP;</div><div>6. Dostępność danych dotyczących bólów głowy z okresu <math>\geq 3</math> miesięcy obserwacji po rozpoczęciu leczenia;</div><div>7. Ból głowy z nadużywania leków (MOH) oraz codzienny, ciągły ból głowy nie stanowiły kryterium wykluczenia.</div></div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |             |
| Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |
| -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |             |
| Oceniane punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |
| <div><div><div>• I-rzędowy PK:</div><div>• <math>\geq 50\%</math> redukcja wyjściowej ilości średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) po 12 tyg. leczenia.</div></div><div><div>• II-rzędowe PK:</div><div>• <math>\geq 50\%</math> redukcja wyjściowej ilości średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) po 24 tyg. leczenia;</div><div>• <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 75\%</math>, 100% redukcja wyjściowej ilości średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) po 12 i 24 tyg. leczenia;</div><div>• Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD);</div><div>• Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy (MHD);</div><div>• Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową średniej miesięcznej liczby dni ze stosowaniem leków doraźnych;</div><div>• Zmiana w nasileniu bólów głowy;</div><div>• Jakość życia: HIT-6, MIDAS, MSQ, PGI po 12 i 24 tyg. leczenia skorygowane o wcześniejsze stosowanie przeciwciał anty-CGRP;</div><div>• Zmiany w nasileniu objawów lękowych i depresyjnych (HADS);</div><div>• Profil bezpieczeństwa.</div></div></div> |             |
| Charakterystyka populacji do analizy efektywności                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |             |
| Cecha populacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ATO 60 mg   |
| Liczba pacjentów                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 252*        |
| Wiek [lata], średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 48.9 (12.7) |

| Muñoz-Vendrell 2025 [40]                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Odsetek mężczyzn [%]                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 16,7                       |
| Odsetek rasy białej [%]                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | bd                         |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | bd                         |
| MMD, mediana (IQR)                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 16 (11 - 25)               |
| MHD, mediana (IQR)                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 27 (18,3 - 30)             |
| Miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych, mediana (IQR) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 20 (13 - 30)               |
| Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%)    | 1+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0 (0)                      |
|                                                                     | 2+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0 (0)                      |
|                                                                     | 3+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 252 (100)                  |
| Wcześniejsze stosowanie leków, n (%)                                | Topiramát                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 208 (82,5)                 |
|                                                                     | BTX                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 228 (90,5)                 |
| Interwencja i komparator                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |
| Układ badania                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Jednoramienne              |
| Schemat leczenia                                                    | ATO 60 mg raz dziennie (wyjątek stanowiło 2 pacjentów (0,8%), którzy otrzymali ATO w dawce 10 mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |
| Kointerwencje                                                       | Doustne leki profilaktyczne przeciw migrenie lub BTX, doraźne leki przeciwbólowe.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |
| Okres obserwacji [tyg.]                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 12/24 tyg.                 |
| Metodyka                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |
| Typ i podtyp badania wg AOTMIT                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | IVB                        |
| Randomizacja                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Brak                       |
| Ukrycie kodu alokacji                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Brak                       |
| Zaslepienie                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Brak (otwartej próby)      |
| Utrata z badania, n/N (%)                                           | 83/252 (33) pacjentów zaprzestało stosowania terapii w ciągu 24 tyg. obserwacji z powodu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• braku skuteczności: 60 (24)</li> <li>• złej tolerancji leku: 19 (7)</li> <li>• ciąży: 3 (1)</li> </ul>                                                                                                                                                                                 |                            |
| Metodyka implementacji danych utraconych                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | bd                         |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | bd                         |
| Testowana hipoteza wyjściowa                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | bd, badanie jednoramienne  |
| Metoda analizy wyników                                              | Skuteczność i tolerancję oceniano u uczestników, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę ATO oraz ukończyli co najmniej 12-tygodniowy okres obserwacji.<br>12 tyg.: wszyscy pacjenci, którzy ukończyli 12 tyg. FU;<br>24 tyg.: skuteczność oceniano u wszystkich pacjentów, którzy ukończyli 24-tyg. FU + non-responderów (152 os.); bezpieczeństwo i jakość życia oceniano wśród pacjentów, którzy ukończyli 24 tyg. FU (86 os.) |                            |
| Lokalizacja badania                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Wieloośrodkowe (Hiszpania) |
| Sponsor badania                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | bd                         |

a) w tym 49 (19,4%) pacjentów z migreną epizodyczną nieuwzględnionych w niniejszej analizie.

## D.2. Badania dla komparatorów

**Tabela 58.**  
**Charakterystyka badań PREEMPT [18–21]**

| PREEMPT (PREEMPT-1 i PREEMPT-2)* [18–21]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |            |             |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|-------------|-------------|
| Program dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych fazy III, mających na celu ocenę skuteczność i bezpieczeństwa BTX+BSC względem PLC+BSC w populacji pacjentów z przewlekłą migreną                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |            |             |             |
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |            |             |             |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 18–65 lat;</li> <li>2. Rozpoznanie migreny przewlekłej wg kryteriów ICHD-2 z wyjątkiem „skomplikowanej migreny” (migrena hemiplegiczna, migrena typu podstawnego, migrena okoporażna, zawał migrenowy);</li> <li>3. Dostępność danych z dzienniczka pacjenta z 28-dniowego okresu przed randomizacją dla <math>\geq 20</math> dni;</li> <li>4. Występowanie bólu głowy przez <math>\geq 15</math> dni z bólem głowy, trwający każdego dnia <math>\geq 4</math> h, z czego <math>\geq 50\%</math> dni dotyczy migrenowego bólu głowy lub prawdopodobnej migreny w trakcie 28-dniowego okresu przed randomizacją;</li> <li>5. <math>\geq 4</math> odrębne epizody bólu głowy, trwającego co <math>\geq 4</math> h w trakcie 28-dniowego okresu przed randomizacją</li> <li>6. Negatywny wynik testu ciążowego z moczu oraz stosowanie skutecznych metod antykoncepcji u kobiet z potencjałem rozrodczym.</li> </ol> |            |            |             |             |
| Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |            |            |             |             |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Istotne klinicznie choroby współistniejące, np. choroby nerwowo-mięśniowe (np. miastenia, zespół Eatona-Lamberta, stwardnienie zanikowe boczne); rozpoznanie innych pierwotnych lub wtórnych bólów głowy;</li> <li>2. Stosowanie jakiegokolwiek profilaktyki bólów głowy w okresie 28 dni przed randomizacją;</li> <li>3. Nasilenie depresji wg kwestionariusza BDI <math>&gt; 24</math> pkt;</li> <li>4. Zaburzenia stawu skroniowo-zuchwowego;</li> <li>5. Fibromialgia;</li> <li>6. Zaburzenia psychiczne, mogące mieć wpływ na uczestnictwo pacjenta w badaniu;</li> <li>7. Uprzednia ekspozycja na toksynę botulinową dowolnego serotypu.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                              |            |            |             |             |
| Oceniane punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |            |             |             |
| <b>I-rzędowy PK:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana częstości epizodów bólu głowy w okresie 28 dni względem wartości początkowej w 24. tyg. (PREEMPT 1);</li> <li>• Zmiana liczby dni z bólem głowy w okresie 28 dni względem wartości początkowej w 24 tyg. (PREEMPT 2)</li> </ul> <b>II-rzędowe PK:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba epizodów migreny;</li> <li>• Liczba epizodów bólu głowy;</li> <li>• Liczba dni z bólem głowy, liczba dni z migreną;</li> <li>• Liczba dni z umiarkowanym/silnym bólem głowy;</li> <li>• Łączna liczba godzin bólu głowy;</li> <li>• Jakość życia (kwestionariusze: HIT-6, MSQ, HIS);</li> <li>• Zużycie leków przeciwbólowych;</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                           |            |            |             |             |
| Charakterystyka populacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |            |             |             |
| Cecha populacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | PREEMPT-1  |            | PREEMPT-2   |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | BTX        | PLC        | BTX         | PLC         |
| Liczba pacjentów                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 341        | 338        | 347         | 358         |
| Wiek [lata], średnia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 41,2 (bd)  | 42,1 (bd)  | 41,0 (bd)   | 40,9 (bd)   |
| Odsetek mężczyzn, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 37 (10,9)  | 48 (14,2)  | 15,4        | 13,8        |
| Odsetek rasy białej [%]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 305 (89,4) | 309 (91,4) | 89,7        | 89,9        |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 26,7 (bd)  | 27,3 (bd)  | 27,1        | 26,7        |
| MMD, średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 19,1 (4,0) | 19,1 (4,1) | 19,2 (3,94) | 18,7 (4,05) |
| MHD, średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 20,0 (3,7) | 19,8 (3,7) | 19,9 (3,63) | 19,7 (3,65) |
| Miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych, średnia (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | bd         | bd         | bd          | bd          |
| 1+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 203 (59,5) | 217 (64,2) | 222 (64)    | 237 (66,2)  |
| 2+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 122 (35,8) | 127 (37,6) | 130 (37,5)  | 140 (39,1)  |

| PREEMPT (PREEMPT-1 i PREEMPT-2)* [18–21]                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                      |                                                                                         |            |            |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%) | 3+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 82 (24,0)                                                                                                                                                                            | 84 (24,9)                                                                               | 103 (29,7) | 113 (31,6) |
| Wcześniejsze stosowanie leków, n (%)                             | Topiramet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | bd                                                                                                                                                                                   | bd                                                                                      | bd         | bd         |
|                                                                  | BTX                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0                                                                                                                                                                                    | 0                                                                                       | 0          | 0          |
| Interwencja i komparator                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                      |                                                                                         |            |            |
| Układ badania                                                    | Równoległy 1:1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                      |                                                                                         |            |            |
| Schemat leczenia                                                 | BTX: domięśniowo, w łącznej dawce 155 U w 31 stałych miejsc regionu głowy i szyi („fixed-site protocol”), z możliwością podania maks. 40 dodatkowych jednostek do decyzji lekarza („follow-the-pain strategy”) – maksymalnie 195 U w 39 miejsc regionu głowy i szyi, co 12 tyg.<br>PLC: domięśniowo, co 12 tyg., schemat dawkowania jak w BTX |                                                                                                                                                                                      |                                                                                         |            |            |
| Kointerwencje                                                    | Leczenie przeciwbólowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                      |                                                                                         |            |            |
| Okres interwencji/obserwacji [tyg.]                              | Okres interwencji:<br>2 cykle BTX co 12 tyg. (24 tyg.) + 3 cykle BTX co 12 tyg. w fazie przedłużonej <sup>b</sup><br>Okres obserwacji:<br>56 tyg. (24 tyg. faza podwójnie zaślepiena + 36 tyg. faza przedłużona) <sup>b</sup>                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                      |                                                                                         |            |            |
| Metodyka                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                      |                                                                                         |            |            |
| Typ i podtyp badania wg AOTMIT                                   | IIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                      |                                                                                         |            |            |
| Randomizacja                                                     | Tak, randomizacja centralna, blokowa (wielkość bloku = 4) ze stratyfikacją ze względu na nadużywanie leków przeciwbólowych (tak / nie), definiowane jako przyjmowanie prostych analgetyków przez ≥15 dni lub innych leków lub terapii skojarzonej przez ≥10 dni (≥2 dni/tydz.) w ciągu 28-dniowego okresu przed randomizacją                  |                                                                                                                                                                                      |                                                                                         |            |            |
| Ukrycie kodu alokacji                                            | Tak, z wykorzystaniem systemu IVRS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                      |                                                                                         |            |            |
| Zaślepienie                                                      | Tak, podwójne<br>(zaślepieniu podlegali pacjenci, badacz oraz osoby oceniające wyniki)                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                      |                                                                                         |            |            |
| Utrata z badania, n/N (%)                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | BTX                                                                                                                                                                                  | PLC                                                                                     |            |            |
|                                                                  | PREEMPT-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Zaprzestanie leczenia (przed 24 tyg.): 45/341 (13%), w tym utrata z badania 6/341 (2%)                                                                                               | Zaprzestanie leczenia (przed 24 tyg.): 43/338 (13%), w tym utrata z badania 15/341 (4%) |            |            |
|                                                                  | PREEMPT-2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Zaprzestanie leczenia (przed 24 tyg.): 36/347 (10%), w tym utrata z badania 7/347 (2%)                                                                                               | Zaprzestanie leczenia (przed 24 tyg.): 24/358 (7%), w tym utrata z badania 8/348 (2%)   |            |            |
|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                      |                                                                                         |            |            |
| Metodyka implementacji danych utraconych                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | mLOCF                                                                                                                                                                                |                                                                                         |            |            |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | MedDRA (v. 11.0)                                                                                                                                                                     |                                                                                         |            |            |
| Testowana hipoteza wyjściowa                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Superiority                                                                                                                                                                          |                                                                                         |            |            |
| Metoda analizy wyników                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Sk: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT)<br>Bp: analiza w populacji zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianych interwencji w dniu 0. (mITT) |                                                                                         |            |            |
| Lokalizacja badania                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Wieloośrodkowe<br>(PREEMPT1: Kanada, USA<br>PREEMPT2: Kanada, USA, Chorwacja, Szwajcaria, Niemcy, Wielka Brytania)                                                                   |                                                                                         |            |            |
| Sponsor badania                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Allergan Inc.                                                                                                                                                                        |                                                                                         |            |            |

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

b) Faza przedłużona badania nie została uwzględniona w niniejszej analizie.

Tabela 59.  
Charakterystyka badania Tepper 2017 [22, 23]

| Tepper 2017 [22, 23]                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie 2 fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ERE w porównaniu do PLC w profilaktyce migreny przewlekłej |

## Tepper 2017 [22, 23]

## Kryteria włączenia

1. Wiek 18-65 lat;
2. Migrena przewlekła (z lub bez aury);
3.  $\geq 15$  dni z bólem głowy w miesiącu (w tym  $\geq 8$  dni z migrenowym bólem głowy) w ciągu  $\geq 3$  mies. przed rozpoczęciem badania oraz w trakcie trwania fazy początkowej badania (na podstawie dokumentacji medycznej lub samodzielnego raportowania);
4. Przestrzeganie zasad wypełniania dzienniczka podczas fazy początkowej na poziomie  $\geq 80\%$ ;
5. Do udziału w badaniu dopuszczono również pacjentów nadużywających tryptanów, pochodnych sporyszu, leków przeciwbólowych oraz leków skojarzonych (dowolnej kombinacji wymienionych lub prostych leków przeciwbólowych z opiatami lub butalbitem).

## Kryteria wykluczenia

1. Wystąpienie pierwszego napadu migrenowego w wieku  $>50$  lat;
2. Klasterowy ból głowy, migrena hemiplegiczna, migreny przewlekłe z ciągłym bólem (np. brak okresów wolnych od bólu w ciągu 1 mies. przed screeningiem) w wywiadzie;
3. Brak odpowiedzi na  $>3$  rodzaje leczenia profilaktycznego ( $\geq 6$  tyg. leczenia w ogólnie przyjętych dawkach) spośród: kwasu walproinowego i pochodnych, topiramatu,  $\beta$ -blokerów, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, flunaryzyny lub werapamilu, wenlafaksyny lub deswenlafaksyny, duloksetyny lub milnacipranu, toksyny botulinowej, lizynoprylu lub kandesartanu; zaprzestanie leczenia profilaktycznego powinno nastąpić  $\geq 2$  mies. przed *baseline*, a  $\geq 4$  mies. przed skринingiem dla toksyny botulinowej;
4. Stosowanie toksyny botulinowej w okolicę głowy lub szyi przez w ciągu  $\geq 4$  mies. przed rozpoczęciem badania oraz w trakcie;
5. Nadużywanie leków doraźnych:  $\geq 15$  dni dla prostych leków złożonych ( $>3$  dni/tydzień podczas skринingu z  $\geq 5$  dniami w dzienniczku),  $\geq 10$  dni dla tryptanów ( $>2$  dni/tydzień podczas skринingu z  $\geq 5$  dniami w dzienniczku),  $\geq 10$  dni dla pochodnych ergotaminy ( $>2$  dni/tydzień podczas skринingu z  $\geq 5$  dniami w dzienniczku),  $\geq 10$  dni dla złożonej terapii (ergotaminy, tryptany, złożone leki przeciwbólowe lub proste) ( $>2$  dni/tydzień podczas skринingu z  $\geq 5$  dniami w dzienniczku); przyjmowanie preparatów z butalbitem  $>6$  dni w ciągu 3 mies. przed skринingiem;
6. Stosowanie farmakoterapii profilaktycznej migreny w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania oraz w trakcie jego trwania.

## Oceniane punkty końcowe

## I-rzędowe PK:

- Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych po 12 tyg. leczenia

## II-rzędowe PK:

- $\geq 50\%$  redukcja średniej MMD z 3 mies. w stosunku do wartości wyjściowych Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w miesięcznej liczbie dni stosowania leków doraźnych po 12 tyg. leczenia Zmiana od wartości początkowej w łącznych godzinach bólu głowy (o dowolnym nasileniu);
- Profil bezpieczeństwa.

## Charakterystyka populacji

| Cecha populacji*                                                   |           | ERE 140 mg  | PLC         |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-------------|
| Liczba pacjentów                                                   |           | 190         | 286         |
| Wiek [lata], średnia (SD)                                          |           | 42,9 (11,1) | 42,1 (11,3) |
| Odsetek mężczyzn, n (%)                                            |           | 30 (16)     | 60 (21)     |
| Odsetek rasy białej, n (%)                                         |           | 184 (97)    | 268 (94)    |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)                             |           | Bd          | Bd          |
| MMD, średnia (SD)                                                  |           | 17,8 (4,7)  | 18,2 (4,7)  |
| MHD, średnia (SD)                                                  |           | 20,7 (3,8)  | 21,1 (3,9)  |
| Miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych, średnia (SD) |           | bd          | bd          |
| Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%)   | 1+        | 126 (66,0)  | 200 (70)    |
|                                                                    | 2+        | 92 (48,0)   | 142 (50)    |
|                                                                    | 3+        | 65 (34,2)   | 98 (34,2)   |
| Wcześniejsze stosowanie leków, n (%)                               | Topiramat | 97 (51)     | 150 (52)    |
|                                                                    | BTX       | 43 (23)     | 65 (23)     |

## Interwencja i komparator\*

Układ badania

3:2

| Tepper 2017 [22, 23]                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Schemat leczenia                                      | <p>Badanie składało się z 4 faz:</p> <p><b>Skrining (do 3 tyg.)</b></p> <p><b>Faza początkowa (4 tyg.)</b> w której pacjenci prowadzili elektroniczne dzienniczki</p> <p><b>Faza leczenia (12 tyg.)</b> w której pacjenci zostali zrandomizowani do leczenia ERE vs PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ERE podawany podskórnym w dawce 140 mg raz na 4 tyg. w dwóch podaniach po 1 ml</li> <li>• PLC podawane podskórnym raz na 4 tyg. w dwóch podaniach po 1 ml</li> </ul> <p><b>Faza obserwacji (12 tyg.)</b></p>                                                                                                                                                                                      |
| Kointerwencje                                         | Bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Okres interwencji/obserwacji [tyg.]                   | 12 tyg. + 12 tyg. FU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Metodyka                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Typ i podtyp badania wg AOTMIT                        | IIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Randomizacja                                          | Randomizacja centralna ze stratyfikacją względem regionu (Ameryka Północna vs. Europa) oraz nadużywania leków (nadużywanie vs. brak).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Ukrycie kodu alokacji                                 | Prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IVRS lub IWRS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zaślepienie                                           | Potrójne: pacjent, personel sponsora badania, personel medyczny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Utrata z badania, n/N (%)                             | <p>4/190 (2,1) opis prawidłowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie otrzymało ERE: 2<sup>a</sup> (1,1)</li> <li>• Na życzenie pacjenta: 1 (0,5)</li> <li>• Utrata z FU: 1 (0,5)</li> <li>• AE: 2 (1,1)</li> <li>• Brak wyników <i>post-baseline</i>: 1<sup>c</sup> (0,5)</li> </ul> <p>13/286 (4,5), opis prawidłowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie otrzymało PLC: 4<sup>b</sup> (1,4)</li> <li>• Na życzenie pacjenta: 6 (2,1)</li> <li>• AE: 2 (0,7)</li> <li>• Dyskwalifikacja: 2 (0,7)</li> <li>• Utrata z FU: 2 (0,7)</li> <li>• Niestosowanie się do zaleceń badacza (<i>noncompliance</i>): 1 (0,3)</li> <li>• Brak wyników <i>post-baseline</i>: 1<sup>c</sup> (0,5)</li> </ul> |
| Metodyka implementacji danych utraconych              | Brak implementacji (model LMEM)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | MedDRA (v19.0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Testowana hipoteza wyjściowa                          | Superiority                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Metoda analizy wyników                                | <p>Sk.: EAS (ang. <i>efficacy analysis set</i>) - wszyscy pacjenci, którzy zostali zrandomizowani do badania, oraz którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz ukończyli przynajmniej jedną ocenę <i>post-baseline</i>.</p> <p>Bp: SAS – wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Lokalizacja badania                                   | Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Czechy, Dania, Finlandia, Niemcy, Norwegia, Polska, Szwecja, UK)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sponsor badania                                       | Amgen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

a) W badaniu były też inne ramiona, ale ze względu na brak spełnienia kryteriów włączenia/wykluczenia nie zostały włączone do niniejszej analizy, a tym samym nie uwzględniono ich w opisie charakterystyki

b) Nie uwzględniono w analizie bezpieczeństwa i skuteczności

c) Nie uwzględniono w analizie skuteczności

**Tabela 60.**  
**Charakterystyka badania FOCUS [24, 25]**

| FOCUS [24, 25]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie fazy 3b oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania FRE w porównaniu do PLC u pacjentów chorych na migrenę, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na 2-4 schematy leczenia w różnych mechanizmach                                                                                                                                                                           |  |
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zdolność do wyrażenia świadomej, pisemnej zgody;</li> <li>2. Wiek 18-70 lat;</li> <li>3. Migrena zdiagnozowana u pacjentów w wieku ≤50 r.ż.;</li> <li>4. Dobry ogólny stan zdrowia w opinii badacza, określony na podstawie wywiadu medycznego, badania fizykalnego, wyników badań laboratoryjnych oraz EKG;</li> <li>5. Masa ciała ≥45 kg i BMI w zakresie 17,5–34,9 kg/m<sup>2</sup>;</li> </ol> |  |

## FOCUS [24, 25]

6. Migrena w wywiadzie (def. zgodna z kryteriami ICHD-3 lub postawiona na podstawie oceny klinicznej)  $\geq 12$  mies. przed włączeniem do badania;
7. Pacjenci z migreną epizodyczną lub przewlekłą w momencie rozpoczęcia badania, jak określono w protokole i na podstawie prospektywnie zebranych informacji podczas 28-dniowego okresu „run-in”;
8. W przypadku migreny epizodycznej ból głowy przez  $\geq 6$  dni (ale  $< 15$  dni) w miesiącu, przy czym  $\geq 4$  dni spełniały którekolwiek z następujących kryteriów:
  - a. Kryteria C i D dla migreny bez aury (ICHD-3 1.1);
  - b. Kryteria B i C dla migreny z aurą (ICHD-3 1.2);
  - c. Prawdopodobna migrena (podtyp migreny, w której brakuje tylko jednego kryterium migreny) lub
  - d. Stosowanie tryptanów lub pochodnych ergotaminy w leczeniu bólu głowy;
9. W przypadku migreny przewlekłej ból głowy przez  $\geq 15$  dni w miesiącu, przy czym  $\geq 8$  dni spełniały którekolwiek z następujących kryteriów:
  - a. Kryteria C i D dla migreny bez aury (ICHD-3 1.1);
  - b. Kryteria B i C dla migreny z aurą (ICHD-3 1.2);
  - c. Prawdopodobna migrena (podtyp migreny, w której brakuje tylko jednego kryterium migreny) lub
  - d. Stosowanie tryptanów lub pochodnych ergotaminy w leczeniu bólu głowy;
10. Zgoda na brak rozpoczynania nowej terapii profilaktycznej migreny w okresie „run-in”, w okresie zaślepienia oraz otwartej próby (w momencie skringingu musiało upłynąć  $\geq 5$  okresów półtrwania od zakończenia poprzedniej terapii profilaktycznej);
11. Inne przyjmowane profilaktycznie leki musiały być stosowane w ustabilizowanych dawkach przez  $\geq 2$  mies. przed skringingiem, bez zmian w trakcie badania;
12. Wypełnianie elektronicznego dzienniczka dla  $\geq 24$  dni z 28 w okresie „run-in”;
13. Kobiety włączano tylko po uzyskaniu ujemnego wyniku testu  $\beta$ -HCG w surowicy, jeśli były bezpłodne lub w okresie pomenopauzalnym; kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować skuteczne metody antykoncepcji przez cały okres trwania badania i 6 mies. po jego zakończeniu;
14. U mężczyzn potwierdzona bezpłodność, a w przypadku płodności stosowanie (wraz z partnerkami) skutecznych metod antykoncepcji przez cały okres trwania badania i 6 mies. po jego zakończeniu;
15. Udokumentowane niepowodzenie terapii (zdefiniowane zgodnie z protokołem) 2-4 klasami leków profilaktycznych przeciw migrenie w ciągu ostatnich 10 lat z wymienionych poniżej:
  - a. B-blokery (propranolol, metoprolol, atenolol lub bisoprolol);
  - b. Leki przeciwdrgawkowe (topiramata);
  - c. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina);
  - d. Blokery kanału wapniowego (flunaryzyna);
  - e. Antagoniści receptora angiotensyny II (kandesartan);
  - f. Toksyna botulinowa A ( $\geq 2$  serie zakończone  $\geq 3$  mies. przed skringingiem);
  - g. Kwas walproinowy;
16. Uwzględniono zarówno pacjentów nadużywających leków na ostry ból głowy, jak i chorych, którzy takich leków nie nadużywali;
17. Zdolność do przestrzegania zasad badania: zgoda na stosowanie się do ograniczeń, przebywanie w ośrodku przez wymagany czas, uczestniczenie w wizytach kontrolnych zgodnie z protokołem.

## Kryteria wykluczenia

1. Pacjenci przyjmujący leki profilaktyczne przeciw migrenie  $> 5$  dni i planujący kontynuację ich stosowania;
2. Stosowanie toksyny botulinowej w obrębie twarzy, głowy i szyi w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania;
3. Leczenie opioidami lub barbituranami przez  $> 4$  dni w okresie „run-in”;
4. Inne interwencje lub urządzenia stosowane przeciw migrenie w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania;
5. Stosowanie tryptanów lub ergotaminy jako leczenie profilaktyczne migreny;
6. Niesteroidowe leki przeciwzapalne stosowane jako leczenie profilaktyczne migreny lub prawie codziennie w innych wskazaniach, z wyjątkiem aspiryny w małych dawkach w profilaktyce chorób układu krążenia;
7. Nieprzerwane bóle głowy, definiowane jako bóle głowy trwające  $> 80\%$  czasu, kiedy osoba nie śpi oraz  $< 4$  dni bez bólu głowy w miesiącu; codzienny ból głowy był akceptowalny, jeśli bóle występowały  $\leq 80\%$  czasu, kiedy osoba nie śpi, przez większość dni;
8. Wcześniejsza ekspozycja na przeciwciała monoklonalne anti-CGRP;
9. Istotne kliniczne choroby hematologiczne, sercowo-naczyniowe, nerkowe, endokrynologiczne, płucne, żołądkowo-jelitowe, moczowo-płciowe, neurologiczne, wątrobowe lub oczne, które zdaniem badacza mogłyby zagrażać pacjentowi lub utrudniać jego udział w badaniu;
10. Aktualne lub przebyte istotne zaburzenia psychiatryczne, które zdaniem badacza mogłyby zagrażać pacjentowi lub utrudniać jego udział w badaniu, w tym: silna depresja, zaburzenia lękowe (np. panika, uogólnione zaburzenie lękowe), próba samobójcza w przeszłości lub myśli samobójcze ze sprecyzowanym planem w ciągu ostatnich 2 lat, lub obecne myśli samobójcze (wg skali eC-SSRS);
11. Wywiad w kierunku istotnych chorób sercowo-naczyniowych lub niedokrwienych (np. zawał serca, niedokrwienie mózgu, niedokrwienie obwodowe) lub epizodów zakrzepowo-zatorowych (tętnicznych lub żylnych), takich jak udar mózgu (w tym TIA), zakrzepica żył głębokich czy zatorowość płucna;
12. Wywiad w kierunku HIV, gruźlicy, przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C;
13. Wywiad w kierunku nowotworu w przeszłości lub obecnie, z wyjątkiem właściwie leczonego raka skóry niebędącego czerniakiem w ciągu ostatnich 5 lat;
14. Pacjentki w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie trwania badania;
15. Udział w innym badaniu klinicznym z nową substancją czynną lub lekiem na receptę w ciągu 2 miesięcy przed skringingiem (lub 3 miesięcy w przypadku leków biologicznych o nieznanym okresie półtrwania) lub  $< 5$  okresów półtrwania badanego leku – w zależności od tego, który okres był dłuższy; aktualny udział w innym badaniu leku/urządzenia medycznego również był kryterium wyłączenia;

## FOCUS [24, 25]

16. Jakiegokolwiek nieprawidłowości w EKG w ocenie badacza;
17. Jakiegokolwiek inne istotne klinicznie nieprawidłowości laboratoryjne;
18. Enzymy wątrobowe (ALT, AST, ALP)  $>1,5 \times$  GGN lub podejrzenie uszkodzenia hepatocytów;
19. Stężenie kreatyniny w surowicy  $>1,5 \times$  GGN, istotny klinicznie białkomocz lub inne dowody na choroby nerek;
20. Wywiad w kierunku nadużywania alkoholu lub narkotyków w ciągu 2 lat przed skринingiem; uzależnienie od narkotyków w ciągu 5 lat przed skринingiem;
21. Pacjenci niezdolni do udziału lub ukończenia badania z innych powodów, w opinii badacza;
22. Pracownicy ośrodka lub sponsora bezpośrednio zaangażowani w badanie lub ich krewni;
23. Pacjenci wcześniej wykluczeni.

## Oceniane punkty końcowe

## I-rzędowy PK:

- Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych po 12 tyg. leczenia.

## II-rzędowy PK:

- Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych po 4 tyg. leczeni. Odsetek uczestników, u których uzyskano zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 50\%$  i  $\geq 75\%$  (50% i 75% wskaźnik odpowiedzi) w 4 i 12 tyg. leczenia;
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w 4 i 12 tyg. leczenia;
- Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową liczby dni stosowania dowolnego leku na ostry ból głowy w 12 tyg. leczenia;
- Jakość życia;
- Profil bezpieczeństwa.

## Charakterystyka populacji

| Cecha populacji                                                    | FRE 675 mg QM    | FRE 225 mg Q3Mb  | PLC              |
|--------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Liczba pacjentów                                                   | 276 <sup>a</sup> | 283 <sup>b</sup> | 279 <sup>c</sup> |
| Wiek [lata], średnia (SD)                                          | 45,8 (11,0)      | 45,9 (11,1)      | 46,8 (11,1)      |
| Odsetek mężczyzn, n (%)                                            | 47 (17,0)        | 45 (15,9)        | 46 (16,5)        |
| Odsetek rasy białej [%]                                            | 262 (94,9)       | 262 (92,6)       | 262 (93,9)       |
| BMI [kg/m <sup>3</sup> ], średnia (SD)                             | 25,1 (4,1)       | 25,3 (4,3)       | 25,3 (4,1)       |
| MMD, średnia (SD)                                                  | 14,1 (5,6)       | 14,1 (5,6)       | 14,3 (6,1)       |
| MHD, średnia (SD) <sup>d</sup>                                     | 12,4 (5,8)       | 12,7 (5,8)       | 12,8 (5,9)       |
| Miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych, średnia (SD) | 12,8 (6,2)       | 12,2 (6,0)       | 12,3 (6,3)       |
| Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%)   | 1+               | 0 (0,0)          | 0 (0,0)          |
|                                                                    | 2+               | 276 (100)        | 283 (100)        |
|                                                                    | 3+               | 134 (48,6)       | 148 (52,3)       |
| Wcześniejsze stosowanie leków, n (%)                               | Topiramát        | bd               | bd               |
|                                                                    | BTX              | 75 (27)          | 71 (25)          |

## Interwencja i komparator

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Układ badania                       | Równoległy 1:1:1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Schemat leczenia                    | <p>Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów obowiązywał 28-dniowy okres run-in. Badanie składało się z 2 faz:</p> <p><b>Faza randomizacji (12 tyg.),</b> w której pacjenci zostali zrandomizowani do 3 grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>FRE 675 mg QM:</b> 675 mg podawany pierwszego miesiąca w postaci trzech wstrzyknięć podskórnych w różne miejsca, 1 raz na kwartał, w kolejnych 2 miesiącach podawano PLC;</li> <li>• <b>FRE 225 mg Q3M:</b> 675 mg jako dawka początkowa w postaci 3 wstrzyknięć podskórnych w różne miejsca, a w kolejnych 2 miesiącach tylko 225 mg FRE</li> <li>• <b>PLC:</b> wstrzyknięcia podskórne PLC raz w miesiącu zgodnie z powyższymi interwencjami</li> </ul> <p><b>Faza otwarta badania (12 tyg.)</b> w której pacjenci przyjmowali podskórne iniekcje FRE w dawce 225 mg raz w miesiącu.</p> |
| Kointerwencje                       | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Okres interwencji/obserwacji [tyg.] | 12 tyg. + 12 tyg. fazy otwartej* + 6 mies. FU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| FOCUS [24, 25]                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metodyka                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Typ i podtyp badania wg AOTMIT                        | IIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Randomizacja                                          | Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na klasyfikację migreny (migrena przewlekła lub epizodyczna), płeć, kraj oraz niepowodzenia terapii z udziałem 2 lub 3 klas leków w profilaktyce migreny + kwasu walproinowego lub walproinianu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ukrycie kodu alokacji                                 | Prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IRS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Zaslepienie                                           | Tak, poczwórne: sponsor, badacz, personel medyczny, uczestnik.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Utrata z badania, n/N (%)                             | <div> <div> 4/276 (1,4) opis prawidłowy: <ul style="list-style-type: none"> <li>Wycofanie zgody przez pacjenta: 1 (0,4)</li> <li>AE: 1 (0,4)</li> <li>Niestosowanie się do zaleceń badacza (<i>noncompliance</i>): 1 (0,4)</li> <li>Słaba efektywność: 1 (0,4)</li> </ul> </div> <div> 11/283 (3,9), opis prawidłowy: <ul style="list-style-type: none"> <li>AE: 4 (1,4)</li> <li>Wycofanie zgody przez pacjenta: 4 (1,4)</li> <li>Odstępstwa od protokołu: 2 (0,7)</li> <li>Inne: 1 (0,4)</li> </ul> </div> <div> 13/279 (4,7), opis prawidłowy: <ul style="list-style-type: none"> <li>Odstępstwa od protokołu: 5 (1,8)</li> <li>AE: 3 (1,1)</li> <li>Wycofanie zgody przez pacjenta: 1 (0,4)</li> <li>Utrata z FU: 1 (0,4)</li> <li>Niestosowanie się do zaleceń badacza (<i>noncompliance</i>): 1 (0,4)</li> <li>Słaba efektywność: 1 (0,4)</li> <li>Inne: 1 (0,4)</li> </ul> </div> </div> |
| Metodyka implementacji danych utraconych              | Brak implementacji (model MMRM)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | MedDRA v. 18.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Testowana hipoteza wyjściowa                          | Superiority                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Metoda analizy wyników                                | Skuteczność terapii: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i przez co najmniej 10 dni przeprowadzali ocenę skuteczności)<br>Bezpieczeństwo terapii: wszyscy zrandomizowani uczestnicy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Lokalizacja badania                                   | Wieloośrodkowe (USA, Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Polska, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, UK)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sponsor badania                                       | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

a) w tym 107 (39%) pacjentów z migreną epizodyczną nie uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej;  
b) w tym 110 (39%) pacjentów z migreną epizodyczną nie uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej;  
c) w tym 112 (40%) pacjentów z migreną epizodyczną nie uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej.  
d) W tym przynajmniej 1 dzień z bólem o umiarkowanym natężeniu.  
e) Faza otwarta badania nie została uwzględniona w niniejszej analizie.

**Tabela 61.**  
**Charakterystyka badania Sakai 2021 [26–28]**

| Sakai 2021 [26–28]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaslepięte badanie 3 fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania FRE w porównaniu do PLC w profilaktyce migreny przewlekłej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>Podpisanie świadomej zgody;</li> <li>Wiek 18–70 lat;</li> <li>Migrena przewlekła, zdefiniowana zgodnie z ICHD-3, z pierwszym atakiem w wieku <math>\leq 50</math> r.ż. lub ocena kliniczna sugerująca rozpoznanie migreny utrzymującej się przez <math>\geq 12</math> mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>Spełnienie następujących wymagań w trakcie 28-dniowego skriningu: <ol style="list-style-type: none"> <li>Ból głowy utrzymujący się <math>\geq 15</math> dni i spełniający kryteria ICHD-3 beta;</li> <li>Spełnienie któregośkolwiek z kryteriów przez <math>\geq 8</math> dni: kryteria C i D dla migreny bez aury (ICHD-3 1.1), kryteria B i C dla migreny z aurą (ICHD-3 1.2), prawdopodobna migrena (podtyp migreny, w której brakuje tylko jednego kryterium migreny), stosowanie tryptanów lub pochodnych ergotaminy w celu leczenia ustalonego bólu głowy;</li> </ol> </li> <li>Brak leczenia profilaktycznego migreny lub stosowanie <math>\leq 1</math> leku profilaktycznego (ustabilizowane leczenie przez <math>\geq 2</math> mies.);</li> <li>BMI 17,5–37,5; masa ciała 35–120 kg;</li> </ol> |

**Sakai 2021 [26–28]**

7. Prowadzenie dzienniczka przez 24 z 28 dni skriningu ( $\geq 85\%$ );
8. Gotowość do przestrzegania protokołu i pozostania w ośrodku.

**Kryteria wykluczenia**

1. Leczenie toksyną botulinową A w jakimkolwiek wskazaniu medycznym lub kosmetycznym, w obrębie głowy, twarzy, szyi, w ciągu 4 mies. przed wyrażeniem zgody na uczestnictwo w badaniu;
2. Stosowanie opioidów lub barbituranów  $>4$  dni/mies.;
3. Brak skuteczności  $\geq 2$  grup leków profilaktycznych stosowanych  $\geq 3$  mies. w akceptowanych dawkach terapeutycznych:
  - a. topiramat, kwas walproinowy i pochodne,
  - b. lomerizyna, flunarizyna, pizotyfen,
  - c. amitryptylina, nortryptylina, wenlafaksyna, duloksetyna,
  - d. atenolol, nadolol, metoprolol, propranolol, tymolol;
4. Stosowanie interwencji/urządzeń przeciwmigrenowych (np. blokady nerwów, przezczaszkowa stymulacja magnetyczna) w ciągu 2 mies. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu;
5. Ciągłe bóle głowy:  $>80\%$  czasu, kiedy pacjent nie śpi lub  $<4$  dni bez bólu/miesiąc;
6. Istotne choroby układowe (hematologiczne, sercowe, nerkowe, endokrynologiczne, płucne, pokarmowe, moczowo-płciowe, neurologiczne, wątrobowe, okulistyczne);
7. Istotne zaburzenia psychiatryczne, w tym próba samobójcza w przeszłości lub myśli samobójcze z planem w ciągu ostatnich 2 lat;
8. Choroby sercowo-naczyniowe/choroby niedokrwienne (np. zawał, udar/TIA, choroba naczyń obwodowych) lub zdarzenia zakrzepowo-zatorowe;
9. Infekcja lub wywiad w kierunku HIV, gruźlicy, HBV, HCV;
10. Nowotwór w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem leczonego raka skóry niebędącego czerniakiem);
11. Nadwrażliwość na białka podawane we wstrzyknięciach, w tym przeciwciała monoklonalne;
12. Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 2 mies. lub  $<5$  okresów półtrwania badanego leku (w zależności od tego, który okres jest dłuższy);
13. Ekspozycja na przeciwciała anty-CGRP w przeszłości;
14. Nieprawidłowości w EKG uznane za istotne klinicznie;
15. Inne istotne odchylenia w badaniach laboratoryjnych;
16. ALT, AST, ALP  $>1,5 \times$  GGN lub podejrzenie uszkodzenia wątroby;
17. Stężenie kreatyniny w surowicy  $>1,5 \times$  GGN, istotny białkomocz lub choroba nerek;
18. Uzależnienie od alkoholu/narkotyków w ciągu ostatnich 5 lat lub nadużywanie w ciągu 2 lat;
19. Kobiety karmiące piersią lub z dodatnim testem ciążowym;
20. Brak skutecznej antykoncepcji u aktywnych seksualnie mężczyzn i kobiet w wieku rozrodczym; wymagane stosowanie 2 metod antykoncepcji w trakcie badania i przez 225 dni po ostatniej dawce;
21. Jakiegokolwiek inne okoliczności, które zdaniem badacza uniemożliwiają udział w badaniu.

**Oceniane punkty końcowe****I-rzędowy PK:**

- Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu względem wartości wyjściowych po 12 tyg. leczenia.

**II-rzędowe PK:**

- Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych po 12 tyg. leczenia
- Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o nasileniu przynajmniej umiarkowanym w miesiącu o  $\geq 50\%$
- Zmiana średniej miesięcznej liczby dni stosowania leków doraźnych względem wartości wyjściowych po 12 tyg. leczenia
- Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu względem wartości wyjściowych po 12 tyg. leczenia w podgrupie pacjentów, którzy nie otrzymywali jednocześnie leków zapobiegawczych na migrenę;
- Jakość życia;
- Profil bezpieczeństwa.

**Charakterystyka populacji**

| Cecha populacji*                                                          | FRE 675 mg QM           | FRE 225 mg Q3M          | PLC                     |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>Liczba pacjentów</b>                                                   | 191                     | 189                     | 191                     |
| <b>Wiek [lata], średnia (SD)</b>                                          | 43,5 (10,2)             | 42,7 (10,2)             | 42,1 (10,2)             |
| <b>Odsetek mężczyzn, n (%)</b>                                            | 26 (13,6)               | 26 (13,8)               | 28 (14,7)               |
| <b>Odsetek rasy białej [%]</b>                                            | 0                       | 0                       | 0                       |
| <b>BMI [kg/m<sup>2</sup>], średnia (SD)</b>                               | 22,4 (3,4)              | 23,4 (4,1)              | 22,8 (3,4)              |
| <b>MMD, średnia (SD)*</b>                                                 | 15,2 (5,0) <sup>a</sup> | 16,4 (5,3) <sup>b</sup> | 15,4 (5,0) <sup>c</sup> |
| <b>MHD, średnia (SD)</b>                                                  | 21,1 (3,9) <sup>a</sup> | 21,6 (4,1) <sup>b</sup> | 21,2 (4,3) <sup>c</sup> |
| <b>Miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych, średnia (SD)</b> | bd                      | bd                      | bd                      |

| Sakai 2021 [26–28]                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                  |                                                                                                                                    |           |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%) | 1+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 191 (100)                                                                                                        | 189 (100)                                                                                                                          | 191 (100) |
|                                                                  | 2+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | bd                                                                                                               | bd                                                                                                                                 | bd        |
|                                                                  | 3+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Bd                                                                                                               | Bd                                                                                                                                 | Bd        |
| Wcześniejsze stosowanie leków, n (%)                             | Topiramát                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Bd                                                                                                               | Bd                                                                                                                                 | Bd        |
|                                                                  | BTX                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Bd                                                                                                               | Bd                                                                                                                                 | Bd        |
| Interwencja i komparator*                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                  |                                                                                                                                    |           |
| Układ badania                                                    | Równoległy 1:1:1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                  |                                                                                                                                    |           |
| Schemat leczenia                                                 | <b>Badanie składało się z:</b><br><b>Skriningu (4 tyg.)</b><br><b>Fazy leczenia (12 tyg.)</b> , podczas której pacjenci zostali zrandomizowani do 3 grup:<br>• <b>FRE 675 mg QM:</b> 675 mg podawany pierwszego miesiąca w postaci trzech wstrzyknięć podskórnych w różne miejsca, 1 raz na kwartał, w kolejnych 2 miesiącach podawano PLC;<br>• <b>FRE 225 mg Q3M:</b> 675 mg jako dawka początkowa w [postaci 3 wstrzyknięć podskórnych w różne miejsca, a w kolejnych 2 miesiącach tylko 225 mg FRE<br>• <b>PLC:</b> wstrzyknięcia podskórne PLC raz w miesiącu zgodnie z powyższymi interwencjami |                                                                                                                  |                                                                                                                                    |           |
| Kointerwencje                                                    | Leki profilaktyczne w migrenie były dozwolone u nie więcej niż 30 pacjentów objętych badaniem, jeśli dawka nie uległa zmianie przez 2 miesiące przed badaniem przesiewowym i była utrzymywana na stałym poziomie przez cały czas trwania badania, w przeciwnym razie były zabronione.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                  |                                                                                                                                    |           |
| Okres interwencji/obserwacji [tyg.]                              | 12 tyg.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                  |                                                                                                                                    |           |
| Metodyka                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                  |                                                                                                                                    |           |
| Typ i podtyp badania wg AOTMIT                                   | IIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                  |                                                                                                                                    |           |
| Randomizacja                                                     | Randomizacja ze stratyfikacją względem płci, kraju i stosowania leków profilaktycznych w migrenie (tak vs. nie).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                  |                                                                                                                                    |           |
| Ukrycie kodu alokacji                                            | Prawidłowe, z wykorzystaniem elektronicznego IRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                  |                                                                                                                                    |           |
| Zaślepienie                                                      | TAK, podwójne (uczestnicy, badacze)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                  |                                                                                                                                    |           |
| Utrata z badania, n/N (%)                                        | 11/191 (5,8), opis prawidłowy:<br>• Wycofanie zgody przez pacjenta: 4 (2,1)<br>• AE: 1 (0,5)<br>• Odstępstwa od protokołu: 4 (2,1)<br>• Inne: 2 (1,0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 7/189 (3,7), opis prawidłowy:<br>• Wycofanie zgody przez pacjenta: 2 (1,1)<br>• Odstępstwa od protokołu: 5 (2,6) | 12/191 (6,3), opis prawidłowy:<br>• Wycofanie zgody przez pacjenta: 2 (1,0)<br>• AE: 3 (1,6)<br>• Odstępstwa od protokołu: 7 (3,7) |           |
| Metodyka implementacji danych utraconych                         | Brak implementacji (model MMRM)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                  |                                                                                                                                    |           |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa            | MedDRA (v22.0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                  |                                                                                                                                    |           |
| Testowana hipoteza wyjściowa                                     | Superiority                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                  |                                                                                                                                    |           |
| Metoda analizy wyników                                           | Sk: FAS (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku oraz mieli przynajmniej jeden wynik po <i>baseline</i> dla I-rzędowego PK)<br>Bp: SAS (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                  |                                                                                                                                    |           |
| Lokalizacja badania                                              | Wieloośrodkowe (Japonia i Korea)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                  |                                                                                                                                    |           |
| Sponsor badania                                                  | Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                  |                                                                                                                                    |           |

a) N = 190;

b) N = 188;

c) N = 191.

**Tabela 62.**  
**Charakterystyka badania HALO CM [29, 30]**

| HALO CM [29, 30]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepięone badanie 3 fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania FRE w porównaniu do PLC w profilaktyce migreny przewlekłej</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Kryteria włączenia</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Podpisanie świadomej zgody;</li> <li>2. Wiek 18 do 70 lat;</li> <li>3. Migrena zdiagnozowana zgodnie z kryteriami ICHD-3 beta trwająca co najmniej 12 miesięcy;</li> <li>4. Spełnienie następujących wymagań w trakcie 28-dniowego skringu: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Ból głowy utrzymujący się <math>\geq 15</math> dni i spełniający kryteria ICHD-3 beta;</li> <li>b. Spełnienie któregośkolwiek z kryteriów przez <math>\geq 8</math> dni: kryteria C i D dla migreny bez aury (ICHD-3 1.1), kryteria B i C dla migreny z aurą (ICHD-3 1.2), prawdopodobna migrena (podtyp migreny, w której brakuje tylko jednego kryterium migreny), stosowanie tryptanów lub pochodnych ergotaminy w celu leczenia ustalonego bólu głowy;</li> </ol> </li> <li>5. Brak leczenia profilaktycznego migreny lub stosowanie <math>\leq 1</math> leku profilaktycznego (ustabilizowane leczenie przez <math>\geq 2</math> mies.).</li> <li>6. BMI 17,5–37,5; masa ciała 45–115 kg;</li> <li>7. Pacjenci bez potencjału rozrodczego lub pacjenci z potencjałem rozrodczym, pod warunkiem stosowania 2 skutecznych metod antykoncepcji wraz z partnerem przez cały okres badania i 7,5 miesiąca po przyjęciu ostatniej dawki; u kobiet z potencjałem rozrodczym konieczny negatywny wynik <math>\beta</math>-HCG w surowicy;</li> <li>8. Dobry stan zdrowia na podstawie wywiadu medycznego i psychiatrycznego, badania lekarskiego, EKG oraz badań laboratoryjnych;</li> <li>9. Prowadzenie dzienniczka przez 24 z 28 dni skringu (<math>\geq 85\%</math>);</li> <li>10. Gotowość do przestrzegania protokołu i pozostania w ośrodku;</li> <li>11. W protokole dopuszczono możliwość kwalifikacji <math>\leq 30\%</math> pacjentów, którzy stosowali stałą dawkę jednego leku zapobiegającego migrenie przez co najmniej 2 miesiące przed rozpoczęciem badania.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leczenie toksyną botulinową A w jakimkolwiek wskazaniu medycznym lub kosmetycznym, w obrębie głowy, twarzy, szyi, w ciągu 4 mies. przed wyrażeniem zgody na uczestnictwo w badaniu;</li> <li>2. Stosowanie opioidów lub barbituranów <math>&gt;4</math> dni/mies.;</li> <li>3. Brak skuteczności <math>\geq 2</math> grup leków profilaktycznych stosowanych <math>\geq 3</math> mies. w akceptowanych dawkach terapeutycznych: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. kwas walproinowy i pochodne,</li> <li>b. topiramat,</li> <li>c. amitryptylina, nortryptylina, wenlafaksyna,</li> <li>d. atenolol, nadolol, metoprolol, propranolol, tymolol;</li> </ol> </li> <li>4. Stosowanie interwencji/urządzeń przeciwmigrenowych (np. blokady nerwów, przeczaszkowa stymulacja magnetyczna) w ciągu 2 mies. przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu;</li> <li>5. Ciągłe bóle głowy: <math>&gt;80\%</math> czasu, kiedy pacjent nie śpi lub <math>&lt;4</math> dni bez bólu/miesiąc;</li> <li>6. Istotne choroby układowe (hematologiczne, sercowe, nerkowe, endokrynologiczne, płucne, pokarmowe, moczowo-płciowe, neurologiczne, wątrobowe, okulistyczne);</li> <li>7. Istotne zaburzenia psychiatryczne (depresja, zaburzenia lękowe) w ocenie badacza;</li> <li>8. Choroby sercowo-naczyniowe/choroby niedokrwienne (np. zawał, udar/TIA, choroba naczyń obwodowych) lub zdarzenia zakrzepowo-zatorowe;</li> <li>9. Infekcja lub wywiad w kierunku HIV, gruźlicy, HBV, HCV;</li> <li>10. Nowotwór w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem leczonego raka skóry niebędącego czerniakiem);</li> <li>11. Nadwrażliwość na białka podawane we wstrzyknięciach, w tym przeciwciała monoklonalne;</li> <li>12. Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 2 mies. lub <math>&lt;5</math> okresów półtrwania badanego leku (w zależności od tego, który okres jest dłuższy);</li> <li>13. Ekspozycja na przeciwciała anty-CGRP w przeszłości;</li> <li>14. Nieprawidłowości w EKG uznane za istotne klinicznie;</li> <li>15. Inne istotne odchylenia w badaniach laboratoryjnych;</li> <li>16. ALT, AST, ALP <math>&gt;1,5 \times</math> GGN lub podejrzenie uszkodzenia wątroby;</li> <li>17. Stężenie kreatyniny w surowicy <math>&gt;1,5 \times</math> GGN, istotny białkomocz lub choroba nerek;</li> <li>18. Wywiad w kierunku nadużywania narkotyków lub alkoholu w ciągu całego życia;</li> <li>19. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>20. Brak skutecznej antykoncepcji u aktywnych seksualnie mężczyzn i kobiet w wieku rozrodczym; wymagane stosowanie 2 metod antykoncepcji w trakcie badania i przez 225 dni po ostatniej dawce;</li> <li>21. Jakiegokolwiek inne okoliczności, które zdaniem badacza uniemożliwiają udział w badaniu.</li> </ol> |
| <b>Oceniane punkty końcowe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p><b>I-rzędowy PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy względem wartości wyjściowych;</li> </ul> <p><b>II-rzędowy PK testowane hierarchicznie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu;</li> <li>• Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu o <math>\geq 50\%</math>;</li> <li>• Zmiana względem wartości wyjściowych średniej liczby dni stosowania leków doraźnych w miesiącu w 12 tyg., leczenia;</li> <li>• Jakość życia;</li> <li>• Bezpieczeństwo.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| HALO CM [29, 30]                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                       |             |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Charakterystyka populacji                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                       |             |
| Cecha populacji                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | FRE 675 mg QM                                                                                                                                                                                                                                       | FRE 225 mg Q3M                                                                                                                                                                        | PLC         |
| Liczba pacjentów                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 376                                                                                                                                                                                                                                                 | 379                                                                                                                                                                                   | 375         |
| Wiek [lata], średnia (SD)                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 42,0 (12,4)                                                                                                                                                                                                                                         | 40,6 (12,0)                                                                                                                                                                           | 41,4 (12,0) |
| Odsetek mężczyzn, n (%)                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 45 (12)                                                                                                                                                                                                                                             | 49 (13)                                                                                                                                                                               | 45 (12)     |
| Odsetek rasy białej [%]                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | bd                                                                                                                                                                                                                                                  | bd                                                                                                                                                                                    | bd          |
| BMI [kg/m <sup>3</sup> ], średnia (SD)                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 26,6 (5,4)                                                                                                                                                                                                                                          | 26,5 (5,1)                                                                                                                                                                            | 26,5 (5,0)  |
| MMD, średnia (SD)                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 16,2 (4,9)                                                                                                                                                                                                                                          | 16,0 (5,2)                                                                                                                                                                            | 16,4 (5,2)  |
| MHD, średnia (SD)                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 13,2 (5,5)                                                                                                                                                                                                                                          | 12,8 (5,8)                                                                                                                                                                            | 13,3 (5,8)  |
| Miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych, średnia (SD) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 13,1 (6,8)                                                                                                                                                                                                                                          | 13,1 (7,2)                                                                                                                                                                            | 13,0 (6,9)  |
| Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%)   | 1+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 77 (20)                                                                                                                                                                                                                                             | 85 (22)                                                                                                                                                                               | 77 (21)     |
|                                                                    | 2+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | bd                                                                                                                                                                                                                                                  | bd                                                                                                                                                                                    | bd          |
|                                                                    | 3+                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | bd                                                                                                                                                                                                                                                  | bd                                                                                                                                                                                    | bd          |
| Wcześniejsze stosowanie leków, n (%)                               | Topiramát                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 106 (28)                                                                                                                                                                                                                                            | 117 (31)                                                                                                                                                                              | 117 (31)    |
|                                                                    | BTX                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 66 (18)                                                                                                                                                                                                                                             | 50 (13)                                                                                                                                                                               | 49 (13)     |
| Interwencja i komparator <sup>a</sup>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                       |             |
| Układ badania                                                      | Równoległy 1:1:1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                       |             |
| Schemat leczenia                                                   | <b>Badanie składało się z 2 faz:</b><br><b>Faza początkowa (28 dni)</b> , w której pacjenci byli zobligowani do wypełniania elektronicznego dzienniczka, na podstawie którego zostali zrandomizowanej fazy leczenia.<br><b>Faza leczenia (12 tyg.)</b> , podczas której pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z grup:<br>• <b>FRE 675 mg QM</b> : 675 mg FRE podawany pierwszego miesiąca w postaci 3 wstrzyknięć podskórnych, 1 raz na kwartał, w kolejnych 2 miesiącach podawany PLC co 4 tyg.<br>• <b>FRE 225 mg Q3M</b> : 675 mg FRE podawane w pierwszym miesiącu fazy leczenia w postaci 3 wstrzyknięć podskórnych, w kolejnych 2 miesiącach podawano po 225 mg FRE co 4 tyg.<br>• <b>PLC</b> : wstrzyknięcia podskórne PLC raz w miesiącu zgodnie z powyższymi interwencjami. |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                       |             |
| Kointerwencje                                                      | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                       |             |
| Okres interwencji/obserwacji [tyg.]                                | 12 tyg.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                       |             |
| Metodyka                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                       |             |
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT                                     | IIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                       |             |
| Randomizacja                                                       | Randomizacja ze stratyfikacją względem płci, kraju i stosowania leków zapobiegających migrenie w <i>baseline</i> (tak lub nie).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                       |             |
| Ukrycie kodu alokacji                                              | Prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IRS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                       |             |
| Zasłепienie                                                        | TAK, poczwórne (pacjenci, badacze, sponsor i personel badawczy)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                       |             |
| Utrata z badania, n/N (%)                                          | 27/376 (7,2), opis prawidłowy:<br>• Wycofanie zgody: 10 (2,7)<br>• AE: 5 (1,3)<br>• Odstępstwa od protokołu: 2 (0,5)<br>• Utrata z FU: 7 (1,9)<br>• Nieprzestrzeganie procedur badania: 1 (0,3)<br>• Zgon: 1 (0,3)<br>• Inne: 1 (0,3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 36/379 (9,5), opis prawidłowy:<br>• Wycofanie zgody: 11 (2,9)<br>• AE: 7 (1,8)<br>• Brak efektywności: 1 (0,3)<br>• Odstępstwa od protokołu: 2 (0,5)<br>• Utrata z FU: 10 (2,6)<br>• Nieprzestrzeganie procedur badania: 2 (0,5)<br>• Inne: 3 (0,8) | 33/375 (8,8), opis prawidłowy:<br>• Wycofanie zgody: 12 (3,2)<br>• AE: 8 (2,1)<br>• Cięża: 2 (0,5)<br>• Odstępstwa of protokołu: 2 (0,5)<br>• Utrata z FU: 8 (2,1)<br>• Inne: 1 (0,3) |             |

| HALO CM [29, 30]                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>              | W celu uzupełnienia brakujących danych średnią liczbę dni z bólem głowy w miesiącu w okresie 12 tyg. przeliczono na odpowiednik 28 dni i skorzystano ze wszystkich obserwacji zanotowanych po rozpoczęciu leczenia.                                                                                               |
| <b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b> | MedDRA (v18.1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>                          | <i>Superiority</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Metoda analizy wyników</b>                                | Sk: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku oraz którzy zostali poddani $\geq 10$ dniowej ocenie skuteczności po rozpoczęciu leczenia w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego)<br>Bp: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku) |
| <b>Lokalizacja badania</b>                                   | Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Czechy, Finlandia, Izrael, Japonia, Polska, Rosja, Hiszpania)                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Sponsor badania</b>                                       | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.                                                                                                                                                                                                                                                                    |

**Tabela 63.**  
**Charakterystyka badania Bigal 2015 [31]**

| Bigal 2015 [31]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiene badanie fazy 2b oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania FRE w porównaniu do PLC w profilaktyce migreny przewlekłej</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Podpisanie świadomej zgody;</li> <li>2. Wiek 18-65 lat;</li> <li>3. Migrena przewlekła, spełniająca kryteria ICHD-3 beta, potwierdzona w okresie początkowym, zgodnie z następującymi warunkami: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ból głowy <math>\geq 15</math> dni w mies. przez <math>\geq 3</math> mies.;</li> <li>b. <math>\geq 15</math> dni z bólem głowy w okresie początkowym, z czego <math>\geq 8</math> dni charakteryzowało się co najmniej jednym z wymienionych: ból migrenowy, ból głowy poprzedzony lub w towarzystwie aury migrenowej, ból głowy reagujący na tryptany lub pochodne ergotaminy;</li> </ol> </li> <li>4. Stosowanie <math>\leq 2</math> leków profilaktycznych lub interwencji/urządzeń stosowanych w leczeniu migreny lub innych schorzeń (ustabilizowane leczenie <math>\geq 2</math> mies.);</li> <li>5. BMI 17,5-37,5 kg/m<sup>2</sup> oraz masa ciała 50-120 kg;</li> <li>6. Pacjenci bez potencjału rozrodczego; u pacjentów w wieku rozrodczym zgoda na pozostanie w abstynencji lub stosowanie skutecznej metody antykoncepcji;</li> <li>7. Prowadzenie dzienniczka przez 24 z 28 dni podczas okresu początkowego (<math>\geq 85\%</math>);</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przyjmowanie BTX w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> <li>2. Stosowanie opioidów lub związków barbituranów przez <math>&gt;4</math> dni/mies.;</li> <li>3. Brak skuteczności przy stosowaniu <math>&gt;2</math> kategorii leków lub <math>&gt;3</math> leków zapobiegających migrenie (w ramach dwóch kategorii leków) z powodu braku skuteczności w profilaktycznym leczeniu migreny epizodycznej lub przewlekłej po odpowiedniej próbie terapeutycznej;</li> <li>4. Początek przewlekłej migreny po 50. roku życia;</li> <li>5. Istotne klinicznie choroby hematologiczne, nerkowe, endokrynologiczne, płucne, żołądkowo-jelitowe, moczowo-płciowe, neurologiczne lub okulistyczne – według oceny badacza;</li> <li>6. Istotne klinicznie zaburzenia psychiatryczne, w tym silna depresja, zaburzenia lękowe z napadami paniki lub uogólnione zaburzenia lękowe – według oceny badacza;</li> <li>7. Ciśnienie skurczowe przy badaniu przesiewowym <math>&gt;160</math> mmHg lub <math>&lt;90</math> mmHg; Ciśnienie rozkurczowe przy badaniu przesiewowym <math>&gt;110</math> mmHg lub <math>&lt;50</math> mmHg;</li> <li>8. Istotne klinicznie choroby sercowo-naczyniowe lub niedokrwienie naczyniowe (np. zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mózgu, niedokrwienie kończyn obwodowych lub inne incydenty niedokrwienne);</li> <li>9. Wywiad w kierunku nowotworów obecnych lub przebytych, z wyjątkiem raków podstawnokomórkowych skóry skutecznie usuniętych;</li> <li>10. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.</li> <li>11. Nadwrażliwość na białka podawane w iniekcjach, w tym na przeciwciała monoklonalne;</li> <li>12. Udział w badaniu klinicznym z użyciem leku lub urządzenia eksperymentalnego w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania lub jakiegokolwiek wcześniejsze narażenie na przeciwciała monoklonalne anti-CGRP;</li> <li>13. Każde istotne klinicznie odchylenie w EKG – według oceny badacza;</li> <li>14. Wartość QTcF <math>&gt;450</math> ms dla mężczyzn i <math>&gt;470</math> ms dla kobiet w badaniu przesiewowym;</li> </ol> |  |

## Bigal 2015 [31]

15. Każde istotne klinicznie odchylenie w wynikach badań laboratoryjnych;  
 16. ALT, AST, ALP >1,3 x GGN, potwierdzone w powtórным badaniu;  
 17. Kreatynina w surowicy >1,5 x GGN, istotny klinicznie białkomocz lub choroby nerek.

## Oceniane punkty końcowe

## I-rzędowy PK:

- Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy o dowolnym nasileniu podczas trzeciego cyklu leczenia (9-12 tydz.) w stosunku do wartości wyjściowej;
- Parametry dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji;

## II-rzędowe PK:

- Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy co najmniej umiarkowanego nasilenia podczas trzeciego cyklu leczenia (9-12 tydz.) w stosunku do wartości wyjściowej;
- Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy o umiarkowanym nasileniu lub o dowolnym nasileniu w miesiącu;
- Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu;
- Zmiana średniej miesięcznej liczby dni stosowania leków doraźnych względem wartości wyjściowych;
- Profil bezpieczeństwa.

## Charakterystyka populacji

| Cecha populacji <sup>a</sup>                                       |                        | FRE 675 mg QM | PLC         |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------|-------------|
| Liczba pacjentów                                                   |                        | 88            | 89          |
| Wiek [lata], średnia (SD)                                          |                        | 40,0 (11,6)   | 40,7 (11,5) |
| Odsetek mężczyzn, n (%)                                            |                        | 12 (14)       | 13 (15)     |
| Odsetek rasy białej [%]                                            |                        | 70 (80)       | 76 (85)     |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)                             |                        | 27,0 (5,2)    | 25,7 (4,5)  |
| MMD, średnia (SD)                                                  |                        | 17,2 (5,4)    | 16,8 (5,0)  |
| MHD, średnia (SD)                                                  |                        | 16,5 (6,7)    | 16,5 (6,3)  |
| Miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych, średnia (SD) |                        | 15,1 (7,0)    | 15,7 (6,2)  |
| Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%)   | 1+ lub 2 <sup>ab</sup> | 35 (40)       | 38 (43)     |
|                                                                    | 3+                     | Bd            | Bd          |
| Wcześniejsze stosowanie leków, n (%)                               | Topiramát              | Bd            | Bd          |
|                                                                    | BTX                    | Bd            | Bd          |

Interwencja i komparator<sup>a</sup>

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Układ badania                       | Równoległy 1:1:1 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Schemat leczenia                    | <p>Badanie składało się z dwóch faz:</p> <p><b>Faza początkowa (4 tyg.)</b>, w której pacjenci zostali przeszkoleni w zakresie korzystania z dziennika elektronicznego oraz mierzono i zgłaszano przestrzeganie zaleceń.</p> <p><b>Fazy leczenia (12 tyg.)</b>, podczas której pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z grup:</p> <p><b>FRE 675 mg QM</b>: 675 mg FRE podawany pierwszego miesiąca w postaci 3 wstrzyknięć podskórnych, następnie pierwszego dnia kolejnych dwóch miesięcy podawano 225 mg FRE s.c. co 4 tyg. oraz odpowiadające PLC</p> <p><b>PLC</b>: wstrzyknięcia podskórne PLC raz w miesiącu zgodnie z powyższymi interwencjami</p> |
| Kointerwencje                       | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Okres interwencji/obserwacji [tyg.] | 12 tyg.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Metodyka                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT      | IIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Randomizacja                        | Randomizacja blokowa ze stratyfikacją względem płci oraz stosowania leków profilaktycznych w migrenie (tak/nie).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Ukrycie kodu alokacji               | Prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IWRS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Zaślepienie                         | Tak, potrójne (badacz, pacjent, sponsor).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Bigal 2015 [31]                                       |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Utrata z badania, n/N (%)                             | 16/88 (18,2), opis prawidłowy:<br>Brak skuteczności: 2 (2,3)<br>Utrata z FU: 3 (3,4)<br>AE: 4 (4,5)<br>Odstępstwa od protokołu: 3 (3,4)<br>Wycofanie zgody: 4 (4,5) | 12/89 (13,5), opis prawidłowy:<br>Brak skuteczności: 2 (2,2)<br>Utrata z FU: 1 (1,1)<br>AE: 1 (1,1)<br>Odstępstwa od protokołu: 2 (2,2)<br>Wycofanie zgody: 3 (3,4)<br>Inne: 3 (3,4) |
| Metodyka implementacji danych utraconych              | LOCF                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                      |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | MedDRA (v17.0)                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                      |
| Testowana hipoteza wyjściowa                          | Superiority                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                      |
| Metoda analizy wyników                                | mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę badanego leku i dokonali $\geq 1$ pomiaru PK)                                                |                                                                                                                                                                                      |
| Lokalizacja badania                                   | Wieloośrodkowe (USA)                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                      |
| Sponsor badania                                       | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                      |

a) W badaniu były też inne ramiona (FRE 900 mg) ale ze względu na brak spełnienia kryteriów włączenia/wykluczenia nie zostały włączone do niniejszej analizy a tym samym nie uwzględniono ich w opisie charakterystyki;  
b) Stosowanie terapii prewencyjnej w baseline, nie wyszczególniono linii leczenia.

**Tabela 64.**  
**Charakterystyka badania Dodick 2019 [32]**

| Dodick 2019 [32]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie fazy 2b oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania EPTI w porównaniu do PLC w profilaktyce migreny przewlekłej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Podpisanie świadomej zgody;</li> <li>2. Wiek 18-55 lat;</li> <li>3. Rozpoznanie migreny w wieku <math>\leq 35</math> lat z historią migreny przewlekłej trwającej <math>\geq 1</math> rok;</li> <li>4. W 28-dniowym okresie przesiewowym <math>\geq 15</math> dni z bólem głowy, z czego <math>\geq 8</math> dni uznano za dni z migreną i <math>\geq 5</math> ataków migreny zarejestrowanych w eDzienniku;</li> <li>5. Pacjenci z migreną przewlekłą oraz bólem głowy z nadużycia leków (MOH) również mogli być włączani;</li> <li>6. Prowadzenie dzienniczka przez co najmniej 22 z 28 dni podczas okresu początkowego przed randomizacją;</li> <li>7. Stosowanie terapii hormonalnej oraz leków profilaktycznych, takich jak topiramát, beta-blokery, kwas walproinowy, trócykliczne leki przeciwdepresyjne (z wyjątkiem toksyny botulinowej), było dozwolone, jeśli były stosowane w stabilnej dawce przez <math>\geq 3</math> miesiące przed kwalifikacją do badania;</li> <li>8. Stosowanie barbituranów lub opioidów na receptę było dozwolone, jeśli leczenie było ustabilizowane przez 3 miesiące przed kwalifikacją oraz jeśli ich stosowanie nie przekraczało 4 dni w miesiącu;</li> <li>9. Stosowanie skutecznej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn mających partnerki w wieku rozrodczym.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rozpoznanie migreny powiklanej, przewlekłego napięciowego bólu głowy, hipnicznego bólu głowy, kłosterowego bólu głowy, hemikranii ciągłej, nowego codziennego uporczywego bólu głowy, migreny z aurą pnia mózgu, sporadycznej i rodzinnej migreny hemiplegicznej;</li> <li>2. Brak możliwości odróżnienia migreny od innych rodzajów bólu głowy;</li> <li>3. Pacjenci z innymi zespołami bólowymi zakłócającymi lub wymagającymi regularnej analgezji;</li> <li>4. Niekontrolowane lub nieleczone zaburzenia psychiczne, w tym stany niekontrolowane przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym;</li> <li>5. Zaburzenia stawu skroniowo-żuchwowego;</li> <li>6. Obecny lub przebyty nowotwór (z wyjątkiem wyciętego raka kłczystokomórkowego lub podstawniokomórkowego skóry albo raka piersi lub szyjki macicy <math>\geq 10</math> lat po zakończeniu leczenia bez cech nawrotu);</li> <li>7. Choroby układu sercowo-naczyniowego lub klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG;</li> <li>8. Choroby neurologiczne lub naczyniowo-mózgowe, cukrzyca, choroba Raynauda;</li> <li>9. BMI <math>\geq 39</math> kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>10. Nadużywanie substancji w wywiadzie;</li> <li>11. Inne klinicznie istotne schorzenia lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych;</li> <li>12. Stosowanie jakiegokolwiek urządzenia do profilaktyki bólu głowy w ciągu 2 miesięcy przed kwalifikacją, otrzymywanie toksyny botulinowej z jakiegokolwiek powodu w ciągu 4 miesięcy przed kwalifikacją lub otrzymywanie jakiegokolwiek innego przeciwciała monoklonalnego w ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją;</li> <li>13. Wcześniejsze leczenie EPTI lub innym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko szlakowi CGRP.</li> </ol> |  |

## Dodick 2019 [32]

## Oceniane punkty końcowe

## I-rzędowy PK:

- Odsetek pacjentów z  $\geq 75\%$  redukcją miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) po 1-12 tyg.

## II-rzędowe PK:

- Odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  i 100% redukcją miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) i z bólem głowy (MHD);
- Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) oraz liczby dni z bólem głowy (MHD) w miesiącu;
- Procentowa zmiana w liczbie dni z migreną (MMD) i bólem głowy (MHD);
- Liczba godzin z migreną i bólem głowy;
- Liczba migren i bólów głowy o dużym nasileniu;
- Odsetek migren i bólów głowy, podczas których zastosowano leczenie doraźne;
- Odsetek pacjentów z migreną w następnym dniu po podaniu leku (post-hoc);
- Jakość życia (HIT-6);
- Profil farmakokinetyczny;
- Profil bezpieczeństwa.

## Charakterystyka populacji

| Cecha populacji*                                                   |           | EPTI 100 mg | PLC        |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|------------|
| Liczba pacjentów                                                   |           | 122         | 121        |
| Wiek [lata], średnia (SD)                                          |           | 36,7 (9,4)  | 37,2 (9,2) |
| Odsetek mężczyzn, n (%)                                            |           | 18 (14,7)   | 12 (9,9)   |
| Odsetek rasy białej [%]                                            |           | 108 (88,5)  | 109 (90,1) |
| BMI [kg/m <sup>3</sup> ], średnia (SD)                             |           | 27,9 (5,3)  | 27,6 (5,9) |
| MMD, średnia (SD)                                                  |           | 16,9 (4,8)  | 16,4 (5,1) |
| MHD, średnia (SD)                                                  |           | 21,7 (3,9)  | 21,1 (4,1) |
| Miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych, średnia (SD) |           | bd          | bd         |
| Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%)   | 1+        | 46 (37,7)   | 60 (49,6)  |
|                                                                    | 2+        | bd          | bd         |
|                                                                    | 3+        | bd          | bd         |
| Wcześniejsze stosowanie leków, n (%)                               | Topiramát | bd          | bd         |
|                                                                    | BTX       | bd          | bd         |

## Interwencja i komparator

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Układ badania                       | Równoległy 1:1:1:1:1*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Schemat leczenia                    | <p>Badanie składało się z dwóch faz:</p> <p><b>Faza początkowa (28 dni)</b>, w której pacjenci wypełniali codziennie elektroniczny eDziennik, aby potwierdzić spełnienie kryteriów włączenia oraz ustalić wyjściowe parametry migreny.</p> <p><b>Fazy leczenia i obserwacji (12 tyg.)</b>, podczas której pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z grup:</p> <p><b>EPTI 100 mg</b>: podawany jednorazowo dożylnie (całkowita objętość 100 ml podawana przez 1h <math>\pm</math> 15 min.) w dniu 0.</p> <p><b>PLC</b>: podawany jednorazowo dożylnie (całkowita objętość 100 ml podawana przez 1h <math>\pm</math> 15 min.) w dniu 0.</p> |
| Kointerwencje                       | <p>Stosowanie terapii hormonalnej oraz leków profilaktycznych, takich jak topiramát, beta-blokery, kwas walproinowy, trójcycliczne leki przeciwdepresyjne (z wyjątkiem toksyny botulinowej), było dozwolone, jeśli były stosowane w stabilnej dawce przez <math>\geq 3</math> miesiące przed kwalifikacją do badania, a dawkowanie było utrzymywane na tym samym poziomie przez cały czas trwania badania (chyba że badacz uznał zmianę za konieczną ze względów medycznych).</p>                                                                                                                                                           |
| Okres interwencji/obserwacji [tyg.] | 12 tyg.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Metodyka                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT      | IIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Dodick 2019 [32]                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Randomizacja</b>                                          | Permutowana randomizacja blokowa ze stratyfikacją względem wyjściowej liczby dni z migreną (<20 vs. ≥20) oraz występowania bólu głowy z nadużycia leków (tak vs. nie).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Ukrycie kodu alokacji</b>                                 | Prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IWRS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Zaślepienie</b>                                           | Tak, podwójne (badacz, pacjent).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Utrata z badania, n/N (%)</b>                             | 4/122 <sup>b</sup> (3,3), brak szczegółowych powodów nieukończenia badania 4/121 <sup>a</sup> (3,3), brak szczegółowych powodów nieukończenia badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>              | W analizie zastosowano normalizację.<br>Jeśli dzienniczek bólu głowy był wypełniony przez ≥ 21 dni w 4-tygodniowym okresie, obserwowaną częstość normalizowano do 28 dni poprzez pomnożenie jej przez odwrotność współczynnika kompletności. Jeśli dzienniczek był wypełniony przez <21 dni w danym 4-tygodniowym okresie, wyniki obliczono jako ważoną funkcję danych obserwowanych w bieżącym okresie oraz wyników z poprzedniego okresu, przy czym waga była proporcjonalna do liczby dni, w których dzienniczek został wypełniony. |
| <b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b> | MedDRA (v15.0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>                          | <i>Superiority</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Metoda analizy wyników</b>                                | mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali badany lek, z wyłączeniem pacjentów z jednego ośrodka, w którym uzyskano dane uznane za niewiarygodne do analiz skuteczności; Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa oceniano na podstawie danych wszystkich pacjentów, którzy otrzymali badany lek)                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Lokalizacja badania</b>                                   | Wieloośrodkowe (92 ośrodki w USA, Australii, Nowej Zelandii i Gruzji)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Sponsor badania</b>                                       | Alder Biopharmaceuticals, Inc.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

a) W badaniu były też inne ramiona (EPTI 300 mg, 30 mg i 10 mg) ale ze względu na brak spełnienia kryteriów włączenia/wykluczenia nie zostały włączone do niniejszej analizy, a tym samym nie uwzględniono ich w opisie charakterystyki;

b) W ramieniu EPTI 100, spośród 133 przypisanych pacjentów, 10 nie otrzymało leczenia, a 5 zostało wykluczonych z powodu nieprzestrzegania protokołu;

c) W ramieniu PLC, spośród 134 przypisanych pacjentów, 13 nie otrzymało leczenia, a 5 zostało wykluczonych z powodu nieprzestrzegania protokołu.

**Tabela 65.**  
**Charakterystyka badania PROMISE-2**

| PROMISE-2 [33]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepięone badanie fazy 3 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania EPTI w porównaniu do PLC w profilaktyce migreny przewlekłej</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Podpisanie świadomej zgody;</li> <li>2. Wiek 18-65 lat;</li> <li>3. Rozpoznanie migreny w wieku ≤50 lat;</li> <li>4. Migrena przewlekła trwająca ≥12 miesięcy przed kwalifikacją do badania;</li> <li>5. W 28-dniowym okresie przesiewowym ≥15 i ≤26 dni z bólem głowy, z czego ≥8 dni z migreną zarejestrowanych w eDzienniku;</li> <li>6. Prowadzenie dzienniczka przez co najmniej 24 z 28 dni podczas okresu początkowego przed randomizacją;</li> <li>7. Pacjenci z przewlekłą migreną oraz bólem głowy z nadużywania leków (z wyjątkiem nadużywania barbituranów lub opioidów) kwalifikowali się do udziału;</li> <li>8. Pacjenci przyjmujący leki na receptę lub bez recepty w leczeniu doraźnym lub profilaktycznym migreny mogli zostać włączeni wyłącznie wtedy, gdy leki te zostały przepisane lub zalecone przez pracownika ochrony zdrowia; stosowanie leków profilaktycznych musiało być ustabilizowane przez ≥ 3 miesiące przed kwalifikacją;</li> <li>9. Terapia hormonalna (np. antykoncepcja, hormonalna terapia zastępcza) była również dozwolona, jeśli była ustabilizowana i stosowana nieprzerwanie przez ≥ 3 miesiące przed kwalifikacją;</li> <li>10. Pacjenci stosujący barbiturany lub opioidy na receptę przez ≤4 dni w miesiącu mogli zostać włączeni, jeśli ich stosowanie było ustabilizowane przez ≥2 miesiące przed kwalifikacją, a ograniczenie to utrzymywano do 24. tygodnia badania;</li> <li>11. Stosowanie skutecznej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn mających partnerki w wieku rozrodczym przez cały okres badania oraz przez ≥6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku.</li> </ol> |  |
| Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Współistniejące zaburzenia bólowe lub klinicznie istotne zespoły bólowe;</li> <li>2. Niekontrolowane lub nieleczone zaburzenia psychiczne;</li> <li>3. Ostre lub aktywne zaburzenia stawu skroniowo-żuchwowego;</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |

**PROMISE-2 [33]**

4. Wywiad lub rozpoznanie bólu głowy bądź migreny niespełniających kryteriów dla przewlekłej migreny zgodnie z ICHD-3;
5. Obecne lub przebyte nowotwory (z wyjątkiem raka kolczystokomórkowego lub podstawnokomórkowego skóry po radykalnym wycięciu oraz raka piersi lub szyjki macicy  $\geq 10$  lat od rozpoznania/leczenia bez cech nawrotu);
6. Jakiegokolwiek aktywne, postępujące lub niestabilne choroby sercowo-naczyniowe, neurologiczne lub autoimmunologiczne;
7. Świeżo rozpoznane lub niekontrolowane nadciśnienie (łagodne nadciśnienie pierwotne dobrze kontrolowane przez  $\geq 6$  miesięcy przed kwalifikacją było dopuszczalne);
8. Klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG;
9. Nadużywanie bądź uzależnienie od substancji;
10. Współistniejące schorzenia lub nieprawidłowości laboratoryjne stwierdzone w okresie kwalifikacji lub przed podaniem dawki w dniu 0;
11. BMI  $\geq 39$  kg/m<sup>2</sup>;
12. Niedawno przebyta lub planowana operacja w znieczuleniu ogólnym w ciągu 8 tygodni przed kwalifikacją lub w trakcie badania;
13. Otrzymywanie jakiegokolwiek eksperymentalnej, niezarejestrowanej terapii w ciągu 30 dni lub w okresie odpowiadającym 5 okresom półtrwania leku przed kwalifikacją; stosowanie jakichkolwiek niedozwolonych urządzeń, neuromodulacji, neurostymulacji lub terapii iniekcyjnej w ciągu 2 miesięcy przed kwalifikacją lub w jej trakcie;
14. Otrzymywanie toksyny botulinowej z powodu migreny lub z innych wskazań medycznych/kosmetycznych wymagających iniekcji w ciągu 4 miesięcy przed kwalifikacją lub w jej trakcie;
15. Stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy, ketaminy, metyloergonowiny lub nimesulidu w ciągu 3 miesięcy przed kwalifikacją lub w jej trakcie;
16. Leczenie jakimkolwiek przeciwciałem monoklonalnym w ciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją lub wcześniejsze otrzymywanie EPTI bądź jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego ukierunkowanego na szlak CGRP;
17. Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie badania;
18. Pacjenci uczestniczący w innym badaniu klinicznym;
19. Osoby z dodatnim wynikiem w kierunku HIV, antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub wirusa zapalenia wątroby typu C.

**Oceniane punkty końcowe****I-rzędowy PK:**

- Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych po 1-12 tyg. leczenia.

**II-rzędowe PK:**

- Odsetek pacjentów z  $\geq 75\%$  redukcją miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) po 1-4 tyg.;
- Odsetek pacjentów z  $\geq 75\%$  redukcją miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) po 1-12 tyg.;
- Odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  redukcją miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) po 1-12 tyg.;
- Odsetek pacjentów z migreną w następnym dniu po podaniu leku;
- Zmiana względem wartości wyjściowej w dziennej częstości występowania migreny do 4. tygodnia;
- Zmiana względem wartości wyjściowej w miesięcznej liczbie dni stosowania leków doraźnych po 1-12 tyg. leczenia;
- Jakość życia (HIT-6, SF-36, EQ-5D-5L, PGIC);
- Profil bezpieczeństwa.

**Charakterystyka populacji**

| Cecha populacji*                                                   |           | EPTI 100 mg       | PLC         |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|-------------|
| Liczba pacjentów                                                   |           | 356               | 366         |
| Wiek [lata], średnia (SD)                                          |           | 41,0 (11,7)       | 39,6 (11,3) |
| Odsetek mężczyzn, n (%)                                            |           | 49 (13,8)         | 41 (11,2)   |
| Odsetek rasy białej [%]                                            |           | 332 (93,3)        | 321 (87,7)  |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)                             |           | 26,4 (5,0)        | 27,0 (5,6)  |
| MMD, średnia (SD)                                                  |           | 16,1 (4,6)        | 16,2 (4,6)  |
| MHD, średnia (SD)                                                  |           | 20,4 (3,1)        | 20,6 (3,0)  |
| Miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych, średnia (SD) |           | bd                | bd          |
| Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%)   | 1+        | bd                | bd          |
|                                                                    | 2+        | bd                | bd          |
|                                                                    | 3+        | bd                | bd          |
| Wcześniejsze stosowanie leków, n (%)                               | Topiramet | bd                | bd          |
|                                                                    | BTX       | bd                | bd          |
| <b>Interwencja i komparator*</b>                                   |           |                   |             |
| Układ badania                                                      |           | Równoległy 1:1:1* |             |

| PROMISE-2 [33]                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Schemat leczenia                                      | Badanie składało się z trzech faz:<br><b>Faza początkowa (28 dni)</b> , w której pacjenci wypełniali codziennie elektroniczny eDziennik, aby potwierdzić spełnienie kryteriów włączenia oraz ustalić wyjściowe parametry migreny.<br><b>Fazy leczenia (12 tyg.)</b> , podczas której pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z grup:<br><b>EPTI 100 mg</b> : podawany dwukrotnie dożylnie w dniu 0 i w 12 tyg.<br><b>PLC</b> : podawany dwukrotnie dożylnie w dniu 0 i w 12 tyg.<br><b>Okres obserwacji (12 tyg.)</b>                        |                                                                                                                                            |
| Kointerwencje                                         | Leki stosowane w leczeniu ostrej migreny, takie jak tryptany, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz proste leki przeciwbólowe nie podlegały ograniczeniom.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                            |
| Okres interwencji/obserwacji [tyg.]                   | 12 tyg. + 12 tyg. FU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                            |
| Metodyka                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                            |
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT                        | IIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                            |
| Randomizacja                                          | Randomizacja ze stratyfikacją względem wyjściowej liczby dni z migreną ( $\leq 17$ vs. $> 17$ ) oraz stosowania leków profilaktycznych w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem (tak vs. nie).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                            |
| Ukrycie kodu alokacji                                 | Prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IWRS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                            |
| Zaślepienie                                           | Tak, podwójne (badacz, pacjent).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                            |
| Utrata z badania, n/N (%)                             | 32/356 (9,0), opis prawidłowy:<br>• Wycofanie zgody: 20 (5,6)<br>• Decyzja lekarza: 2 (0,6)<br>• Utrata z FU: 9 (2,5)<br>• Inne: 1 (0,3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 41/366 (11,2), opis prawidłowy:<br>• Wycofanie zgody: 23 (6,3)<br>• Decyzja lekarza: 1 (0,3)<br>• Utrata z FU: 16 (4,4)<br>• Inne: 1 (0,3) |
| Metodyka implementacji danych utraconych              | W analizie zastosowano normalizację.<br>Jeśli dzienniczek bólu głowy był wypełniony przez $\geq 21$ dni w 4-tygodniowym okresie, obserwowaną częstość normalizowano do 28 dni poprzez pomnożenie jej przez odwrotność współczynnika kompletności. Jeśli dzienniczek był wypełniony przez $< 21$ dni w danym 4-tygodniowym okresie, wyniki obliczano jako ważoną funkcję danych obserwowanych w bieżącym okresie oraz wyników z poprzedniego okresu, przy czym waga była proporcjonalna do liczby dni, w których dzienniczek został wypełniony. |                                                                                                                                            |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | bd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                            |
| Testowana hipoteza wyjściowa                          | Superiority                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                            |
| Metoda analizy wyników                                | mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali badany lek); W analizach bezpieczeństwa wyniki pacjentów zestawiano w ramach grupy odpowiadającej faktycznie otrzymanemu leczeniu – jeśli pacjent otrzymał 2 różne dawki, uwzględniano go w ramieniu badania odpowiadającym najwyższej otrzymanej dawce; w populacji analiz skuteczności wyniki pacjentów analizowano w grupach leczenia, do których zostali pierwotnie zrandomizowani)                                                                                                |                                                                                                                                            |
| Lokalizacja badania                                   | Wieloośrodkowe (128 ośrodków w USA, Hiszpanii, Ukrainie, Rosji, UK, Gruzja, Węgry, Włochy, Słowacja, Niemcy, Czechy, Dania, Belgia).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                            |
| Sponsor badania                                       | Alder Biopharmaceuticals, Inc.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                            |

a) W badaniu były też inne ramiona (EPTI 300 mg, 30 mg i 10 mg) ale ze względu na brak spełnienia kryteriów włączenia/wykluczenia nie zostały włączone do niniejszej analizy a tym samym nie uwzględniono ich w opisie charakterystyki.

Tabela 66.  
Charakterystyka badania DELIVER [34–36]

| DELIVER [34–36]                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiene badanie fazy 3b oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania EPTI w porównaniu do PLC w profilaktyce migreny |

**DELIVER [34–36]****Kryteria włączenia**

1. Podpisanie świadomej zgody;
2. Wiek 18-75 lat;
3. Rozpoznanie migreny zgodnie z kryteriami ICHD-3;
4. Rozpoznanie migreny w wieku  $\leq 50$  lat;
5. Migrena przewlekła lub epizodyczna trwająca  $\geq 12$  miesięcy przed kwalifikacją do badania;
6. W ciągu ostatnich 3 miesięcy przed wizytą kwalifikacyjną  $\geq 4$  dni migrenowe w miesiącu;
7. Zgoda na prowadzenie elektronicznego dzienniczka bólu głowy (eDiary); wprowadzanie danych przez co najmniej 24 z 28 dni po wizycie kwalifikacyjnej;
8. Spełnienie kryteriów przewlekłej migreny (CM) lub migreny epizodycznej (EM) na podstawie danych z eDiary w okresie kwalifikacji:
  - a. dla CM: migrena występuje  $\geq 8$  dni, a ból głowy  $> 14$  dni;
  - b. dla EM: migrena występuje  $\geq 4$  dni a ból głowy  $\leq 14$  dni;
9. Udokumentowane niepowodzenie leczenia (potwierdzone w dokumentacji medycznej lub przez lekarza dla każdego leczenia) 2–4 różnymi lekami profilaktycznymi stosowanymi w migrenie w ciągu ostatnich 10 lat spośród: propranolol/metoprolol, topiramát, amitryptylina, flunaryzyna, kandesartan, walproinian, toksyna botulinowa A/B (jeśli udokumentowano stosowanie w przewlekłej migrenie) ORAZ niepowodzenie leczenia w przypadku dwóch z wymienionych leków, z czego przynajmniej jedno z powodu niewystarczającej skuteczności: propranolol/metoprolol, topiramát, amitryptylina, flunaryzyna, kandesartan
10. Stosowanie tryptanów w leczeniu migreny w wywiadzie lub obecnie.

**Kryteria wykluczenia**

1. Niepowodzenie leczenia ukierunkowanego na szlak peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP);
2. Niepowodzenie leczenia walproinianem lub toksyną botulinową A/B, jeśli leczenie to nie było ostatnio stosowanym leczeniem profilaktycznym przed włączeniem do badania; lek uznaje się za ostatnio stosowany, jeśli data rozpoczęcia terapii była późniejsza niż w przypadku innych leków profilaktycznych, a data zakończenia była późniejsza niż zakończenie pozostałych terapii;
3. Współistniejące, klinicznie istotne zespoły bólowe (np. fibromialgia, przewlekły ból dolnego odcinka kręgosłupa, zespół kompleksowego bólu regionalnego);
4. Znane ostre lub aktywne zaburzenia stawu skroniowo-żuchwowego;
5. Wywiad lub rozpoznanie przewlekłego napięciowego bólu głowy, hipnicznego bólu głowy, kłosterowego bólu głowy, hemikranii ciągłej, nowego codziennego uporczywego bólu głowy lub rzadkich podtypów migreny, takich jak migrena hemiplegiczna (sporadyczna lub rodzinna), migrena ołalmoplegiczna lub migrena z objawami neurologicznymi nietypowymi dla aury migrenowej (np. podwójne widzenie, zaburzenia świadomości lub długotrwałe objawy);
6. Zaburzenie psychiatryczne, które było niekontrolowane i/lub nieleczone przez co najmniej 6 miesięcy przed wizytą kwalifikacyjną; psychoza w wywiadzie lub epizod manii w ciągu 5 lat przed wizytą kwalifikacyjną;
7. Klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa lub epizody niedokrwienia naczyń bądź zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (np. udar mózgu, zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna);
8. Leki niedozwolone w trakcie trwania badania: jakiejkolwiek badane produkty lecznicze w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania w osoczu (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed wizytą kwalifikacyjną, EPTI lub inne przeciwciała monoklonalne działające na szlak CGRP, profilaktyczne leczenie migreny, doustne leki anty-CGRP stosowane doraźnie, urządzenia związane z OUN i leczeniem migreny (neuromodulacja, neurostymulacja) lub terapie iniekcyjne (np. iniekcje w punkty spustowe, blokady nerwów zewnątrzczaszkowych, iniekcje do stawów międzywyrostkowych), toksyna botulinowa, inhibitory monoaminooksydazy, ketamina, metysergid, metyloergonowina lub nimesulid;
9. Leki dopuszczone z ograniczeniami: leki na receptę lub bez recepty stosowane doraźnie w migrenie, jeśli zostały przepisane lub zalecone przez pracownika ochrony zdrowia, terapia hormonalna (np. antykoncepcja lub hormonalna terapia zastępcza), leki stosowane w zaburzeniach erekcji, barbiturany, opioidy na receptę, interwencje nefarmakologiczne, w tym terapia poznawczo-behawioralna.

**Oceniane punkty końcowe****I-rzędowy PK:**

- Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych po 1-12 tyg. leczenia.

**II-rzędowe PK:**

- Odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  redukcją miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) po 1-12 i 13-24 tyg.;
- Odsetek pacjentów z  $\geq 75\%$  redukcją miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) po 1-12 i 13-24 tyg.;
- Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych po 13-24 tyg. leczenia
- Odsetek pacjentów z 100% redukcją miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) po 1-12 tyg.;
- Odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  i 100% redukcją miesięcznej liczby dni z bólem głowy (MHD) po 1-12 tyg.;
- Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy (MHD) względem wartości wyjściowych po 1-12 tyg. leczenia
- Liczba migren/bólów głowy o dużym nasileniu po 1-12 tyg.
- Zmiana względem wartości wyjściowej w miesięcznej liczbie dni z migreną i stosowaniem leków doraźnych po 1-12 i 13-24 tyg. leczenia;
- Zmiana względem wartości wyjściowej w miesięcznej liczbie dni z migreną wśród pacjentów z MOH po 1-12 tyg. leczenia;
- Odsetek pacjentów z migreną w następnym dniu po podaniu leku;
- Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku najbardziej uciążliwego objawu (MBS, ang. *Most Bothersome Symptom*);
- Jakość życia (HIT-6, MSQ v2.1, EQ-5D-5L, WPAI-M, PGIC);

## DELIVER [34–36]

## • Profil bezpieczeństwa.

| Charakterystyka populacji                                          |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cecha populacji*                                                   |           | EPTI 100 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | PLC                                                                                                                             |
| Liczba pacjentów                                                   |           | 299 <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 298 <sup>c</sup>                                                                                                                |
| Wiek [lata], średnia (SD)                                          |           | 44,6 (10,8)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 43,8 (10,8)                                                                                                                     |
| Odsetek mężczyzn, n (%)                                            |           | 22 (7,4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 35 (11,7)                                                                                                                       |
| Odsetek rasy białej [%]                                            |           | 288 (96,3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 285 (95,6)                                                                                                                      |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)                             |           | 25,2 (4,5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 25,0 (4,3)                                                                                                                      |
| MMD, średnia (SD)                                                  |           | 13,8 (5,6)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 13,9 (5,7)                                                                                                                      |
| MHD, średnia (SD)                                                  |           | 14,5 (5,6)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 14,5 (5,8)                                                                                                                      |
| Miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych, średnia (SD) |           | 11,2 (5,5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 11,2 (5,9)                                                                                                                      |
| Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%)   | 1+        | 299 (100)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 297 (100)                                                                                                                       |
|                                                                    | 2+        | 299 (100)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 297 (100)                                                                                                                       |
|                                                                    | 3+        | 111 (37,1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 117 (39,3)                                                                                                                      |
| Wcześniejsze stosowanie leków, n (%)                               | Topiramát | 207 (69,2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 209 (70,1)                                                                                                                      |
|                                                                    | BTX       | 8 (2,7)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 12 (4,0)                                                                                                                        |
| Interwencja i komparator*                                          |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                 |
| Układ badania                                                      |           | Równoległy 1:1:1*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                 |
| Schemat leczenia                                                   |           | Badanie składało się z trzech faz:<br><b>Faza początkowa (28-30 dni)</b> , w której pacjenci wypełniali codziennie elektroniczny eDziennik, aby potwierdzić spełnienie kryteriów włączenia oraz ustalić wyjściowe parametry migreny.<br><b>Faza RCT (24 tyg.)</b> , podczas której pacjenci zostali zrandomizowaniu do jednej z grup:<br><b>EPTI 100 mg</b> : podawany dwukrotnie dożylnie w dniu 0 i w 12 tyg.<br><b>PLC</b> : podawany dwukrotnie dożylnie w dniu 0 i w 12 tyg.<br><b>Faza przedłużona (48 tyg.)</b> z kontynuacją leczenia przypisaną dawką EPTI; pacjentów z grupy PLC poddano ponownej randomizacji do grupy EPTI 100 mg lub EPTI 300 mg. |                                                                                                                                 |
| Kointerwencje                                                      |           | Tryptany; leki dopuszczone z ograniczeniami: leki na receptę lub bez recepty stosowane doraźnie w migrenie, jeśli zostały przepisane lub zalecone przez pracownika ochrony zdrowia, terapia hormonalna (np. antykoncepcja lub hormonalna terapia zastępcza), leki stosowane w zaburzeniach erekcji, barbiturany, opioidy na receptę, interwencje niefarmakologiczne, w tym terapia poznawczo-behawioralna.                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                 |
| Okres interwencji/obserwacji [tyg.]                                |           | 24+48 tyg. fazy przedłużonej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                 |
| Metodyka                                                           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                 |
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT                                     |           | IIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                 |
| Randomizacja                                                       |           | Randomizacja ze stratyfikacją względem wyjściowej liczby dni z bólem głowy (≤14 vs. >14) oraz według kraju.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                 |
| Ukrycie kodu alokacji                                              |           | Prawidłowe, z wykorzystaniem scentralizowanego systemu randomizacji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                 |
| Zaślepienie                                                        |           | Tak, podwójne (badacz, pacjent).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                 |
| Utrata z badania, n/N (%)                                          |           | 11/299 (3,6), opis prawidłowy:<br>• AE: 1 (0,3)<br>• Brak skuteczności: 3 (1,0)<br>• Naruszenie protokołu: 1 (0,3)<br>• Wycofanie zgody: 5 (1,7)<br>• Utrata z FU: 1 (0,3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 5/298 (1,7), opis prawidłowy:<br>• AE: 1 (0,3)<br>• Brak skuteczności: 1 (0,3)<br>• Wycofanie zgody: 1 (0,3)<br>• Inne: 2 (0,7) |
| Metodyka implementacji danych utraconych                           |           | Do obliczenia miesięcznej liczby dni z migreną stosowano proporcjonalne przeliczenie, jeśli elektroniczny dzienniczek (eDiary) był wypełniony przez co najmniej 14 z 28 dni w każdym 4-tygodniowym                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                 |

**DELIVER [34–36]**

okresie. Jeśli eDiary był wypełniony przez mniej niż 14 z 28 dni, miesięczną liczbę dni z migreną uznawano za brakującą. Za pominięty dzień uznawano taki, w którym pacjent nie wypełnił wieczornego raportu i nie zgłosił bólu głowy. Brakujące dane imputowano w 4-tygodniowych okresach według wzoru: (liczba dni z migreną w danym 4-tygodniowym okresie + liczba dni z dostępnymi obserwacjami w tym okresie)  $\times$  28, co stanowiło miesięczny wynik dla danego 4-tygodniowego okresu. Jeżeli eDiary był wypełniony przez mniej niż 14 dni w pierwszym 4-tygodniowym okresie po podaniu pierwszej dawki, a pacjent został wycofany z badania z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności, wynik miesięcznej liczby dni z migreną dla pierwszego 4-tygodniowego okresu po baseline obliczano jako ważoną wartość wyniku z poprzedniego 4-tygodniowego okresu oraz dostępnych danych z pierwszego 4-tygodniowego okresu.

implementacji

|                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b> | MedDRA (v23.0 lub późniejsza)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>                          | <i>Superiority</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Metoda analizy wyników</b>                                | mITT (analizę skuteczności przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali badany lek i mieli co najmniej jedną prawidłową 4-tygodniową ocenę liczby miesięcznych dni z migreną w okresie tygodni 1–12);<br>Populacja analiz bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku) |
| <b>Lokalizacja badania</b>                                   | Wieloośrodkowe (96 ośrodków w USA i Europie, w tym w Polsce)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Sponsor badania</b>                                       | H. Lundbeck A/S                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

a) W badaniu były też inne ramiona (EPTI 300 mg) ale ze względu na brak spełnienia kryteriów włączenia/wykluczenia nie zostały włączone do niniejszej analizy a tym samym nie uwzględniono ich w opisie charakterystyki;

b) w tym 162 (54,2%) pacjentów z migreną epizodyczną nie uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej;

c) w tym 164 (55,0%) pacjentów z migreną epizodyczną nie uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej.

# Aneks E. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

## E.1. Badania dla ocenianej interwencji

### E.1.1. Badania RCT

Tabela 67.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PROGRESS na podstawie Cochrane Handbook [15]

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Szczegóły badania</b>                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                   |
| Referencja                                                                                                                                                                                                                                           | PROGRESS                                                                                                                          |
| <b>Projekt badania</b>                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                  | Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych                                                                        |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                             | Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych                                                                           |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                             | Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją                                                     |
| <b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                   |
| Interwencja                                                                                                                                                                                                                                          | ATO 60 mg                                                                                                                         |
| Komparator:                                                                                                                                                                                                                                          | PLC                                                                                                                               |
| <b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>                                                                                                                                                                              | Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną w porównaniu do wartości wyjściowych w 12-tyg. okresie leczenia w populacji mITT |
| <b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | ATO vs PLC, LSMD [95% CI]: -1,8 [-2,9; -0,8]                                                                                      |
| <b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                  | do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)                                      |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                             | do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)                                |
| <b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>                                                |                                                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                             | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                             | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy                                                 |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                             | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania                                           |
| <b>Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>                                                                                                                              |                                                                                                                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                  | Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                  | Protokół badania                                                                                                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                             | Plan analizy statystycznej (SAP)                                                                                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                  | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)                                                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                             | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                             | "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                             | Abstrakty konferencyjne dot. badania                                                                                              |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                             | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)                                               |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                             | Wniosek do komisji etyki badań                                                                                                    |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                             | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)                                       |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                             | Osobista komunikacja z badaczem                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                             | Osobista komunikacja ze sponsorem                                                                                                 |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Pytania                                                                                                                                                                                 | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                  |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                                                                                                 | Randomizacja przeprowadzona z wykorzystaniem systemu IWRS, ze stratyfikacją względem wyjściowego poziomu nadużywania leków przeciwbólowych, wcześniejszego stosowania terapii profilaktycznej CM, liczby wcześniej stosowanych terapii w leczeniu profilaktycznym CM o różnych mechanizmach działania oraz regionu | T                                |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | T                                |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?                                                                                    | Brak istotnych różnic między grupami.                                                                                                                                                                                                                                                                              | N                                |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Niskie                           |
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                  |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?                                                                                                       | Badanie podwójnie zaślepię. Stosowano PLC identyczne z interwencją.                                                                                                                                                                                                                                                | N                                |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | N                                |
| 2.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?                                 | ND                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ND                               |
| 2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?                                                                                  | ND                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ND                               |
| 2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?                                            | ND                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ND                               |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?                                                                                              | mITT (wszyscy uczestnicy, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę interwencji, mieli możliwość oceny danych z dzienniczka eDiary z okresu początkowego oraz z $\geq 1$ okresu 4 tygodniowego leczenia)                                                                                                                     | T                                |
| 2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | ND                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ND                               |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Niskie                           |
| <b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                  |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?                                                       | W badaniu odnotowano wysoką utratę danych z badania dla pierwszorzędnego punktu końcowego ( $>5\%$ )                                                                                                                                                                                                               | N                                |
| 3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?                                                               | Do analizy wyników wykorzystano model mieszany dla powtarzanego pomiaru (MMRM), którego zastosowanie znosi konieczność implementacji brakujących danych do uzyskania wiarygodnego wyniku.                                                                                                                          | T                                |
| 3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?                                                                               | ND                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ND                               |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                               |                                                                                                                                        |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?                                   | ND                                                                                                                                     | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                      |                                                                                                                                        | Niskie |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego                                                                                                                   |                                                                                                                                        |        |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                           | Punkt końcowy oceniano na podstawie e-dzienniczka prowadzonego przez pacjenta.                                                         | N      |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?                                                                                      | Punkty końcowe mierzono / zdefiniowano w ten sam sposób w obu grupach, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych. | N      |
| 4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | Badacz oraz pacjent byli zaślepieni                                                                                                    | N      |
| 4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?   | ND                                                                                                                                     | ND     |
| 4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?      | ND                                                                                                                                     | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                      |                                                                                                                                        | Niskie |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku                                                                                                               |                                                                                                                                        |        |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?                                | Ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano w czasie zdefiniowanym protokołem, tj. po 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia.           | T      |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...                                                                    |                                                                                                                                        |        |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?                                                  | Analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z pierwotnym planem analizy statystycznej.                       | N      |
| 5.3. ...wielu możliwych analiz danych?                                                                                                                                  |                                                                                                                                        | N      |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                      |                                                                                                                                        | Niskie |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie                                                                                                                                             |                                                                                                                                        |        |

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

## E.1.2. Badania nRCT

Tabela 68.  
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE – Ashina 2025

| Pytanie                                                          | Ashina 2025 |
|------------------------------------------------------------------|-------------|
| Czy badanie było wieloośrodkowe?                                 | 1           |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?               | 1           |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | 1           |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych?                    | 1           |

| Pytanie                                                            | Ashina 2025 |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|
| Czy badanie było prospektywne?                                     | 1           |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | 0           |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?              | 1           |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?                    | 1           |
| <b>SUMA</b>                                                        | <b>7/8</b>  |

### E.1.3. Badania RWD

Tabela 69.  
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE – badania RWD

| Pytanie                                                            | GIANT      | GIANT-2    | Russo 2025 | Muñoz-Vendrell 2025 |
|--------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|---------------------|
| Czy badanie było wieloośrodkowe?                                   | 1          | 1          | 0          | 1                   |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?                 | 1          | 1          | 1          | 1                   |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?   | 1          | 1          | 1          | 1                   |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych?                      | 1          | 1          | 1          | 1                   |
| Czy badanie było prospektywne?                                     | 1          | 1          | 1          | 0                   |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | 1          | 1          | 1          | 0                   |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?              | 1          | 1          | 1          | 1                   |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?                    | 1          | 1          | 1          | 1                   |
| <b>SUMA</b>                                                        | <b>8/8</b> | <b>8/8</b> | <b>7/8</b> | <b>6/8</b>          |

## E.2. Badania dla komparatorów

Tabela 70.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PREEMPT I na podstawie Cochrane Handbook [18, 19]

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                                                                           |                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Szczegóły badania</b>                                                                                                                                                                                                                            |                                                                              |
| Referencja                                                                                                                                                                                                                                          | PREEMPT I                                                                    |
| <b>Projekt badania</b>                                                                                                                                                                                                                              |                                                                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych                                                                                                                                                      |                                                                              |
| <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych                                                                                                                                                                    |                                                                              |
| <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją                                                                                                                                              |                                                                              |
| <b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>                                                                                                                                                                      |                                                                              |
| Interwencja:                                                                                                                                                                                                                                        | BOTOX                                                                        |
| Komparator:                                                                                                                                                                                                                                         | PLC                                                                          |
| <b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>                                                                                                                                                                             | Srednia zmiana od wartości wyjściowej w częstości występowania epizodów bólu |
| <b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | PLC vs. BOTOX: -5,3 vs. -5,2 [95% CI -1,1; 0,39]                             |
| <b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>                                                                                                                                                                                       |                                                                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)                                                                                                                    |                                                                              |
| <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)                                                                                                                         |                                                                              |
| <b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>                                               |                                                                              |
| <input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem                                                                                                                                                                            |                                                                              |
| <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy                                                                                                                                          |                                                                              |
| <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania                                                                                                                                    |                                                                              |
| <b>Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>                                                                                                                             |                                                                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania                                                                                                                                                                      |                                                                              |
| <input type="checkbox"/> Protokół badania                                                                                                                                                                                                           |                                                                              |
| <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP)                                                                                                                                                                                           |                                                                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)                                                                                                                                                |                                                                              |
| <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)                                                                                                                                                            |                                                                              |
| <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)                                                                                                                                                                              |                                                                              |
| <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania                                                                                                                                                                                       |                                                                              |
| <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)                                                                                                                                        |                                                                              |
| <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań                                                                                                                                                                                             |                                                                              |
| <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)                                                                                                                                |                                                                              |
| <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem                                                                                                                                                                                            |                                                                              |
| <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem                                                                                                                                                                                          |                                                                              |

| Pytania                                                                                                              | Komentarz                                                                                                                                                                                             | Odpowiedź<br>(T / PT / PN / N / BI) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                       |                                     |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                              | Randomizacja centralna, blokowa (wielkość bloku = 4) ze stratyfikacją ze względu na nadużywanie leków przeciwbólowych (tak / nie)                                                                     | I                                   |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji? | Alokacja utajniona prawidłowo (kod alokacji dostępny wyłącznie na centralnym serwerze)                                                                                                                | I                                   |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?                 | Istotnie statystycznie różnice w charakterystykach wyjściowych pomiędzy BTX a PLC w odniesieniu do liczby epizodów bólu głowy, liczby epizodów migreny oraz skumulowanej liczby godzin z bólem głowy. | I                                   |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                       |                                                                                                 |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                 | Pewne zastrzeżenia |
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                                                                             |                                                                                                 |                    |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?                                                                                                               | Badanie podwójnie zaślepienie. Stosowano PLC identyczne z interwencją.                          | N                  |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?                                                       |                                                                                                 | N                  |
| 2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?                                 | ND                                                                                              | ND                 |
| 2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?                                                                                  | ND                                                                                              | ND                 |
| 2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?                                            | ND                                                                                              | ND                 |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?                                                                                                      | Analiza zgodna z intencją leczenia (ITT)                                                        | T                  |
| 2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | ND                                                                                              | ND                 |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                 | Niskie             |
| <b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>                                                                                                                                                      |                                                                                                 |                    |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?                                                               | W badaniu odnotowano wysoką utratę danych z badania dla pierwszorzędnego punktu końcowego (>5%) | N                  |
| 3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?                                                               | W przypadku brakujących danych zastosowano metodę imputacji: mLOCF                              | T                  |
| 3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?                                                                               | ND                                                                                              | ND                 |
| 3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?                                                           | ND                                                                                              | ND                 |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                 | Niskie             |
| <b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>                                                                                                                                    |                                                                                                 |                    |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                                                   | Punkt końcowy oceniano na podstawie e-dzienniczka prowadzonego przez pacjenta.                  | PN                 |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?                                                                                                              | Nie, punkty końcowe mierzono w ten sam sposób w obydwu grupach.                                 | N                  |
| 4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?                         | Badacz oraz pacjent byli zaślepieni.                                                            | N                  |
| 4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?                           | -                                                                                               | ND                 |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                          |                                                                                                                                                     |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <b>T/PT/BI</b> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji? | ND                                                                                                                                                  | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                     | Niskie |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku                                                                                                          |                                                                                                                                                     |        |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?                           | Ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano w czasie zdefiniowanym protokołem, tj. po 24 tyg. od rozpoczęcia leczenia (po 2 cyklach terapii). | T      |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...                                                               |                                                                                                                                                     |        |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?                                             | Analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z pierwotnym planem analizy statystycznej.                                    | N      |
| 5.3. ...wielu możliwych analiz danych?                                                                                                                             |                                                                                                                                                     | N      |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                     | Niskie |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia                                                                                                                            |                                                                                                                                                     |        |

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

Tabela 71.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PREEMPT II na podstawie Cochrane Handbook [20, 21]

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Szczegóły badania</b>                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                            |
| Referencja                                                                                                                                                                                                                                   | PREEMPT II                                                                                                                        |                                                                                                                                                                            |
| <b>Projekt badania</b>                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                          | Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych                                                                        |                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych                                                                          |                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją                                                     |                                                                                                                                                                            |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                              | BOTOX                                                                                                                             | Komparator: PLC                                                                                                                                                            |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                   | Średnia zmiana od wartości wyjściowej w częstości występowania dni z ciągłym bólem głowy trwający $\geq 4$ h przez okres 28-ostatnich dni badania (kończący się w 24 tyg.) |
| Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. |                                                                                                                                   | MD [95% CI]: -2,3 [-3,25; -1,31], p=<0,001                                                                                                                                 |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                          | do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)                                      |                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)                                |                                                                                                                                                                            |
| Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):                                               |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem                                                                                   |                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy                                                 |                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania                                           |                                                                                                                                                                            |
| Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)                                                                                                                     |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                          | Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania                                                                                        |                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Protokół badania                                                                                                                  |                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Plan analizy statystycznej (SAP)                                                                                                  |                                                                                                                                                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                          | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)                                                                  |                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)                                                                   |                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)                                                                                     |                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Abstrakty konferencyjne dot. badania                                                                                              |                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)                                               |                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Wniosek do komisji etyki badań                                                                                                    |                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)                                        |                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Osobista komunikacja z badaczem                                                                                                   |                                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Osobista komunikacja ze sponsorem                                                                                                 |                                                                                                                                                                            |
| Pytania                                                                                                                                                                                                                                      | Komentarz                                                                                                                         | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)                                                                                                                                           |
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                            |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                                                                                                                                                      | Randomizacja centralna, blokowa (wielkość bloku = 4) ze stratyfikacją ze względu na nadużywanie leków przeciwbólowych (tak / nie) | T                                                                                                                                                                          |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?                                                                                                                        | Alokacja utajniona prawidłowo (kod alokacji dostępny wyłącznie na centralnym serwerze)                                            | T                                                                                                                                                                          |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?                                                                                                                                         | Brak istotnych różnic między grupami.                                                                                             | N                                                                                                                                                                          |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                   | Niskie                                                                                                                                                                     |
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                                                                                                                          |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                            |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?                                                                                                                                                            | Badanie podwójnie zaślepienie. Stosowano PLC identyczne z interwencją.                                                            | N                                                                                                                                                                          |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                       |                                                                                                 |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?                                                       |                                                                                                 | N      |
| 2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?                                 | ND                                                                                              | ND     |
| 2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?                                                                                  | ND                                                                                              | ND     |
| 2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?                                            | ND                                                                                              | ND     |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?                                                                                                      | Analiza zgodna z intencją leczenia (ITT)                                                        | T      |
| 2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | ND                                                                                              | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                 | Niskie |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach                                                                                                                                                             |                                                                                                 |        |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?                                                               | W badaniu odnotowano wysoką utratę danych z badania dla pierwszorzędnego punktu końcowego (>5%) | N      |
| 3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?                                                               | W przypadku brakujących danych zastosowano metodę imputacji: mLOCF                              | T      |
| 3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?                                                                               | ND                                                                                              | ND     |
| 3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?                                                           | ND                                                                                              | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                 | Niskie |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego                                                                                                                                           |                                                                                                 |        |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                                                   | Punkt końcowy oceniano na podstawie e-dzienniczka prowadzonego przez pacjenta.                  | PN     |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?                                                                                                              | Nie, punkty końcowe mierzono w ten sam sposób w obydwu grupach.                                 | N      |
| 4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?                         | Badacz oraz pacjent byli zaślepieni.                                                            | N      |
| 4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?                           | BD                                                                                              | BD     |
| 4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?                              | ND                                                                                              | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                 | Niskie |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku                                                                                                                                       |                                                                                                 |        |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                |                                                                                                                                                     |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane? | Ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano w czasie zdefiniowanym protokołem, tj. po 24 tyg. od rozpoczęcia leczenia (po 2 cyklach terapii). | T      |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...                                     |                                                                                                                                                     |        |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?                   | Analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z pierwotnym planem analizy statystycznej.                                    | N      |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych?                                                                                                   |                                                                                                                                                     | N      |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                       |                                                                                                                                                     | Niskie |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie                                                                                                              |                                                                                                                                                     |        |

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

Tabela 72.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Tepper 2017 na podstawie Cochrane Handbook [22]

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                          |                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Szczegóły badania</b>                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                  |
| Referencja                                                                                                                                                                                                                                   | Tepper 2017                                                                                              |                                  |
| <b>Projekt badania</b>                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                          |                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                          | Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych                                               |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych                                                  |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją                            |                                  |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:                                                                                                                                                                      |                                                                                                          |                                  |
| Interwencja:                                                                                                                                                                                                                                 | ERE                                                                                                      |                                  |
| Komparator:                                                                                                                                                                                                                                  | PLC                                                                                                      |                                  |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu                                                                                                                                                                             | Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych po 12 tyg. leczenia |                                  |
| Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | LSM (SE) = -6,6 (0,4)<br>OR [95% CI] = -2,5 [-3,5; -2,4], p = <0,0001                                    |                                  |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?                                                                                                                                                                                       |                                                                                                          |                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                          | do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)             |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)       |                                  |
| Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):                                               |                                                                                                          |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem                                                          |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy                        |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania                  |                                  |
| Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)                                                                                                                     |                                                                                                          |                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                          | Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania                                                               |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Protokół badania                                                                                         |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Plan analizy statystycznej (SAP)                                                                         |                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                          | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)                                         |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)                                          |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)                                                            |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Abstrakty konferencyjne dot. badania                                                                     |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)                      |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Wniosek do komisji etyki badań                                                                           |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)              |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Osobista komunikacja z badaczem                                                                          |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Osobista komunikacja ze sponsorem                                                                        |                                  |
| Pytania                                                                                                                                                                                                                                      | Komentarz                                                                                                | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
| DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |                                  |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                        |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                                                                                                        | Randomizacja centralna w układzie 3:2 ze stratyfikacją względem regionu (Ameryka Północna vs. Europa) oraz nadużywania leków (nadużywanie vs. brak). Ukrycie kodu alokacji prawidłowe za pomocą systemu IVRS lub IWRS.                                                 | T      |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                        | T      |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?                                                                                           | Brak istotnych różnic między grupami                                                                                                                                                                                                                                   | N      |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                        | Niskie |
| DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                        |        |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?                                                                                                              | Badanie podwójnie zaślepione. Stosowano PLC identyczne z interwencją.                                                                                                                                                                                                  | N      |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                        | N      |
| 2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?                                 | ND                                                                                                                                                                                                                                                                     | ND     |
| 2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?                                                                                  | ND                                                                                                                                                                                                                                                                     | ND     |
| 2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?                                            | ND                                                                                                                                                                                                                                                                     | ND     |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?                                                                                                     | Do badania skuteczności zastosowano analizę EAS (ang. efficacy analysis set), w której ujęto wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do badania oraz którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz ukończyli przynajmniej jedną ocenę post-baseline. | T      |
| 2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | ND                                                                                                                                                                                                                                                                     | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                        | Niskie |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                        |        |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?                                                              | Niska utrata z badania (<5%).                                                                                                                                                                                                                                          | T      |
| 3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?                                                               | ND                                                                                                                                                                                                                                                                     | ND     |
| 3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?                                                                               | ND                                                                                                                                                                                                                                                                     | ND     |
| 3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?                                                           | ND                                                                                                                                                                                                                                                                     | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                        | Niskie |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                        |        |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                               |                                                                                                                              |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                           | Punkt końcowy oceniano na podstawie e-dzienniczka prowadzonego przez pacjenta.                                               | PN     |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?                                                                                      | Nie, pomiar PK mierzono/zdefiniowano w ten sam sposób w obydwu grupach.                                                      | N      |
| 4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | Nie, zastosowano potrójne zaślepienie.                                                                                       | N      |
| 4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?   | ND                                                                                                                           | ND     |
| 4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?      | ND                                                                                                                           | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                      |                                                                                                                              | Niskie |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku                                                                                                               |                                                                                                                              |        |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaselekcjonowane dane?                          | Ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano w czasie zdefiniowanym protokołem, tj. po 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia. | T      |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...                                                                    |                                                                                                                              |        |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?                                                  | Analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z pierwotnym planem analizy statystycznej.             | N      |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych?                                                                                                                                  |                                                                                                                              | N      |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                      |                                                                                                                              | Niskie |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie                                                                                                                                             |                                                                                                                              |        |

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

Tabela 73.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania FOCUS na podstawie Cochrane Handbook [24]

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Szczegóły badania</b>                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                  |
| Referencja                                                                                                                                                                                                                                          | FOCUS                                                                                                                                                                                                                                                       |                                  |
| <b>Projekt badania</b>                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                 | Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych                                                                                                                                                                                                  |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych                                                                                                                                                                                                     |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją                                                                                                                                                                               |                                  |
| <b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                  |
| Interwencja:                                                                                                                                                                                                                                        | FRE 675 / FRE 225                                                                                                                                                                                                                                           | Komparator: PLC                  |
| <b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>                                                                                                                                                                             | Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych po 12 tyg. leczenia                                                                                                                                                    |                                  |
| <b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | Różnica LSM vs placebo: FRE 675: -3,1 [-3,8; -2,4], FRE 225: -3,5 [-4,2; -2,8]                                                                                                                                                                              |                                  |
| <b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                 | do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)                                                                                                                                                                |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)                                                                                                                                                          |                                  |
| <b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem                                                                                                                                                                                                             |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy                                                                                                                                                                           |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania                                                                                                                                                                     |                                  |
| <b>Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                 | Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania                                                                                                                                                                                                                  |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Protokół badania                                                                                                                                                                                                                                            |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Plan analizy statystycznej (SAP)                                                                                                                                                                                                                            |                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                 | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)                                                                                                                                                                                            |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)                                                                                                                                                                                             |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)                                                                                                                                                                                                               |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Abstrakty konferencyjne dot. badania                                                                                                                                                                                                                        |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)                                                                                                                                                                         |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Wniosek do komisji etyki badań                                                                                                                                                                                                                              |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)                                                                                                                                                                 |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Osobista komunikacja z badaczem                                                                                                                                                                                                                             |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Osobista komunikacja ze sponsorem                                                                                                                                                                                                                           |                                  |
| Pytania                                                                                                                                                                                                                                             | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                   | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                  |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                                                                                                                                                             | Randomizacja ze stratyfikacją względem klasyfikacji migreny (EM vs CM), płeć, kraj oraz niepowodzenia terapii 2-3 klas leków w profilaktyce migreny + kwasu walproinowego lub walproinianu. Ukrycie kodu alokacji prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IRS. | T                                |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                             | T                                |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?                                                                                                                                                | Brak istotnych różnic między grupami.                                                                                                                                                                                                                       | N                                |
| <b>Ocena ryzyka błędu</b>                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Niskie</b>                    |
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                  |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?                                                                                                                                                                   | Badanie podwójnie zaślepięne. Stosowano PLC identyczne z interwencją.                                                                                                                                                                                       | N                                |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                           |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?                                                       |                                                                                                                                                                                           | N      |
| 2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?                                 | ND                                                                                                                                                                                        | ND     |
| 2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?                                                                                  | ND                                                                                                                                                                                        | ND     |
| 2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?                                            | ND                                                                                                                                                                                        | ND     |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?                                                                                                      | Zastosowano analizę mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i przez co najmniej 10 dni przeprowadzali ocenę skuteczności).                         | T      |
| 2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | ND                                                                                                                                                                                        | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                           | Niskie |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                           |        |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?                                                               | W badaniu odnotowano wysoką utratę danych z badania dla pierwszorzędnego punktu końcowego (>5%)                                                                                           | N      |
| 3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?                                                               | Do analizy wyników wykorzystano model mieszany dla powtarzanego pomiaru (MMRM), którego zastosowanie znosi konieczność implementacji brakujących danych do uzyskania wiarygodnego wyniku. | T      |
| 3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?                                                                               | ND                                                                                                                                                                                        | ND     |
| 3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?                                                           | ND                                                                                                                                                                                        | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                           | Niskie |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                           |        |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                                                   | Punkt końcowy oceniano na podstawie e-dzienniczka prowadzonego przez pacjenta.                                                                                                            | PN     |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?                                                                                                              | Nie, punkty końcowe mierzono w ten sam sposób w obydwu grupach.                                                                                                                           | N      |
| 4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?                         | Badacz oraz pacjent byli zaślepieni.                                                                                                                                                      | N      |
| 4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?                           | ND                                                                                                                                                                                        | ND     |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                          |                                                                                                                              |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <b>T/PT/BI</b> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji? | ND                                                                                                                           | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                 |                                                                                                                              | Niskie |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku                                                                                                          |                                                                                                                              |        |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?                           | Ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano w czasie zdefiniowanym protokołem, tj. po 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia. | T      |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...                                                               |                                                                                                                              |        |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?                                             | Analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z pierwotnym planem analizy statystycznej.             | N      |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych?                                                                                                                             |                                                                                                                              | N      |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                 |                                                                                                                              | Niskie |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie                                                                                                                                        |                                                                                                                              |        |

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

Tabela 74.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Sakai 2021 na podstawie Cochrane Handbook [26]

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                             |                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Szczegóły badania</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                             |                                  |
| Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Sakai 2021                                                                                                                                  |                                  |
| <b>Projekt badania</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                             |                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych<br><input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych<br><input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                             |                                  |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                             |                                  |
| Interwencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | FRE 675 / FRE 225                                                                                                                           | Komparator: PLC                  |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu względem wartości wyjściowych po 12 tyg. leczenia |                                  |
| Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Różnica (SE) vs placebo [95% CI]<br>FRE 675: -1,7 ± 0,4 [-2,55; -0,82]; p < 0,001;<br>FRE 225: -1,7 ± 0,4 [-2,54; -0,80]; p < 0,001         |                                  |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                             |                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)<br><input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                             |                                  |
| Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                             |                                  |
| <input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem<br><input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy<br><input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                             |                                  |
| Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                             |                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania<br><input type="checkbox"/> Protokół badania<br><input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP)<br><input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)<br><input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)<br><input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)<br><input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania<br><input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)<br><input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań<br><input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)<br><input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem<br><input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem |                                                                                                                                             |                                  |
| Pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Komentarz                                                                                                                                   | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                             |                                  |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Randomizacja przeprowadzona z wykorzystaniem systemu IRS ze stratyfikacją względem płci, kraju i stosowania leków                           | T                                |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | zapobiegających migrenie (tak vs. nie).                                                                                                     | T                                |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Brak istotnych różnic między grupami.                                                                                                       | N                                |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                             | Niskie                           |
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                             |                                  |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Badanie podwójnie zaślepiene.                                                                                                               | N                                |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Stosowano PLC identyczne z interwencją.                                                                                                     | N                                |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                           |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?                                 | ND                                                                                                                                                                                        | ND     |
| 2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?                                                                                  | ND                                                                                                                                                                                        | ND     |
| 2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?                                            | ND                                                                                                                                                                                        | ND     |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?                                                                                                      | FAS (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku oraz mieli przynajmniej jeden wynik po baseline dla 1-rzędowego PK)                                   | T      |
| 2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | ND                                                                                                                                                                                        | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                           | Niskie |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                           |        |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?                                                               | W badaniu odnotowano wysoką utratę danych z badania dla pierwszorzędnego punktu końcowego (>5%)                                                                                           | N      |
| 3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?                                                               | Do analizy wyników wykorzystano model mieszany dla powtarzanego pomiaru (MMRM), którego zastosowanie znosi konieczność implementacji brakujących danych do uzyskania wiarygodnego wyniku. | T      |
| 3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?                                                                               | ND                                                                                                                                                                                        | ND     |
| 3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?                                                           | ND                                                                                                                                                                                        | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                           | Niskie |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                           |        |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                                                   | Punkt końcowy oceniano na podstawie e-dzienniczka prowadzonego przez pacjenta.                                                                                                            | N      |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?                                                                                                              | Punkty końcowe mierzono / zdefiniowano w ten sam sposób w obu grupach, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.                                                    | N      |
| 4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?                         | Badacz oraz pacjent byli zaślepieni.                                                                                                                                                      | N      |
| 4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?                           | ND                                                                                                                                                                                        | ND     |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                          |                                                                                                                              |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <b>T/PT/BI</b> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji? | ND                                                                                                                           | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                 |                                                                                                                              | Niskie |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku                                                                                                          |                                                                                                                              |        |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?                           | Ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano w czasie zdefiniowanym protokołem, tj. po 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia. | T      |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...                                                               |                                                                                                                              |        |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?                                             | Analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z pierwotnym planem analizy statystycznej.             | N      |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych?                                                                                                                             |                                                                                                                              | N      |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                 |                                                                                                                              | Niskie |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie                                                                                                                                        |                                                                                                                              |        |

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

Tabela 75.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania HALO CM na podstawie Cochrane Handbook [29]

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                            |                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Szczegóły badania</b>                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                            |                                                                                     |
| Referencja                                                                                                                                                                                                                                          | HALO CM                                                                                                                                                                                    |                                                                                     |
| <b>Projekt badania</b>                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                            |                                                                                     |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                 | Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych                                                                                                                                 |                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych                                                                                                                                    |                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją                                                                                                              |                                                                                     |
| <b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                            |                                                                                     |
| Interwencja                                                                                                                                                                                                                                         | FRE 675 / FRE 225                                                                                                                                                                          | Komparator: PLC                                                                     |
| <b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                            | Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy względem wartości wyjściowych; |
| <b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. |                                                                                                                                                                                            | Różnica (SE) vs PLC [95% CI]: FRE 675: -1,8 (0,3); FRE 225: -2,1 (0,3)              |
| <b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                            |                                                                                     |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                 | do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)                                                                                               |                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)                                                                                         |                                                                                     |
| <b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>                                               |                                                                                                                                                                                            |                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem                                                                                                                                            |                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy                                                                                                          |                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania                                                                                                    |                                                                                     |
| <b>Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                            |                                                                                     |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                 | Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania                                                                                                                                                 |                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Protokół badania                                                                                                                                                                           |                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Plan analizy statystycznej (SAP)                                                                                                                                                           |                                                                                     |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                 | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)                                                                                                                           |                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)                                                                                                                            |                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)                                                                                                                                              |                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Abstrakty konferencyjne dot. badania                                                                                                                                                       |                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)                                                                                                        |                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Wniosek do komisji etyki badań                                                                                                                                                             |                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)                                                                                                |                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Osobista komunikacja z badaczem                                                                                                                                                            |                                                                                     |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Osobista komunikacja ze sponsorem                                                                                                                                                          |                                                                                     |
| Pytania                                                                                                                                                                                                                                             | Komentarz                                                                                                                                                                                  | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)                                                    |
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                            |                                                                                     |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                                                                                                                                                             | Randomizacja ze stratyfikacją względem płci, kraju i podstawowego stosowania leków zapobiegających migrenie (tak lub nie). Ukrycie kodu alokacji prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IRS. | T                                                                                   |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                            | T                                                                                   |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?                                                                                                                                                | Brak istotnych różnic między grupami.                                                                                                                                                      | N                                                                                   |
| <b>Ocena ryzyka błędu</b>                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                            | <b>Niskie</b>                                                                       |
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                            |                                                                                     |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                            | N                                                                                   |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?                                                                                                           | Badanie podwójnie zaślepienie. Stosowano PLC identyczne z interwencją.                                                                                                                     | N                                                                                   |

|                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                      |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?                                 | ND                                                                                                                                                                                                                   | ND     |
| 2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?                                                                                  | ND                                                                                                                                                                                                                   | ND     |
| 2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?                                            | ND                                                                                                                                                                                                                   | ND     |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?                                                                                                      | mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę interwencji oraz którzy zostali poddani ≥10 dniowej ocenie skuteczności po rozpoczęciu leczenia w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego) | T      |
| 2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | ND                                                                                                                                                                                                                   | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                      | Niskie |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                      |        |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?                                                               | W badaniu odnotowano wysoką utratę danych z badania dla pierwszorzędnego punktu końcowego (>5%)                                                                                                                      | N      |
| 3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?                                                               | W celu uzupełnienia brakujących danych średnią liczbę dni z bólem głowy w miesiącu w okresie 12 tyg. przeliczono na odpowiednik 28 dni i skorzystano ze wszystkich obserwacji zanotowanych po rozpoczęciu leczenia.  | T      |
| 3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?                                                                               | ND                                                                                                                                                                                                                   | ND     |
| 3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?                                                           | ND                                                                                                                                                                                                                   | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                      | Niskie |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                      |        |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                                                   | Punkt końcowy oceniano na podstawie e-dzienniczka prowadzonego przez pacjenta.                                                                                                                                       | N      |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?                                                                                                              | Punkty końcowe mierzono / zdefiniowano w ten sam sposób w obu grupach, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.                                                                               | N      |
| 4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?                         | Badacz oraz pacjent byli zaślepieni.                                                                                                                                                                                 | N      |
| 4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?                           | ND                                                                                                                                                                                                                   | ND     |

|                                                                                                                                                                    |                                                                                                                             |    |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|
| 4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <b>T/PT/BI</b> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji? |                                                                                                                             | ND | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                 |                                                                                                                             |    | Niskie |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku                                                                                                          |                                                                                                                             |    |        |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?                           | Ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego dokonano w czasie zdefiniowanym protokołem, tj. po 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia. |    | T      |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...                                                               |                                                                                                                             |    |        |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?                                             | Analizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z pierwotnym planem analizy statystycznej.             |    | N      |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych?                                                                                                                             |                                                                                                                             |    | N      |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                 |                                                                                                                             |    | Niskie |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie                                                                                                                                        |                                                                                                                             |    |        |

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

Tabela 76.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Bigal 2015 na podstawie Cochrane Handbook [31]

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                         |                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Szczegóły badania</b>                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                         |                                  |
| Referencja                                                                                                                                                                                                                                          | Bigal 2015                                                                                                                                                                              |                                  |
| <b>Projekt badania</b>                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                         |                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                 | Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych                                                                                                                              |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych                                                                                                                                 |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją                                                                                                           |                                  |
| <b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                         |                                  |
| Interwencja                                                                                                                                                                                                                                         | FRE 675                                                                                                                                                                                 | Komparator: PLC                  |
| <b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>                                                                                                                                                                             | Średnia zmiana ilości godzin z bólem głowy o dowolnym nasileniu podczas trzeciego cyklu leczenia (9-12 tydz.) w stosunku do wartości wyjściowej;                                        |                                  |
| <b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | LSMD [95% CI] FRE 675 vs PLC: -22,74 [-44,28; -1,21; p=0,0386]                                                                                                                          |                                  |
| <b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                         |                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                 | do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)                                                                                            |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)                                                                                      |                                  |
| <b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>                                               |                                                                                                                                                                                         |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem                                                                                                                                         |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy                                                                                                       |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania                                                                                                 |                                  |
| <b>Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                         |                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                 | Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania                                                                                                                                              |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Protokół badania                                                                                                                                                                        |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Plan analizy statystycznej (SAP)                                                                                                                                                        |                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                 | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)                                                                                                                        |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)                                                                                                                         |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)                                                                                                                                           |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Abstrakty konferencyjne dot. badania                                                                                                                                                    |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)                                                                                                     |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Wniosek do komisji etyki badań                                                                                                                                                          |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)                                                                                             |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Osobista komunikacja z badaczem                                                                                                                                                         |                                  |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Osobista komunikacja ze sponsorem                                                                                                                                                       |                                  |
| Pytania                                                                                                                                                                                                                                             | Komentarz                                                                                                                                                                               | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                         |                                  |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                                                                                                                                                             | Randomizacja centralna, blokowa ze stratyfikacją względem płci oraz używania leków zapobiegających migrenie (tak/nie). Ukrycie kodu alokacji prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IWRS. | T                                |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                         | T                                |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?                                                                                                                                                | Brak istotnych różnic między grupami.                                                                                                                                                   | N                                |
| <b>Ocena ryzyka błędu</b>                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                         | <b>Niskie</b>                    |
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                         |                                  |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?                                                                                                                                                                   | Badanie potrójnie zaślepienie. Stosowano PLC identyczne z interwencją.                                                                                                                  | N                                |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?                                                                                                           |                                                                                                                                                                                         | N                                |

|                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                        |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?                                 | ND                                                                                                                                     | ND     |
| 2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?                                                                                  | ND                                                                                                                                     | ND     |
| 2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?                                            | ND                                                                                                                                     | ND     |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?                                                                                                      | mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę badanego leku i dokonali $\geq 1$ pomiaru PK)                   | T      |
| 2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | ND                                                                                                                                     | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                        | Niskie |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach                                                                                                                                                             |                                                                                                                                        |        |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?                                                               | W badaniu odnotowano wysoką utratę danych z badania dla pierwszorzędnego punktu końcowego ( $>5\%$ )                                   | N      |
| 3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?                                                               | Do imputacji danych utraconych zastosowano metodę LOCF.                                                                                | T      |
| 3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?                                                                               | ND                                                                                                                                     | ND     |
| 3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?                                                           | ND                                                                                                                                     | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                        | Niskie |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego                                                                                                                                           |                                                                                                                                        |        |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                                                   | Punkt końcowy oceniano na podstawie e-dzienniczka prowadzonego przez pacjenta.                                                         | N      |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?                                                                                                              | Punkty końcowe mierzono / zdefiniowano w ten sam sposób w obu grupach, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych. | N      |
| 4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?                         | Badacz oraz pacjent byli zaślepieni.                                                                                                   | N      |
| 4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?                           | ND                                                                                                                                     | ND     |
| 4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?                              | ND                                                                                                                                     | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                        | Niskie |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku                                                                                                                                       |                                                                                                                                        |        |

|                                                                                                                                       |                                                                                                                              |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane? | Ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano w czasie zdefiniowanym protokołem, tj. po 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia. | T      |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...                                  |                                                                                                                              |        |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?                | Analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z pierwotnym planem analizy statystycznej.             | N      |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych?                                                                                                |                                                                                                                              | N      |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                    |                                                                                                                              | Niskie |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie                                                                                                           |                                                                                                                              |        |

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

Tabela 77.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Dodick 2019 na podstawie Cochrane Handbook [32]

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                    |                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Szczegóły badania</b>                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                    |                                         |
| Referencja                                                                                                                                                                                                                                          | Dodick 2019                                                                                        |                                         |
| <b>Projekt badania</b>                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                    |                                         |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                 | Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych                                         |                                         |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych                                           |                                         |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją                      |                                         |
| <b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>                                                                                                                                                                      |                                                                                                    |                                         |
| Interwencja                                                                                                                                                                                                                                         | EPTI 100 mg                                                                                        |                                         |
| Komparator:                                                                                                                                                                                                                                         | PLC                                                                                                |                                         |
| <b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>                                                                                                                                                                             | Odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) po 1-12 tyg.       |                                         |
| <b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | OR [95% CI] EPTI 100 mg vs PLC: 1,75 [0,97; 3,17], p= 0,064                                        |                                         |
| <b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>                                                                                                                                                                                       |                                                                                                    |                                         |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                 | do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)       |                                         |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem) |                                         |
| <b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>                                               |                                                                                                    |                                         |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem                                                    |                                         |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy                  |                                         |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania            |                                         |
| <b>Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>                                                                                                                      |                                                                                                    |                                         |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                 | Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania                                                         |                                         |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Protokół badania                                                                                   |                                         |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Plan analizy statystycznej (SAP)                                                                   |                                         |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                 | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)                                   |                                         |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)                                    |                                         |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)                                                      |                                         |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Abstrakty konferencyjne dot. badania                                                               |                                         |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)                |                                         |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Wniosek do komisji etyki badań                                                                     |                                         |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)         |                                         |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Osobista komunikacja z badaczem                                                                    |                                         |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                            | Osobista komunikacja ze sponsorem                                                                  |                                         |
| <b>Pytania</b>                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Komentarz</b>                                                                                   | <b>Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)</b> |
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                                                                                                                                                     |                                                                                                    |                                         |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                    | T                                       |

|                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                         |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?                                                                           | Permutowana randomizacja blokowa ze stratyfikacją względem wyjściowej liczby dni z migreną (<20 vs. ≥20) oraz występowania bólu głowy z nadużycia leków (tak vs. nie). Ukrycie kodu alokacji prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IWRS. | T                  |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?                                                                                            | Brak istotnych różnic między grupami.                                                                                                                                                                                                   | N                  |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                         | Niskie             |
| DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                         |                    |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?                                                                                                               | Badanie podwójnie zaślepię. Stosowano PLC identyczne z interwencją.                                                                                                                                                                     | N                  |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?                                                       |                                                                                                                                                                                                                                         | N                  |
| 2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?                                 | ND                                                                                                                                                                                                                                      | ND                 |
| 2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?                                                                                  | ND                                                                                                                                                                                                                                      | ND                 |
| 2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?                                            | ND                                                                                                                                                                                                                                      | ND                 |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?                                                                                                      | mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali badany lek, z wyłączeniem pacjentów z jednego ośrodka, w którym uzyskano dane uznane za niewiarygodne do analiz skuteczności)                                                   | N                  |
| 2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | Autorzy badania wskazali, że uwzględnienie wykluczonego ośrodka w analizie pozwoliłoby na osiągnięcie wartości p na korzyść ocenianej interwencji                                                                                       | PN                 |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                         | Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                         |                    |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?                                                               | 5 pacjentów (4,1%) z jednego ośrodka w Stanach Zjednoczonych zostało wykluczonych z analizy skuteczności z powodu licznych naruszeń protokołu, a 4 pacjentów (3,3%) wycofało się z badania (nie podano przyczyny).                      | N                  |
| 3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?                                                               | Nie przedstawiono wyników odpowiednich analiz wrażliwości.                                                                                                                                                                              | N                  |
| 3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?                                                                               | Istnieje ryzyko, że nieprzestrzeganie protokołu oraz wycofanie z badania z innych przyczyn (brak szczegółowych danych) wynikało z braku skuteczności leku                                                                               | PT                 |

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                        |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?                                   | Brak przesłanek wskazujących na zaburzenie wyników. Utrata w ramionach interwencji zbliżona do utraty w grupie placebo.                | PN                 |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                      |                                                                                                                                        | Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego                                                                                                                   |                                                                                                                                        |                    |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                           | Punkt końcowy oceniano na podstawie e-dzienniczka prowadzonego przez pacjenta.                                                         | N                  |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?                                                                                      | Punkty końcowe mierzono / zdefiniowano w ten sam sposób w obu grupach, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych. | N                  |
| 4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | Badacz oraz pacjent byli zaślepieni.                                                                                                   | N                  |
| 4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?   | ND                                                                                                                                     | ND                 |
| 4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?      | ND                                                                                                                                     | ND                 |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                      |                                                                                                                                        | Niskie             |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku                                                                                                               |                                                                                                                                        |                    |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?                                | Ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano w czasie zdefiniowanym protokołem, tj. po 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia.           | T                  |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...                                                                    |                                                                                                                                        |                    |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?                                                  | Analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z pierwotnym planem analizy statystycznej.                       | N                  |
| 5.3. ...wielu możliwych analiz danych?                                                                                                                                  |                                                                                                                                        | N                  |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                      |                                                                                                                                        | Niskie             |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia                                                                                                                                 |                                                                                                                                        |                    |

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

Tabela 78.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PROMISE-2 na podstawie Cochrane Handbook [33]

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Szczegóły badania</b>                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                   |
| Referencja                                                                                                                                                                                                                                   | Lipton 2020                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                   |
| <b>Projekt badania</b>                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                          | Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją                                                                                                                                                                               |                                                                                                   |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                   |
| Interwencja                                                                                                                                                                                                                                  | EPTI 100 mg                                                                                                                                                                                                                                                 | Komparator: PLC                                                                                   |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                             | Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych po 1-12 tyg. |
| Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. |                                                                                                                                                                                                                                                             | MD [95% CI] EPTI 100 mg vs PLC: -2,0 [-2,9; -1,2], p <0,0001                                      |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                          | do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)                                                                                                                                                                |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)                                                                                                                                                          |                                                                                                   |
| Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):                                               |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy                                                                                                                                                                           |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania                                                                                                                                                                     |                                                                                                   |
| Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                          | Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Protokół badania                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Plan analizy statystycznej (SAP)                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                          | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)                                                                                                                                                                                            |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)                                                                                                                                                                                             |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Abstrakty konferencyjne dot. badania                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)                                                                                                                                                                         |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Wniosek do komisji etyki badań                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)                                                                                                                                                                 |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Osobista komunikacja z badaczem                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Osobista komunikacja ze sponsorem                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                   |
| Pytania                                                                                                                                                                                                                                      | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                   | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)                                                                  |
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                   |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                                                                                                                                                      | Randomizacja ze stratyfikacją względem wyjściowej liczby dni z migreną ( $\leq 17$ vs. $> 17$ ) oraz stosowania leków profilaktycznych w ciągu 3 miesięcy przed skринingiem (tak vs. nie). Ukrycie kodu alokacji prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IWRS. | T                                                                                                 |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                             | T                                                                                                 |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?                                                                                                                                         | Brak istotnych różnic między grupami.                                                                                                                                                                                                                       | N                                                                                                 |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                             | Niskie                                                                                            |
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                   |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?                                                                                                                                                            | Badanie podwójnie zaślepienie.                                                                                                                                                                                                                              | N                                                                                                 |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?                                                                                                    | Stosowano PLC identyczne z interwencją.                                                                                                                                                                                                                     | N                                                                                                 |

|                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była <b>T/PT</b> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?                                 | ND                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ND                 |
| 2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była <b>T/PT/BI</b> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?                                                                                  | ND                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ND                 |
| 2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była <b>T/PT/BI</b> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?                                            | ND                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ND                 |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?                                                                                                      | mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali badany lek; w analizach bezpieczeństwa wyniki pacjentów zestawiano w ramach grupy odpowiadającej faktycznie otrzymanemu leczeniu – jeśli pacjent otrzymał 2 różne dawki, uwzględniano go w ramieniu badania odpowiadającym najwyższej otrzymanej dawce; w populacji analiz skuteczności wyniki pacjentów analizowano w grupach leczenia, do których zostali pierwotnie zrandomizowani) | T                  |
| 2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była <b>N/PN/BI</b> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | ND                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ND                 |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Niskie             |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                    |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?                                                               | W badaniu odnotowano wysoką utratę danych z badania dla pierwszorzędnego punktu końcowego – 32/356 (9,0), opis prawidłowy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycofanie zgody: 20 (5,6)</li> <li>• Decyzja lekarza: 2 (0,6)</li> <li>• Utrata z FU: 9 (2,5)</li> <li>Inne: 1 (0,3)</li> </ul>                                                                                                                                            | N                  |
| 3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była <b>N/PN/BI</b> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?                                                               | Nie przedstawiono wyników odpowiednich analiz wrażliwości.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | N                  |
| 3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była <b>N/PN</b> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?                                                                               | Istnieje ryzyko, że wycofanie zgody na udział w badaniu wynikało z braku skuteczności leku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | PT                 |
| 3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była <b>T/PT/BI</b> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?                                                           | Brak przesłanek wskazujących na zaburzenie wyników. Utrata w ramionach interwencji zbliżona do utraty w grupie placebo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | PN                 |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                    |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                                                   | Punkt końcowy oceniano na podstawie e-dzienniczka prowadzonego przez pacjenta.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | N                  |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?                                                                                                              | Punkty końcowe mierzono / zdefiniowano w ten sam sposób w obu grupach, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | N                  |

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                              |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była <b>N/PN/BI</b> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | Badacz oraz pacjent byli zaślepieni.                                                                                         | <b>N</b>      |
| 4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była <b>T/PT/BI</b> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?   | ND                                                                                                                           | <b>ND</b>     |
| 4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <b>T/PT/BI</b> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?      | ND                                                                                                                           | <b>ND</b>     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                      |                                                                                                                              | <b>Niskie</b> |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku                                                                                                               |                                                                                                                              |               |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?                                | Ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano w czasie zdefiniowanym protokołem, tj. po 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia. | <b>T</b>      |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...                                                                    |                                                                                                                              |               |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?                                                  | Analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z pierwotnym planem analizy statystycznej.             | <b>N</b>      |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych?                                                                                                                                  |                                                                                                                              | <b>N</b>      |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                      |                                                                                                                              | <b>Niskie</b> |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia                                                                                                                                 |                                                                                                                              |               |

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

Tabela 79.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania DELIVER na podstawie Cochrane Handbook [34–36]

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Szczegóły badania</b>                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                   |
| Referencja                                                                                                                                                                                                                                   | Ashina 2022, Ashina 2023, Ashina 2024                                                                                                                                                                            |                                                                                                   |
| <b>Projekt badania</b>                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                          | Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych                                                                                                                                                       |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych                                                                                                                                                          |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją                                                                                                                                    |                                                                                                   |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                   |
| Interwencja                                                                                                                                                                                                                                  | EPTi 100 mg                                                                                                                                                                                                      | Komparator: PLC                                                                                   |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                  | Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych po 1-12 tyg. |
| Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. |                                                                                                                                                                                                                  | MD [95% CI] EPTi 100 mg vs PLC: -3,3 [-4,5; -2,0]                                                 |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                          | do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)                                                                                                                     |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)                                                                                                               |                                                                                                   |
| Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):                                               |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem                                                                                                                                                                  |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy                                                                                                                                |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania                                                                                                                          |                                                                                                   |
| Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                          | Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania                                                                                                                                                                       |                                                                                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                          | Protokół badania                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                          | Plan analizy statystycznej (SAP)                                                                                                                                                                                 |                                                                                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                          | Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)                                                                                                                                                 |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)                                                                                                                                                  |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)                                                                                                                                                                    |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Abstrakty konferencyjne dot. badania                                                                                                                                                                             |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)                                                                                                                              |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Wniosek do komisji etyki badań                                                                                                                                                                                   |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)                                                                                                                      |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Osobista komunikacja z badaczem                                                                                                                                                                                  |                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                     | Osobista komunikacja ze sponsorem                                                                                                                                                                                |                                                                                                   |
| Pytania                                                                                                                                                                                                                                      | Komentarz                                                                                                                                                                                                        | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)                                                                  |
| <b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                   |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?                                                                                                                                                                                                      | Randomizacja ze stratyfikacją względem wyjściowej liczby dni z bólem głowy ( $\leq 14$ vs. $> 14$ ) oraz według kraju. Użycie kodu alokacji prawidłowe, z wykorzystaniem scentralizowanego systemu randomizacji. | T                                                                                                 |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                  | T                                                                                                 |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?                                                                                                                                         | Brak istotnych różnic między grupami.                                                                                                                                                                            | N                                                                                                 |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                  | Niskie                                                                                            |
| <b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                   |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?                                                                                                                                                            | Badanie podwójnie zaślepię. Stosowano PLC identyczne z interwencją.                                                                                                                                              | N                                                                                                 |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                  | N                                                                                                 |

|                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była <b>T/PT</b> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?                                 | ND                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ND     |
| 2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była <b>T/PT/BI</b> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?                                                                                  | ND                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ND     |
| 2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była <b>T/PT/BI</b> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?                                            | ND                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ND     |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?                                                                                                      | miTT (analizę skuteczności przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali badany lek i mieli co najmniej jedną prawidłową 4-tygodniową ocenę liczby miesięcznych dni z migreną w okresie tygodni 1–12; populacja analiz bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku) | T      |
| 2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była <b>N/PN/BI</b> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | ND                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Niskie |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |        |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?                                                               | W badaniu odnotowano niską utratę danych z badania dla pierwszorzędnego punktu końcowego – 11/299 (3,6), opis prawidłowy:<br>• AE: 1 (0,3)<br>• Brak skuteczności: 3 (1,0)<br>• Naruszenie protokołu: 1 (0,3)<br>• Wycofanie zgody: 5 (1,7)<br>Utrata z FU: 1 (0,3)                                                                                           | T      |
| 3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była <b>N/PN/BI</b> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?                                                               | ND                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ND     |
| 3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była <b>N/PN</b> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?                                                                               | ND                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ND     |
| 3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była <b>T/PT/BI</b> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?                                                           | ND                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ND     |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Niskie |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |        |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                                                                   | Punkt końcowy oceniano na podstawie e-dzienniczka prowadzonego przez pacjenta.                                                                                                                                                                                                                                                                                | N      |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?                                                                                                              | Punkty końcowe mierzono / zdefiniowano w ten sam sposób w obu grupach, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.                                                                                                                                                                                                                        | N      |
| 4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była <b>N/PN/BI</b> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?                         | Badacz oraz pacjent byli zaślepieni.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | N      |

|                                                                                                                                                                       |                                                                                                                              |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była <b>T/PT/BI</b> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | ND                                                                                                                           | ND |
| 4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <b>T/PT/BI</b> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?    | ND                                                                                                                           | ND |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                    | Niskie                                                                                                                       |    |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku                                                                                                             |                                                                                                                              |    |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?                              | Ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano w czasie zdefiniowanym protokołem, tj. po 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia. | T  |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...                                                                  |                                                                                                                              |    |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?                                                | Analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z pierwotnym planem analizy statystycznej.             | N  |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych?                                                                                                                                |                                                                                                                              | N  |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                                                                    | Niskie                                                                                                                       |    |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie                                                                                                                                           |                                                                                                                              |    |

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

## E.3. Opracowania wtórne

| Akronim           | P 1 | P2 | P 3 | P4 | P 5 | P 6 | P 7 | P8 | P9 | P1 0 | P11 | P1 2 | P1 3 | P1 4 | P1 5 | P16 | Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR II |   |                  |
|-------------------|-----|----|-----|----|-----|-----|-----|----|----|------|-----|------|------|------|------|-----|---------------------------------------------------------------|---|------------------|
| Christofilos 2025 | T   | CT | T   | CT | T   | N   | N   | CT | T  | BB N | N   | B M  | BM   | BM   | T    | T   | N                                                             | T | Krytycznie niska |
| Ladhwani 2025     | T   | CT | T   | CT | T   | T   | N   | T  | T  | BB N | N   | T    | BB N | T    | T    | T   | N                                                             | T | Krytycznie niska |
| Medrea 2025       | T   | CT | T   | T  | T   | T   | N   | N  | T  | T    | N   | T    | T    | T    | T    | N   | N                                                             | T | Krytycznie niska |
| Shaukat 2025      | T   | CT | T   | CT | T   | T   | N   | CT | T  | BB N | N   | T    | BB N | T    | T    | T   | N                                                             | T | Krytycznie niska |
| Hou 2024          | T   | CT | N   | CT | T   | T   | N   | CT | T  | BB N | N   | T    | BB N | T    | T    | T   | N                                                             | T | Krytycznie niska |
| Lopes 2024        | T   | CT | N   | CT | T   | N   | N   | N  | T  | BB N | N   | T    | BB N | T    | T    | T   | T                                                             | T | Niska            |
| Oliveira 2024     | T   | CT | T   | CT | N   | N   | N   | CT | N  | N    | N   | B M  | BM   | BM   | N    | N   | BM                                                            | T | Krytycznie niska |
| Raja 2024         | T   | CT | T   | CT | T   | T   | N   | CT | T  | BB N | N   | T    | BB N | T    | T    | T   | N                                                             | T | Krytycznie niska |
| Argyriou 2022     | T   | CT | T   | CT | T   | T   | N   | CT | N  | BB N | N   | B M  | BB N | BM   | N    | N   | BM                                                            | T | Krytycznie niska |
| Scuteri 2022      | N   | N  | N   | N  | N   | N   | N   | N  | N  | N    | N   | B M  | BM   | N    | N    | N   | N                                                             | T | Krytycznie niska |

T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych; szary – domeny krytyczne (ang. critical domain).

## Aneks F. Definicje punktów końcowych

Tabela 80.  
Definicje punktów końcowych

| Akronim                                                                             | Definicje punktów końcowych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zmiana liczby dni z migreną w miesiącu (MMD)</b><br>Wynik ujemny oznacza poprawę |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>PROGRESS</b>                                                                     | Zmiana średniej liczby dni z migreną, definiowanych jako dowolny dzień kalendarzowy, w którym uczestnik odczuwał migrenowy ból głowy. Miesięczne (4-tygodniowe) dni z migreną zdefiniowano jako całkowitą liczbę odnotowanych w dzienniczku dni z migreną podzieloną przez całkowitą liczbę dni uzupełnionych w dzienniczku w każdym 4-tygodniowym okresie i pomnożoną przez 28. Ujemna zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wskazuje na poprawę.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>PREEMPT</b>                                                                      | Zmiana częstotliwości dni z migreną definiowane jako średnia zmiana w porównaniu z wartością wyjściową częstotliwości (liczby) występowania dni z migreną w okresie 28 dni kończącym się w 24 tygodniu. Dzień bólu głowy zdefiniowano jako dzień kalendarzowy z $\geq 4$ h ciągłego bólu głowy spełniającego kryteria ICHD-II dla migreny.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>FOCUS</b>                                                                        | Zmiana średniej liczby dni z migreną, definiowanych jako dzień kalendarzowy, w którym wystąpiła co najmniej 1 z następujących sytuacji: przez $\geq 4$ h występowała migrena z aurą lub bez niej, migrena prawdopodobna lub ból głowy leczony doraźnymi lekami na migrenę (tryptany lub związki sporyszu) trwający przez dowolny czas, względem wartości wyjściowych. Wprowadzono średnie miesięczne i znormalizowano do równoważnych 28 dni według wzoru: (liczba dni zmiennej skuteczności w odpowiednim okresie/liczba dni z ocenami zarejestrowanymi w e-dzienniku w odpowiednim okresie)*28. Ujemna zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wskazuje na poprawę.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Sakai 2021</b>                                                                   | Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną podczas ostatnich 4 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych mierzonych w 4-tygodniowej fazie początkowej. Punkty końcowe związane z bólem głowy uzyskano na podstawie zmiennych dotyczących bólu głowy zebranych za pomocą dzienniczka, do którego każdego dnia badani wprowadzali dane dotyczące bólu za poprzednie 24 godziny. Pacjenci, którzy doświadczyli bólu głowy poprzedniego dnia, odpowiadali na pytania dotyczące bólu głowy (tj. występowanie bólu głowy, czas trwania bólu głowy, maksymalne nasilenie bólu głowy, obecność/brak towarzyszących objawów i stosowanie leków na ostry ból głowy). Całkowity czas trwania bólu głowy rejestrowano liczbowo w godzinach, a także liczbę godzin z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu. Jeśli zgłaszano ból głowy, badany subiektywnie oceniał jego nasilenie jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Tepper 2017</b>                                                                  | Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną od fazy początkowej do ostatnich 4 tygodni 12-tygodniowej randomizowanej fazy leczenia. Migrenę definiowano jako ból migrenowy z aurą lub bez utrzymujący się $\geq 4$ h w sposób ciągły lub ból głowy leczony doraźnymi lekami na migrenę, niezależnie od cech i czasu trwania tego bólu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Dodick 2019</b>                                                                  | Zmiana średniej liczby dni z migreną, definiowanych jako każdy dzień z bólem głowy spełniającym kryteria migreny bez aury zgodnie z klasyfikacją ICHD-3. Migrenę definiowano jako samodzielnie zgłoszony przez pacjenta ból głowy, który trwał $\geq 4$ godziny lub od 30 minut do 4 godzin, jeśli pacjent uważał, że był to napad migreny i został on złagodzony przez lek; miał co najmniej 2 z następujących cech: jednostronna lokalizacja, pulsujący charakter, umiarkowane lub silne natężenie bólu, nasilenie podczas rutynowej aktywności fizycznej lub unikanie takiej aktywności z powodu bólu; towarzyszył mu co najmniej 1 z następujących objawów: nudności i/lub wymioty, fotofobia (nadwrażliwość na światło) i fonofobia (nadwrażliwość na dźwięk).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>PROMISE-2</b>                                                                    | Częstość dni z migreną oznacza liczbę dni z migreną w czterotygodniowych przedziałach czasowych oraz średnią czterotygodniową częstość w okresach 12- i 24-tygodniowych. Zmiana względem wartości wyjściowej jest różnicą w częstości między wartością wyjściową a liczbą dni z migreną odnotowaną w tych czterotygodniowych przedziałach. Zmiana po 12 i 24 tygodniach jest różnicą między częstością w punkcie wyjściowym a średnią częstością z czterotygodniowych przedziałów w danym okresie. Dzień migrenowy został zdefiniowany na podstawie informacji z elektronicznego dzienniczka (eDiary) i był zgodny z definicją przewlekłej migreny przedstawioną w klasyfikacji ICHD-3. Dzień migrenowy musiał spełniać następujące kryteria: czas trwania $\geq 4$ godzin lub od 30 minut do 4 godzin i był uznany przez pacjenta za migrenę, która ustąpiła po zastosowaniu leku doraźnego; występowały co najmniej 2 z następujących cech: jednostronna lokalizacja bólu, pulsujący charakter bólu, umiarkowane lub silne natężenie bólu, nasilenie bólu podczas rutynowej aktywności fizycznej lub unikanie takiej aktywności z powodu bólu; występował co najmniej 1 z następujących objawów: nudności i/lub wymioty, światłowstręt (fotofobia) i nadwrażliwość na dźwięki (fonofobia). |

|                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DELIVER                                                                                                      | Zmiana średniej liczby dni z migreną, definiowanych jako dzień, w którym wystąpił ból głowy trwający $\geq 4$ godziny i spełniający kryteria C i D klasyfikacji ICHD-3 dla migreny bez aury lub trwał od 30 min do 4 godzin, a pacjent przyjął lek, ponieważ uważał, że ma migrenę oraz spełniał kryteria C i D klasyfikacji ICHD-3 dla migreny bez aury.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Zmiana liczby dni z bólem głowy w miesiącu (MHD)<br>Wynik ujemny oznacza poprawę                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| PROGRESS                                                                                                     | Zmiana liczby dni z bólem głowy, definiowanych jako dowolny dzień kalendarzowy, w którym pacjent odczuwał ból głowy trwający $\geq 2$ h, chyba że po wystąpieniu bólu doraźne leczenie. Miesięczne (4-tygodniowe) dni z bólem głowy zdefiniowano jako całkowitą liczbę odnotowanych w dzienniczku dni z migreną podzieloną przez całkowitą liczbę dni uzupełnionych w dzienniczku w każdym 4-tygodniowym okresie i pomnożoną przez 28. Ujemna zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wskazuje na poprawę.                                                                                                                                                                                                                                                    |
| PREEMPT I                                                                                                    | Zmiana częstotliwości dni z bólem głowy definiowane jako średnia zmiana w porównaniu z wartością wyjściową częstotliwości (liczby) występowania dni z bólem głowy w okresie 28 dni kończącym się w 24 tygodniu. Dzień bólu głowy zdefiniowano jako dzień kalendarzowy z $\geq 4$ h ciągłego bólu głowy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| PREEMPT II                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Sakai 2021                                                                                                   | Punkty końcowe związane z bólem głowy uzyskano na podstawie zmiennych dotyczących bólu głowy zebranych za pomocą dzienniczka, do którego każdego dnia badani wprowadzali dane dotyczące bólu za poprzednie 24 godziny. Pacjenci, którzy doświadczyli bólu głowy poprzedniego dnia, odpowiadali na pytania dotyczące bólu głowy (tj. występowanie bólu głowy, czas trwania bólu głowy, maksymalne nasilenie bólu głowy, obecność/brak towarzyszących objawów i stosowanie leków na ostry ból głowy). Całkowity czas trwania bólu głowy rejestrowano liczbowo w godzinach, a także liczbę godzin z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu. Jeśli zgłaszano ból głowy, badany subiektywnie oceniał jego nasilenie jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie. |
| Dodick 2019                                                                                                  | Zmiana liczby dni z bólem głowy, definiowanych jako każdy dzień z bólem głowy, który trwał co najmniej 30 minut, niezależnie od nasilenia lub klasyfikacji (tj. zarówno migrenowy, jak i niemigrenowy ból głowy).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| PROMISE-2                                                                                                    | Częstość dni z bólem głowy oznacza liczbę dni z bólem głowy w czterotygodniowych przedziałach czasowych oraz średnią czterotygodniową częstość w okresach 12- i 24-tygodniowych. Zmiana względem wartości wyjściowej jest różnicą w częstości między wartością wyjściową a liczbą dni z bólem głowy odnotowaną w tych czterotygodniowych przedziałach. Zmiana po 12 i 24 tygodniach jest różnicą między częstością w punkcie wyjściowym a średnią częstością z czterotygodniowych przedziałów w danym okresie.                                                                                                                                                                                                                                                  |
| DELIVER                                                                                                      | Zmiana liczby dni z bólem głowy, definiowanych jako dzień, w którym ból głowy trwa $\geq 30$ minut lub spełnia definicję dnia migrenowego.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Zmiana o $\geq 50\%$ lub $\geq 30\%$ w liczbie dni z migreną w miesiącu<br>Wartość powyżej 1 oznacza poprawę |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| PROGRESS                                                                                                     | Definicja liczby dni z migreną zgodna z definicjami powyżej.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Tepper 2017                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| FOCUS                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Sakai 2021                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Dodick 2019                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| PROMISE-2                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| DELIVER                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Zmiana średniej liczby dni stosowania leków doraźnych w miesiącu<br>Wynik ujemny oznacza poprawę             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| PROGRESS                                                                                                     | Zmiana średniej liczby dni stosowania leków doraźnych w miesiącu, definiowane jako dowolny dzień, w którym uczestnik ujmował w dzienniczku spożycie dozwolonych leków stosowanych w doraźnym leczeniu migreny. Miesięczne (4-tygodniowe) stosowanie doraźnego leczenia definiuje się jako całkowitą liczbę dni stosowania doraźnego leczenia ujętych w dzienniczku podzieloną przez całkowitą liczbę dni z zapisami w dzienniczku w każdym 4-tygodniowym okresie i pomnożoną przez 28. Ujemna zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wskazuje na poprawę.                                                                                                                                                                                                    |
| FOCUS                                                                                                        | Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową liczby dni stosowania dowolnego leku w leczeniu doraźnym na ostry ból głowy w okresie 12 tygodni po podaniu pierwszej dawki badanego leku.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Tepper 2017                                                                                                  | Liczba dni, w których leki przeciw migrenie stosowano pomiędzy miesięcznymi dawkami badanego leku. Leki stosowane w leczeniu migreny obejmują tryptany i ergotaminy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| PROMISE-2                                                                                                    | Liczba dni, w których uczestnicy stosowali doraźne leki przeciwmigrenowe (tj. tryptany lub ergotaminy).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DELIVER                                                                                                                                                                                                    | Liczba miesięcznych dni, w których stosowano doraźne leki przeciw bólom głowy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>MSQ v2.1</b><br>Wartość wyższa (dodatnia) oznacza poprawę<br>MID = 3,2, 4,6 i 7,5 dla domen RFR, RFP i EF odpowiednio [52]                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| PROGRESS                                                                                                                                                                                                   | Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w wyniku oceny na podstawie formularza MSQ v2.1 w 12 tyg. leczenia. MSQ v2.1 to 14-elementowy kwestionariusz przeznaczony do pomiaru jakości życia związanego z migreną. Jest podzielony na 3 domeny: 7 pozycji mierzących funkcjonalny wpływ migreny poprzez ograniczanie codziennych aktywności społecznych i zawodowych, 4 pozycje mierzące poprawę we wpływie migreny na codzienne funkcjonowanie pacjenta oraz 3 pozycje dotyczące wpływu migreny na funkcje emocjonalne pacjenta. Uczestnicy odpowiadają na pytania za pomocą 6-punktowej skali, a suma odpowiedzi jest przeliczana i przeskalowywana do skali 0 do 100. Wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia.                                                                                                       |
| HALO CM                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| DELIVER                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>AIM-D</b><br>Wynik ujemny oznacza poprawę                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| PROGRESS                                                                                                                                                                                                   | Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową średniego miesięcznego wyniku AIM-D w zakresie upośledzenia funkcjonowania i aktywności w 12 tyg. leczenia. AIM-D to 11-punktowy kwestionariusz oceniający wpływ migreny na wykonywanie codziennych czynności, na które pacjent odpowiada w 6-punktowej skali. Surowe wyniki przekształcane są do skali 0-100, gdzie wyższe wyniki wskazują na większy wpływ migreny (większe obciążenie chorobą).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>MIDAS</b><br>Wynik ujemny oznacza poprawę<br>MID dla skali MIDAS jest uzależniona od wartości początkowej i wynosi $\geq 30\%$ redukcji u pacjentów z wysokimi wartościami wyjściowymi (MIDAS >20) [54] |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| GIANT                                                                                                                                                                                                      | Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową średniego wyniku MIDAS w zakresie upośledzenia funkcjonowania w 9-12 tyg. leczenia oraz w 21-24 tyg. leczenia. <u>W badaniu nie przedstawiono opisu skali</u> .<br>Zgodnie z danymi literaturowymi skala MIDAS to kwestionariusz składający się z 5 pytań, służący do oceny ograniczenia funkcjonowania związanego z migreną w okresie ostatnich 3 miesięcy, w obszarach pracy/szkoły, obowiązków domowych oraz aktywności rodzinnych i społecznych. Skala uwzględnia zarówno dni całkowitej niezdolności do wykonywania aktywności, jak i dni z istotnym ograniczeniem produktywności. Całkowity wynik stanowi sumę punktów (0–279). Wyższe wartości wskazują na większe nasilenie niesprawności: 0–5 brak lub minimalna, 6–10 łagodna, 11–20 umiarkowana, $\geq 21$ ciężka [54] |
| GIANT-2                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>HIT-6</b><br>Wynik ujemny oznacza poprawę<br>MIC = -2,5 punktów; MI = -1,5 punktów [53, 74]:                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| PROGRESS                                                                                                                                                                                                   | Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową całkowitego wyniku HIT-6 w 12 tyg. leczenia. HIT-6 to ocena składająca się z 6 pytań, służąca do pomiaru wpływu bólu głowy na funkcjonowanie pacjenta w pracy, szkole, domu i sytuacjach społecznych. Odpowiedzi opierają się na częstotliwości występowania bólów głowy i ich wpływu na codzienne życie pacjenta. Każde pytanie oceniane jest w 5-punktowej skali. Całkowity wynik wynosi od 36 do 78 punktów. Im wyższy wynik, tym większy wpływ bólów głowy na życie pacjenta.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| PREEMPT                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Sakai 2021                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| HALO CM                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| PROMISE-2                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| DELIVER                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| GIANT                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| GIANT-2                                                                                                                                                                                                    | Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową wyniku HIT-6 w zakresie upośledzenia funkcjonowania w 9-12 tyg. leczenia oraz w 21-24 tyg. leczenia. <u>W badaniu nie przedstawiono opisu skali</u> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Russo 2025                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

MIC – minimalna istotna zmiana (ang. *minimally important change*); MID – minimalna istotna różnica (ang. *minimally important difference*);

## Aneks G. Badania kliniczne w toku

Tabela 81.  
Badania kliniczne w toku

| Identyfikator / tytuł                                                                                                                                                                        | Typ badania (etap)             | Populacja                                                                                       | Docelowa wielkość próby | Interwencja/komparator                                                                    | Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| ClinicalTrials.gov                                                                                                                                                                           |                                |                                                                                                 |                         |                                                                                           |                                                        |
| NCT04686136 / A Long-Term Safety and Tolerability Extension Study Evaluating Atogepant for the Prevention of Chronic or Episodic Migraine                                                    | RCT (zakończono, brak wyników) | Pacjenci z CM lub EM, którzy ukończyli 7 i/lub 8 wizytę w badaniu 3101-303-002 lub 3101-304-002 | 596                     | ATO / bd                                                                                  | 19.02.2021 / 20.10.2025 (Allergan)                     |
| NCT07159750 / Real-world Prospective Study on the Use of Anti-CGRP Drugs in Migraine (EUREKA)                                                                                                | nRCT (w toku, rekrutacja)      | Pacjenci z CM lub EM                                                                            | 700                     | ATO / ERE / FRE / EPTI / galcanezumab / rimegepant                                        | 02.01.2024 / 01.01.2026                                |
| NCT06414044 / Italian Real-life obServational Study on the effecTiveness, sAfeTy and Tolerability of Atogepant in Migraine Patients (STAR) <sup>a</sup>                                      | nRCT (w toku, nie rekrutuje)   | Pacjenci z CM lub EM z $\geq 3$ MMD                                                             | 500                     | ATO / bd                                                                                  | 09.05.2024 / 01.04.2026 (University of Florence)       |
| NCT06603558 / Post-Marketing Study to Assess the Safety and Effectiveness of Oral Atogepant in Korean Adult Participants for the Prevention of Chronic or Episodic Migraine (Atogepant PMSS) | nRCT (w toku, rekrutacja)      | Pacjenci z CM lub EM z $\geq 4$ MMD                                                             | 3000                    | ATO / bd                                                                                  | 24.09.2024 / 01.05.2029 (AbbVie)                       |
| NCT06543914 / Observational Study of Oral Atogepant to Evaluate Real-World Effectiveness in Adult Participants With Migraine (CORNERSTONE)                                                   | nRCT (w toku, rekrutacja)      | Pacjenci z CM lub EM z co najmniej roczną historią migreny                                      | 1000                    | ATO / bd                                                                                  | 26.11.2024 / 01.02.2029 (AbbVie)                       |
| NCT06972056 / Comparative Effectiveness of Migraine Preventive Medications: The APT Comparison Study                                                                                         | RCT (w toku, rekrutacja)       | Pacjenci z CM lub EM z co najmniej roczną historią migreny                                      | 1335                    | ATO / propranolol / topiramát                                                             | 09.07.2025 / 01.12.2029 (Todd J. Schwedt, Mayo Clinic) |
| NCT07103694 / I-NEED: NEW migraine Drugs Database (I-NEED)                                                                                                                                   | nRCT (w toku, rekrutacja)      | Pacjenci z CM lub EM                                                                            | 2641                    | ATO / ERE / FRE / EPTI / galcanezumab / rimegepant / sumatriptan + naproksen / lasmiditan | 24.03.2022 / 31.12.2025 (IRCCS San Raffaele Roma)      |
| EudraCT (www.clinicaltrialsregister.eu)                                                                                                                                                      |                                |                                                                                                 |                         |                                                                                           |                                                        |
| Nie odnaleziono                                                                                                                                                                              | -                              | -                                                                                               | -                       | -                                                                                         | -                                                      |

Data pierwotnego przeszukania: 03.02.2026 r.  
Data przeszukania aktualizacyjnego: 27.04.2026 r.

a) badanie uwzględnione w części dyskusyjnej – nie spełnia kryteriów włączenia z uwagi na brak analizy w podgrupach, dostępna publikacja pełnotekstowa.

## Aneks H. Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

### H.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 82.  
Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMIT

| Typ badania                            | Podtyp badania | Opis podtypu                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Przegląd systematyczny RCT             | IA             | Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT                                                                                                                                                                       |
|                                        | IB             | Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy                                                                                                                                                                                           |
| Badanie eksperymentalne                | IIA            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ( <i>ang. randomized controlled trial, RCT</i> ), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją ( <i>ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT</i> ) |
|                                        | IIB            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją                                                                                                                                                           |
|                                        | IIC            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ( <i>ang. clinical controlled trial, CCT</i> )                                                                                                                |
|                                        | IID            | Badanie jednoramienne                                                                                                                                                                                                                |
|                                        | IIIA           | Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych                                                                                                                                                                                          |
| Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną | IIIB           | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną                                                                                                                                                |
|                                        | IIIC           | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną                                                                                                                                                |
|                                        | IIID           | Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną                                                                                                                                              |
|                                        | IIIE           | Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)                                                                                                                                                                |
|                                        | IVA            | Seria przypadków – badanie pre/post-test <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                |
| Badania opisowe                        | IVB            | Seria przypadków – badanie post-test <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                    |
|                                        | IVC            | Inne badanie grupy pacjentów                                                                                                                                                                                                         |
|                                        | IVD            | Opis przypadku                                                                                                                                                                                                                       |
| Opinia ekspertów                       | V              | Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów                                                                                                                                 |

1. Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

b) Badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

## H.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 83.

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

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Szczegóły badania</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
| Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| <b>Projekt badania</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
| <input type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych<br><input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją kłasterową w grupach równoległych<br><input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| <b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b><br>Interwencja <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 150px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> Komparator: <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 150px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| <b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
| <b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b><br><input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)<br><input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
| <b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b><br><input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem<br><input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy<br><input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
| <b>Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b><br><input type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania<br><input type="checkbox"/> Protokół badania<br><input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP)<br><input type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)<br><input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)<br><input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)<br><input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania<br><input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)<br><input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań |  |

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

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

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)                                                                              |                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego? | T / PT / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI    |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych?                                                                                 | T / PT / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI    |
| Ocena ryzyka błędu                                                                                                     | Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia                                                             |                                       |

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

## H.3. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Tabela 84.

Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

| Pytanie                                                            | Ocena<br>TAK=1/NIE=0 |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Czy badanie było wieloośrodkowe?                                   |                      |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?                 |                      |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?   |                      |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych?                      |                      |
| Czy badanie było prospektywne?                                     |                      |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny? |                      |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?              |                      |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?                    |                      |
| SUMA                                                               | /8                   |

## H.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

### H.4.1. Formularz AMSTAR II

Tabela 85.

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

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                                                       | Odpowiedź                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</b><br><br>„Tak” jeśli:<br><input type="checkbox"/> Populacja<br><input type="checkbox"/> Interwencja<br><input type="checkbox"/> Komparator<br><input type="checkbox"/> Punkty końcowe | <br><br><br><br><input type="checkbox"/> Tak<br><input type="checkbox"/> Nie |
| <b>Opcjonalnie (rekomendowane)</b><br><input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (follow-up)                                                                                                                                                                 |                                                                              |

**2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?**

**„Częściowo tak” jeśli:**

W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:

- |                                                             |                                        |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze         | <input type="checkbox"/> Tak           |
| <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania             | <input type="checkbox"/> Częściowo tak |
| <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia     | <input type="checkbox"/> Nie           |
| <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego |                                        |

**„Tak” jeśli:**

Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:

- ☐ plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz
- ☐ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności
- ☐ uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu

**3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?**

**„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):**

- |                                                                                 |                              |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT               | <input type="checkbox"/> Tak |
| <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI          | <input type="checkbox"/> Nie |
| <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI |                              |

**4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?**

**„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):**

- |                                                                                                               |                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) | <input type="checkbox"/> Tak<br><input type="checkbox"/> Częściowo tak<br><input type="checkbox"/> Nie |
| <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania                      |                                                                                                        |
| <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji)    |                                                                                                        |

**„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):**

- ☐ Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań
- ☐ Przeszukano rejestry badań klinicznych
- ☐ W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny
- ☐ Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne)
- ☐ Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu

**5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?**

**„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):**

- |                                                                                                                                                                                            |                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu | <input type="checkbox"/> Tak |
| <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków          | <input type="checkbox"/> Nie |

**6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?**

**„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):**

- |                                                                                                                                                                                                                      |                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań                                                                                         | <input type="checkbox"/> Tak |
| <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków | <input type="checkbox"/> Nie |

**7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?**

**„Częściowo tak” jeśli:**

- |                                                                                                                                                                                               |                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu | <input type="checkbox"/> Tak           |
|                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/> Częściowo tak |
|                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/> Nie           |

**„Tak” jeśli dodatkowo:**

- ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu

## 8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?

### „Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):

- ☐ opisano populację
- ☐ opisano interwencję
- ☐ opisano komparatory
- ☐ opisano punkty końcowe
- ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie

- ☐ Tak
- ☐ Częściowo tak
- ☐ Nie

### „Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):

- ☐ szczegółowo opisano populację
- ☐ szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)
- ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)
- ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania
- ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (follow-up)

## 9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

### RCT

#### Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:

- ☐ braku ukrycia kodu alokacji, oraz
- ☐ braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)

- ☐ Tak
- ☐ Częściowo tak
- ☐ Nie
- ☐ Zawiera jedynie NRSI

#### Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:

- ☐ sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa
- ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego

### NRSI

#### Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:

- ☐ czynników zakłócających, oraz
- ☐ selektywnego doboru badań

- ☐ Tak
- ☐ Częściowo tak
- ☐ Nie
- ☐ Zawiera jedynie RCT

#### Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie

- ☐ metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, oraz
- ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego

## 10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?

### „Tak” jeśli:

- ☐ W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. *Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji o źródłach finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.*

- ☐ Tak
- ☐ Nie

## 11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?

### RCT

#### „Tak” jeśli:

- ☐ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie
- ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje
- ☐ ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności

- ☐ Tak
- ☐ Nie
- ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy

### NRSI

#### „Tak” jeśli:

- ☐ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie
- ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje)
- ☐ ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych
- ☐ ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie

- ☐ Tak
- ☐ Nie
- ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</b>                                                                                                    | <input type="checkbox"/> Tak<br><input type="checkbox"/> Nie<br><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy |
| <b>„Tak” jeśli:</b><br><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB<br><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników           |                                                                                                                          |
| <b>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</b>                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/> Tak<br><input type="checkbox"/> Nie                                                             |
| <b>„Tak” jeśli:</b><br><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB<br><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu |                                                                                                                          |
| <b>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</b>                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/> Tak<br><input type="checkbox"/> Nie                                                             |
| <b>„Tak” jeśli:</b><br><input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników<br><input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu                               |                                                                                                                          |
| <b>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b>                                                                                                                     | <input type="checkbox"/> Tak<br><input type="checkbox"/> Nie<br><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy |
| <b>„Tak” jeśli:</b><br><input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu                                                                                                                     |                                                                                                                          |
| <b>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</b>                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/> Tak<br><input type="checkbox"/> Nie                                                             |
| <b>„Tak” jeśli:</b><br><input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów<br><input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów                                                         |                                                                                                                          |

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

## H.4.2. Przykładowa ocena AMSTAR II

Tabela 86.  
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II

| Domena                                                                                                                                                                                       | Przykład 1    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?                                                                                                           | TAK           |
| 2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu? | Częściowo TAK |
| 3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?                                                                                                         | NIE           |
| 4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?                                                                                                         | TAK           |
| 5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?                                                                                                                   | TAK           |
| 6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?                                                                                                            | TAK           |
| 7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?                                                                                             | TAK           |
| 8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?                                                                                               | TAK           |
| 9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?                                         | TAK           |

|                                                                                                                                                                                                          |                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?                                                                                | NIE                             |
| 11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?                                                                   | Nie przeprowadzono meta-analizy |
| 12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników? | Nie przeprowadzono meta-analizy |
| 13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?                                         | NIE                             |
| 14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?                                                                               | TAK                             |
| 15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?                  | Nie przeprowadzono meta-analizy |
| 16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?                                                                                      | NIE                             |
| <b>DOMENY KRYTYCZNE:</b>                                                                                                                                                                                 | 1 x NIE                         |
| <b>DOMENY NIEKRYTYCZNE:</b>                                                                                                                                                                              | 3 x NIE                         |
| <b>JAKOŚĆ PRZEGŁĄDU:</b>                                                                                                                                                                                 | <b>NISKA</b>                    |

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

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

# Aneks I. Formularze do ekstrakcji danych z badania

## I.1. Formularz do charakterystyki badań

|                                                                    |           |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| Akronim/ Autor i rok                                               |           |
| Najważniejsze kryteria włączenia                                   |           |
| 1.                                                                 |           |
| Najważniejsze kryteria wykluczenia                                 |           |
| 1.                                                                 |           |
| Oceniane punkty końcowe                                            |           |
| I-rzędowy PK:                                                      |           |
| •                                                                  |           |
| Pozostałe PK:                                                      |           |
| •                                                                  |           |
| Charakterystyka populacji                                          |           |
| Cecha populacji                                                    |           |
| Liczba pacjentów                                                   |           |
| Wiek [lata], średnia (SD)                                          |           |
| Odsetek mężczyzn [%]                                               |           |
| Odsetek rasy białej [%]                                            |           |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SD)                             |           |
| MMD, średnia (SD)                                                  |           |
| MHD, średnia (SD)                                                  |           |
| Miesięczna liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych, średnia (SD) |           |
| Liczba wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny, n (%)   | 1+        |
|                                                                    | 2+        |
|                                                                    | 3+        |
| Wcześniejsze stosowanie leków, n (%)                               | Topiramát |
|                                                                    | BTX       |
| Interwencja i komparator                                           |           |
| Układ badania                                                      |           |
| Schemat badania                                                    |           |
| Interwencje                                                        |           |
| Kointerwencje                                                      |           |
| Okres interwencji/obserwacji [tyg.]                                |           |
| Uwagi                                                              |           |
| Metodyka                                                           |           |

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT                        |
| Randomizacja                                          |
| Ukrycie kodu alokacji                                 |
| Zaślepienie •                                         |
| Utrata z badania, n/N (%)                             |
| Metodyka implementacji danych utraconych              |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa |
| Testowana hipoteza wyjściowa                          |
| Metoda analizy wyników                                |
| Lokalizacja badania                                   |
| Sponsor badania                                       |

## I.2. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

**Tabela 87.**  
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych– wyniki z badań pierwotnych

| Badanie | Ob [tyg.] | n/N (%) |   | Wartość p |
|---------|-----------|---------|---|-----------|
|         |           | X       | Y |           |
|         |           |         |   |           |
|         |           |         |   |           |

Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

**Tabela 88.**  
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych – porównanie pośrednie

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | Wynik porównania (OR [95% CI]) |         |        |
|---------------|-----------|--------------------------------|---------|--------|
|               |           | X vs. Y                        | Z vs. Y | X vs Z |
|               |           |                                |         |        |

## I.3. Formularz do oceny danych ciągłych

**Tabela 89.**  
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych – wyniki z badań pierwotnych

| Badanie | Ob [tyg.] | X |               | Y |               | Wartość p |
|---------|-----------|---|---------------|---|---------------|-----------|
|         |           | N | Średnia (±SD) | N | Średnia (±SD) |           |
|         |           |   |               |   |               |           |
|         |           |   |               |   |               |           |

Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

**Tabela 90.**  
**Formularz do ekstrakcji danych ciągłych – porównanie pośrednie**

| Punkt końcowy | OI [tyg.] | Wynik porównania (MD [95% CI]) |         |        |
|---------------|-----------|--------------------------------|---------|--------|
|               |           | X vs. Y                        | Z vs. Y | X vs Z |
|               |           |                                |         |        |

## Aneks J. Lista zmian wprowadzonych w odpowiedzi na minimalne wymagania dla analiz HTA

Tabela 91.

Lista zmian wprowadzonych w niniejszej analizie w odpowiedzi na pismo nr DOWM.4130.1.2026 dotyczące minimalnych wymagań dla analiz HTA

| Uwaga AOTMIT      | Rozdział APD                                                               | Rodzaj zmiany | Opis zmiany                                                                                                                                                              |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ad 5 a,<br>Ad 5 b | 4.3 Analiza homogeniczności (4.3.2. Populacja)<br>Aneks D.1.1. Badania RCT | Uzupełnienie  | Uzupełnienie charakterystyki populacji o dane dotyczące wcześniejszego stosowania amitryptyliny, kwasu walproinowego, topiramatu oraz BTX w populacji ogółem. [REDACTED] |
| Ad 5 c            | 9. Ograniczenia                                                            | Uzupełnienie  | Uzupełnienie informacji o ograniczeniach danych dla EPTI                                                                                                                 |
| Dodatkowe         | 6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa                                       | Aktualizacja  | Aktualizacja informacji o ostrzeżeniach i komunikatach dotyczących bezpieczeństwa publikowanych na stronach internetowych.                                               |