

Originalas nebus siunčiamas



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2019 -GS- 03

Nr. (1.2.10.3-25)10-3363
(Handwritten signature)

Kopija: SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Konstitucijos pr. 7, Vilnius
liudvika.starkiene@novartis.com,
ramune.lauciuviene@novartis.com

Į 2019-05-21

Nr.(1.2.10.3-25)10-3363

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

Aimovig (erenumabas) 70 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte arba švirkštiklyje

Dozavimas. Rekomenduojama dozė yra 70 mg erenumabo kas 4 savaites. Kai kuriems pacientams gali būti skiriama 140 mg dozė kas 4 savaites.

Veikimo mechanizmas. Erenumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas, kuris prisijungia prie su kalcitonino genu susijusio baltymo (angl. *calcitonin gene-related peptide, CGRP*) receptoriaus ir jį inhibuoja. CGRP receptoriai yra aptinkami tose srityse, kurios susijusios su migrenos patofiziologija, pavyzdžiui, trišakio nervo mazge. Erenumabas stipriai ir specifiskai konkuruoja su CGRP dėl prisijungimo prie receptorių ir tokiu būdu šių receptorių lygmenyje slopina CGRP funkciją, tačiau nesukelia reikšmingo poveikio kitiems kalcitonino grupės receptoriams. CGRP yra neuropeptidas, kuris moduliuoja nocicepcinių impulsų perdavimo mechanizmą, ir vazodilatatorius; taigi, jis yra susijęs su migrenos patofiziologija. Nustatyta, kad CGRP kiekis (priešingai nei kitų neuropeptidų) reikšmingai padidėja migrenos priepuolio metu ir vėl tampa normaliu galvos skausmui išnykus. Intraveninė CGRP infuzija pacientams sukelia į migreną panašų galvos skausmą.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Aimovig skirtas migrenos profilaktikai suaugusiesiems, kuriems pasireiškia bent 4 dienos su migrenos skausmu per mėnesį

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Migrena (G43).

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal registruotas indikacijas.

Šiuo metu migrenos profilaktikai kompensuojamų vaistų nėra.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5).

NCT02066415: *Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D, Lenz R. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol. 2017 Jun;16(6):425-434. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2. Epub 2017 Apr 28.*

STRIVE: *Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. N Engl J Med. 2017 Nov 30;377(22):2123-2132. doi: 10.1056/NEJMoal705848.*

NCT02066415 klinikinio tyrimo pogrupių analizės rezultatai: *Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezil D, Cheng S, Zhang F, Lenz R, Klatt J, Mikol DD. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2018 Sep;38(10):1611-1621. doi: 10.1177/0333102418788347. Epub 2018 Jul 8.*

LIBERTY: *Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, Klatt J. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. Lancet. 2018 Nov 24;392(10161):2280-2287. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32534-0. Epub 2018 Oct 22.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Jei aprašytas randomizacijos metodas, ar jis tinkamas?		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Jei aprašytas dvigubo aklumo metodas, ar jis tinkamas?			Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
NCT02066415	1		0	1	1		1	4
STRIVE	1		0	1	1		1	4
LIBERTY	1		0	1	1		1	4

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

NCT02066415

Tai randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas II fazės klinikinis tyrimas, kuriame buvo lygintas erenumabo 70 mg, erenumabo 140 mg ir placebo veiksmingumas ir saugumas, skiriant migrenos profilaktikai. Į tyrimą įtraukti 667 lėtine migrena sergantys pacientai, kurie santykiu 3:2:2 buvo randomizuoti į placebo (n=286), erenumabo 70 mg (n=191) ir erenumabo

140 mg (n=190) grupės. Vaistiniai preparatai buvo skiriami po oda kas 4 savaites 12 savaitių. Randomizacija buvo stratifikuota pagal regioną (Šiaurės Amerika vs. Europa) ir per dažną vaistų vartojimą (angl. *overuse*) (nustatytas vs. nenustatytas). Tyrimas buvo sudarytas iš šių fazių: pradinė atrankos fazė (iki 3 savaitių), pradinė fazė (4 savaitės), dvigubai aklo gydymo fazė (12 savaitių) ir saugumo stebėjimo fazė (12 savaitių). Pacientai turėjo pildyti elektroninį galvos skausmo dienyną, kuriame turėjo apibūdinti skausmą (migreninis skausmas su/ be auros, kito pobūdžio skausmas), nurodyti auros buvimą, skausmo pradžios laiką, skausmo trukmę, sunkumą, savybes, kitus migrenos simptomus, vaistų vartojimą skausmo metu. Pagal šiuos požymius buvo nusprendžiama ar šis skausmas gali būti atitinka migrenos dienos kriterijus.

Itraukimo kriterijai:

1. 18-65 m. amžius
2. Lėtinė migrena (su ar be auros)
3. Kiekvieną mėnesį 3 mėnesius prieš atranką pacientams turėjo pasireikšti ≥ 15 migrenos epizodų, iš kurių ≥ 8 turėjo būti migrenos skausmo dienų (remiantis mediciniais įrašais arba paciento teigimu).
4. Pradinės tyrimo fazės metu, nustatytas bent 80% tinkamas migrenos dienyno pildymas (angl. *compliance with the diary*)

Neįtraukimo kriterijai:

1. Migrenos pradžia vėliau nei 50 m. amžiaus
2. Klasterinis galvos skausmas anamnezėje
3. Hemipleginė migrena anamnezėje
4. Lėtinė migrena su nuolatiniu skausmu (skausmas be pertraukų pastarąjį mėnesį iki atrankos)
5. Gydomojo poveikio nebuvimas, profilaktikai skiriant daugiau nei 3 gydymo kategorijų priemones tinkamą laikotarpį (bent 6 savaites tinkamomis dozėmis).

Pagrindinė vertinamoji baigtis: vidutinis migrenos dienų per mėnesį pokytis nuo pradinės fazės iki paskutinių 4 savaitių 12 savaitių dvigubai aklo gydymo fazėje (migrenos dienų skaičius 9-12 dvigubai aklo gydymo fazės savaitę minus migrenos dienų skaičius per 4 pradinės fazės savaites). Migrenos dienų skaičius buvo vertinamas, remiantis galvos skausmo trukme, simptomais, skausmo savybėmis ir vaistų nuo migrenos vartojimu. Migrenos diena buvo apibrėžta kaip bet kuri kalendorinė diena, kurios metu prasideda, tęsiasi arba pasikartoja migrena. Migrena buvo apibrėžta kaip migreninio pobūdžio skausmas (su ar be auros), besitęsiantis ne mažiau nei 4 valandas, kuriam būdingos arba bent dvi iš šių skausmo savybių (vienpusis, tvinksintis, vidutinis – stiprus, stiprėjantis nuo fizinio krūvio), arba bent viena neskausminė savybė (pykinimas arba vėmimas, arba fotofobija ir fonofobija). Jei pacientas galvos skausmo metu vartodavo migrenai specifiskus nuskausminamuosius, tokia diena buvo laikoma migrenos diena nepriklausomai nuo anksčiau išvardintų savybių.

Antrinės vertinamosios baigtys:

1. migrenos dienų skaičiaus sumažėjimas bent 50% lyginant su pradiniu;
2. migrenos dienų, kai vartojami specifiniai vaistai nuo migrenos (triptanai ar skalsių alkaloidai), skaičiaus sumažėjimas lyginant su pradiniu;
3. suminis galvos skausmo (bet kokio intensyvumo) valandų pokytis lyginant su pradiniu

Pradinės tiriamųjų charakteristikos. Pradinės tiriamųjų charakteristikos buvo panašios tarp grupių, įskaitant pacientų santykį su aura anamnezėje, ankstesnio profilaktinio gydymo nesėkmę, per dažną vaistų nuo skausmo vartojimą. Skaitiškai šiek tiek didesnė dalis moterų buvo erenumabo

grupėje nei placebo, taip pat šiek mažesnis dienų, kai vartojama migrenai specifinių vaistų, skaičius erenumabo grupėse (1 lentelė).

Lentelė 1. Pradinės tiriamųjų charakteristikos klininiame tyrime NCT02066415

Amžiaus - metai (SN)[*]	42,1 (11,3)	41,4 (11,3)	42,9 (11,1)
Amžiaus diapazonas	18-66	18-64	18-64
Lytis – n (proc.)			
Moterys	226 (79)	166 (87)	160 (84)
Vyrai	60 (21)	25 (13)	30 (16)
Etninė grupė – n (proc.)			
Baltieji	268 (94)	176 (92)	184 (97)
Juodaodžiai ar afroamerikiečiai	11 (4)	10 (5)	6 (3)
Azijiečiai	4 (1)	4 (2)	0
Kita	3 (1)	1 (<1)	0
Migrenos pradžios amžius – metai (SN)	20,4 (10,0)	21,2 (10,5)	21,5 (10,6)
Ligos trukmė – metai (SN)	22,2 (12,6)	20,7 (12,8)	21,9 (11,8)
Migrena su aura – n (proc.)	124 (43)	81 (42)	71 (37)
Dažnas medikamentų vartojimas – n (proc.)	117 (41)	79 (41)	78 (41)
Profilaktinio gydymo nesėkmė - n (proc.)			
Nesėkmės nebuvo [*]	86 (30)	64 (34)	64 (34)
Nesėkmė vartojant ≥1 medikamentą [§]	200 (70)	127 (67)	126 (66)
Nesėkmė vartojant ≥2 medikamentą [§]	142 (50)	93 (49)	92 (48)
Profilaktinis gydymas topiramatu, n (proc.)	150 (52)	89 (47)	97 (51)
Gydymas botulino toksinu, n (proc.)	65 (23)	50 (26)	43 (23)
Migrenos vertinimas pradinėje tyrimo fazėje[†]			
Migrenos dienų per mėnesį	18,2 (4,7)	17,9 (4,4)	17,8 (4,7)
Suminės galvos skausmo valandos per mėnesį	235,3 (126,1)	223,6 (126,6)	215,1 (123,5)
Galvos skausmo dienų per mėnesį	21,3 (3,9)	20,5 (3,8)	20,7 (3,8)
Migrenos priepuoliai per mėnesį	4,2 (1,7)	4,5 (1,7)	4,3 (1,6)
Migrenos priepuoliui nutraukti skirtų specifinių vaistinių preparatų vartojimo dienos per mėnesį	9,5 (7,6)	8,8 (7,2)	9,7 (7,0)
Migrenos priepuoliui nutraukti skirtų specifinių vaistinių preparatų vartojimas - n (proc.) [‡]	225 (79)	143 (75)	149 (78)

*Duomenys pateikiami vidurkiu (SN) ar n (proc.)

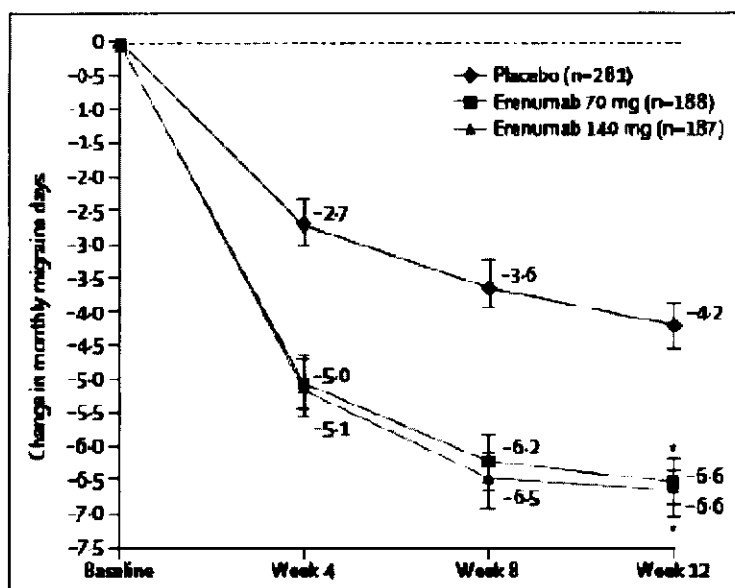
† Įskaitant dar negydytus pacientus ir tuos pacientus, kurie buvo gydomi, bet gydymas nebuvo vertinamas kaip nesėkmingas atsižvelgiant į pasiektą efektyvumą ar toleravimą.

‡ Nesėkmė dėl nepasiekto gydymo efekto ar nepakankamo gydymo toleravimo..

‡ Triptano grupės vaistai ir ergotamino grupės vaistais.

Rezultatai. Tyrimo pradžioje vidutinis (SN) migrenos dienų skaičius per mėnesį buvo 18,2 (4,7) dienos placebo grupėje, 17,9 (4,4) dienos erenumabo 70 mg grupėje ir 17,8 (4,7) dienos 140 mg erenumabo grupėje. Migrenos dienų per mėnesį sumažėjimas lyginant su pradiniu buvo statistiškai reikšmingai didesnis abejuose erenumabo grupėse lyginant su placebo – mažiausių kvadratų vidurkis (angl. *least-squares mean*) - 2,5 (95% PI -3,5- (-) 1,4), $p < 0,0001$ lyginant erenumabo 70 mg su placebo ir -2,5 (95% PI -3,5- (-)1,4) lyginant erenumabo 140 mg su placebo (1 paveikslas, 2 lentelė).

75 iš 188 pacientų (40%) erenumabo 70 mg grupėje ir 77 iš 187 (41%) pacientų erenumabo 140 mg grupėje migrenos dienų skaičius per mėnesį sumažėjo 50% ar daugiau, o placebo grupėje tokį atsaką pasiekė 66 iš 281 (23%) pacientų; absoliutus skirtumas tarp erenumabo 70 mg ir placebo 16%, tarp erenumabo 140 mg ir placebo 18%. Šansai pasiekti 50% ar didesnę migrenos dienų skaičiaus per mėnesį sumažėjimą buvo statistiškai reikšmingai didesni vartojant bet kurią erenumabo dozę lyginant su placebo (erenumabo 70 mg šansų santykis (ŠS) 2,2, 95% PI 1,5-3,3, $p = 0,0001$; erenumabo 140 mg ŠS 2,3 95% PI 1,6-3,5, $p < 0,0001$) (2 lentelė). Taip pat nustatytas statistiškai reikšmingas dienų, kai vartojai migrenos gydymui specifiški vaistai, skaičiaus sumažėjimas abejuose erenumabo grupėse lyginant su placebo. Suminis galvos skausmo valandų skaičiaus pokytis tyrimo pabaigoje lyginant su pradiniu tarp bet kurios erenumabo ir placebo grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (2 lentelė).



Pav. 1. Migrenos dienų per mėnesį pokytis lyginant su pradiniu. $p < 0,0001$ lyginant erenumabą su placebo

Lentelė 2. Pagrindinė ir antrinės vertinamosios baigtys

	Placebo (n=281)	Erenumab 70 mg (n=188)	Difference* ratio (95% CI)	p value†	Erenumab 140 mg (n=187)	Difference* ratio (95% CI)	p value†
Primary endpoint							
Monthly migraine days	-4.2 (0.4)	-6.6 (0.4)	-2.5 (-3.5 to -1.4)	<0.0001	-6.6 (0.4)	-2.5 (-3.5 to -1.4)	<0.0001
Secondary endpoints							
50% responder rate	66 (23%)	75 (40%)	2.2† (1.5 to 3.3)	0.0001	77 (41%)	2.3† (1.6 to 3.5)	<0.0001
Monthly acute migraine specific drug treatment days	1.6 (0.2)	3.5 (0.3)	1.9 (1.2 to 2.6)	<0.0001	4.1 (0.3)	2.6 (1.8 to 3.3)	<0.0001
Cumulative monthly headache hours	-55.7 (5.7)	-64.8 (6.9)	-9.5 (-11.0 to -7.9)	0.2833	-74.5 (6.9)	-19.3 (-26.7 to -11.9)	0.0796

Data are least-squares mean (SE) or n (%), unless otherwise stated. * Difference in least-squares mean from placebo. † p values are for the placebo group vs the erenumab group. ‡ Odds ratio.

Iš anksto numatytos NCT02066415 klinikinio tyrimo pogrupių analizės rezultatai (Ashina M et al.)

Remiantis šios pogrupių analizės duomenimis, papildomai stratifikuojančios pacientus pagal migrenos profilaktikai skirtų specifinių vaistinių preparatų vartojimo nesėkmę, pacientams, kuriems profilaktinis gydymas vaistiniaisiais preparatais nebuvo taikytas, gydymo skirtumas mažinant migrenos dienų per mėnesį (MDM) rodiklį tarp erenumabo 70 mg dozės vartojimo ir placebo buvo -2,2 dienos (95 % PI: -4,1;-0,3), $p < 0,05$, o tarp erenumabo 140 mg dozės

vartojimo ir placebo buvo -0,5 dienos (95 % PI: -2,4; 1,5).

Pacientams, kuriems buvo neveiksmingos viena ar daugiau ankstesnių profilaktinio gydymo vaistiniais preparatais schemų, gydymo skirtumas mažinant migrenos dienų per mėnesį (MDM) rodiklį tarp erenumabo 70 mg dozės vartojimo ir placebo buvo -2,5 dienos (95 % PI: -3,8;-1,2), $p<0,001$, o tarp erenumabo 140 mg dozės vartojimo ir placebo buvo -3,3 dienos (95 % PI: -4,6; -2,1), $p<0,001$

Pacientams, kuriems buvo neveiksmingos dvi ar daugiau ankstesnių profilaktinio gydymo vaistiniais preparatais schemų, gydymo skirtumas tarp 70 mg dozės vartojimo ir placebo buvo -2,7 dienos (95 % PI: -4,2; -1,2), $p<0,001$, o tarp 140 mg dozės vartojimo ir placebo buvo -4,3 dienos (95 % PI: -5,8; -2,8), $p<0,001$.

STRIVE

Tai daugiacentris, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas paralelinių grupių III fazės klinikinis tyrimas. Tyrimas buvo sudarytas iš keturių fazių: 1) atranka (≤ 3 savaitės pradinės atrankos ir 4 savaitių bazinė fazė); 2) dvigubai akla gydymo fazė (24 savaitės); 3) aktyvaus gydymo fazė, kurios metu pacientai buvo pakartotinai randomizuoti į 70 mg ar 140 mg erenumabo grupes (28 savaitės); 4) saugumo stebėjimo fazė (12 savaitių). 4 savaitės bazinės fazės pabaigoje, 955 pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1:1 į erenumabo 70 mg ($n=317$), erenumabo 140 mg ($n=319$) ar placebo ($n=319$) grupes. Vaistiniai preparatai ir placebo buvo skiriami poodine injekcija 1 kartą per mėnesį. Randomizacija buvo stratifikuota pagal regioną (Šiaurės Amerika vs. kiti) ir profilaktinių vaistų migrenai naudojimą (dabartinis naudojimas, ankstesnis naudojimas, nenaudojimas).

Itraukimo kriterijai:

1. 18-65 m. amžius
2. Migrena su ar be auros pastaruosius 12 mėnesių iki atrankos
3. ≥ 4 - <15 migrenos dienų per mėnesį, vertinant 3 paskutinių mėnesių ir 4 savaitių bazinės fazės vidurkį
4. <15 galvos skausmo dienų per mėnesį, vertinant 3 paskutinių mėnesių vidurkį ir 4 savaitių bazinės fazės vidurkį
5. Bent 80% migrenos dienos pildymas 4 savaitių bazinės fazės metu

Neįtraukimo kriterijai:

1. Migrenos pradžia vyresniame nei 50 m. amžiuje
2. Klasterinio skausmo ar hemapleginės migrenos anamnezė
3. Migrenos gydymas botulino toksinu pastarųjų 4 mėnesių iki bazinės tyrimo fazės ar jos metu.
4. Bet kokių procedūrų ar prietaisų naudojimas migrenos profilaktikai 2 mėnesiai iki bazinės tyrimo fazės
5. Atsako į daugiau kaip 2 rūšių migrenos profilaktiką nebuvimas

Pagrindinė vertinamoji baigtis: migrenos dienų per mėnesį skaičiaus sumažėjimas nuo pradinio lyginant su paskutiniais 3 mėnesiais (4-6 dvigubai aklos tyrimo fazės mėnesiai). Migrenos diena buvo apibrėžta kaip bet kuri kalendorinė diena, kurios metu skausmas prasideda tęsiasi ar kartojasi. Migrena buvo apibrėžta kaip migrena (su ar be auros) trunkanti bent 30 minučių ir pasireiškianti bent 2 skausminėmis savybėmis, bent 1 susijusia neskausmine savybe ar abejomis simptomų grupėmis.

Antrinės vertinamosios baigtys (vertintas 1 mėnesio vidurkis per paskutinius 3 dvigubai aklos tyrimo fazės mėnesius):

1. Migrenos dienų skaičiaus per mėnesį sumažėjimas $\geq 50\%$ lyginant su pradiniu

2. Vidutinis migrenos dienų, kai vartojami specifiniai migrenai gydyti vartojami vaistai, skaičiaus sumažėjimas lyginant su pradiniu
3. Migrenos poveikį kasdieniui veiklai (MPFID-EA) ir fizinei veiklai (MPFID-PI) atspindinčių klausimynų balų sumažėjimas lyginant su pradiniu

Pradinės tiriamųjų charakteristikos. Pradinės charakteristikos pagal demografinius ir klinikinius duomenis buvo panašios tarp tiriamųjų grupių. Vidutinis pacientų amžius buvo 40,9 metai, 405 (42,5%) tyrimo metu ar prieš jį yra naudoja vaistų migrenos profilaktikai, 370 (38,7%) nutraukė ankstesnį profilaktinį gydymą dėl nepakankamo veiksmingumo ar nepageidaujamų reakcijų.

Bazinės tyrimo fazės metu, vidutinis migrenos dienų per mėnesį skaičius buvo 8,3 dienos visose 3 grupėse; 562 (58,8%) pacientų naudojo specifinius vaistus migrenai gydyti, 27 (2,8%) pacientų naudojo vaistus migrenos profilaktikai (lentelė 3).

Lentelė 3. Pradinės tiriamųjų charakteristikos

Amžiaus diapazonas - metai	41.3 ± 11.2 (18–65)	41.1 ± 11.3 (18–63)	40.4 ± 11.1 (19–65)
Moteriška lytis, n (proc.)	274 (85.9)	268 (84.5)	272 (85.3)
Geografinis regionas – n (proc.)			
Šiaurės Amerika	158 (49.5)	159 (50.2)	160 (50.2)
Kitas [§]	161 (50.5)	158 (49.8)	159 (49.8)
Migrenos pradžios amžius - metai	21.2 ± 10.2	21.4 ± 11.0	20.7 ± 9.9
Ūmaus galvos skausmo gydymas, n (proc.)			
Migrenai specifiniai medikamentai [£]	191 (59.9)	179 (56.5)	192 (60.2)
Migrenai nespecifiniai medikamentai	244 (76.5)	243 (76.7)	256 (80.3)
Migrenos profilaktinis gydymas, n (proc.)			
Gydymas netaikomas ir anksčiau netaikytas	178 (55.8)	175 (55.2)	187 (58.6)
Tikėtai buvęs gydymas	131 (41.1)	133 (42.0)	124 (38.9)
Esamas gydymas	10 (3.1)	9 (2.8)	8 (2.5)
Profilaktinio gydymo nesėkmė, n (proc.)	127 (39.8)	127 (40.1)	116 (36.4)
Nepakankamas efektyvumas	90 (28.2)	89 (28.1)	83 (26.0)
Nepageidaujamos reakcijos	78 (24.5)	65 (20.5)	62 (19.4)
Migrenos vertinimas pradinėje tyrimo fazėje			
Migrenos dienų per mėnesį	8.2 ± 2.5	8.3 ± 2.5	8.3 ± 2.5
Galvos skausmo dienų per mėnesį	9.3 ± 2.6	9.1 ± 2.6	9.3 ± 2.5
Migrenos priepuoliai per mėnesį	5.1 ± 1.5	5.2 ± 1.5	5.2 ± 1.4
Migrenos priepuoliui nutraukti skirtų specifinių vaistinių preparatų vartojimo dienos per mėnesį	3.4 ± 3.4	3.2 ± 3.4	3.4 ± 3.5
Migrenos poveikio kasdieniui veiklai įvertinti rodiklis	13.7 ± 9.1	14.0 ± 8.9	13.1 ± 8.3
Migrenos poveikio fizinio veiklai įvertinti rodiklis	12.2 ± 9.4	12.6 ± 9.6	12.0 ± 9.0

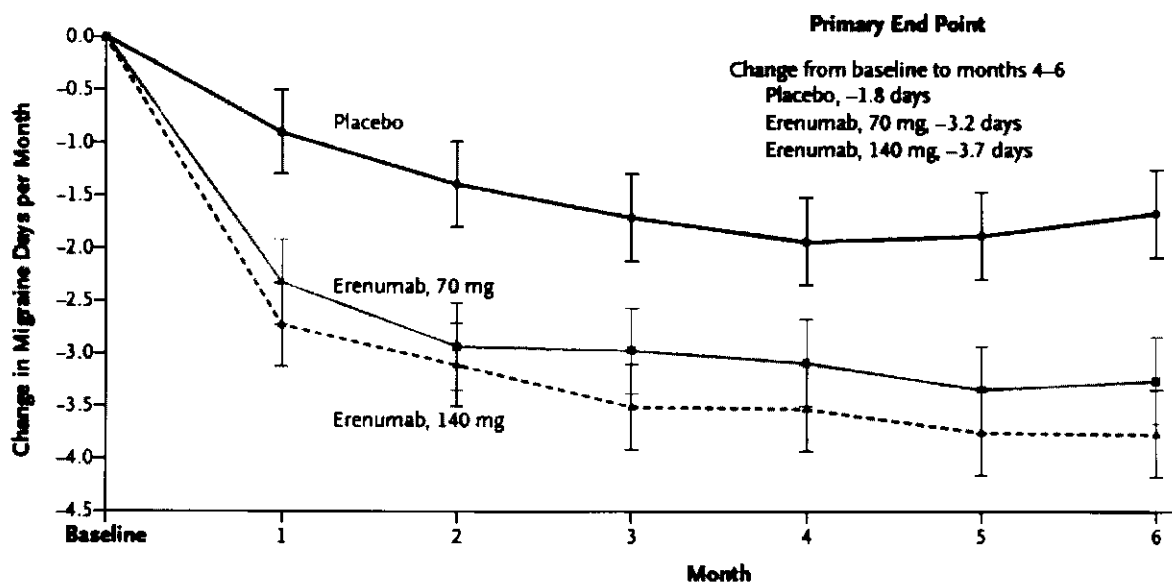
* Plus–minus vertė yra vidurkis ± SN. Procentų suma gali nebūti lygi 100 dėl apvalinimo.

§ Austrija, Belgija, Čekijos Respublika, Suomija, Vokietija, Olandija, Lenkija, Slovakija, Švedija, Turkija, Didžioji Britanija.

£ Pradinėje tyrimo fazėje 557 pacientai (58.5 proc.) vartojo triptano grupės vaistus ir 4 pacientai (0.4 proc.) – ergotamino grupės vaistus.

Rezultatai. Vidutinis migrenos dienų per mėnesį skaičiaus sumažėjimas buvo 3,2 dienos

erenumabo 70 mg grupėje, 3,7 dienos erenumabo 140 mg grupėje ir 1,8 dienos placebo grupėje, $p < 0,001$ lyginant bet kurią erenumabo dozę su placebo (2 paveikslas, 4 lentelė).



Pav. 2. Migrenos dienų per mėnesį skaičiaus pokytis (pagrindinė vertinamoji baigtis)

Erenumabas (bet kuri dozė) buvo pranašesnis už placebo pagal visas antrines vertinamąsias baigtis. Migrenos dienų per mėnesį skaičiaus sumažėjimas $\geq 50\%$ pasiektas 43,3% pacientų erenumabo 70 mg grupėje, 50% pacientų erenumabo 140 mg grupėje ir 26,6% pacientų placebo grupėje, $p < 0,001$ lyginant bet kurią erenumabo dozę su placebo. Šansai, kad migrenos dienų skaičius per mėnesį sumažės bent 50%, buvo 2,1 ir 2,8 kartus didesni erenumabo 70 mg ir erenumabo 140 mg grupėse nei placebo grupėje, $p < 0,001$ abiemis palyginimams. Vidutinis migrenos dienų, kai vartojami specifiniai vaistai migrenai gydyti, skaičius vidutiniškai sumažėjo 1,1 dienos erenumabo 70 mg grupėje, 1,6 dienos erenumabo 140 mg grupėje ir 0,2 dienos placebo grupėje, $p < 0,001$ abiemis palyginimams su placebo. MPFID-EA balas lyginant su pradiniu sumažėjo 5,5 balais erenumabo 70 mg grupėje, 5,9 balais erenumabo 140 mg grupėje ir 3,3 balais placebo grupėje, $p < 0,001$ abiemis palyginimams su placebo. MPFID-PI balas lyginant su pradiniu sumažėjo 4,2 balais erenumabo 70 mg grupėje, 4,8 balais erenumabo 140 mg grupėje ir 2,4 balais placebo grupėje, $p < 0,001$ abiemis palyginimams (4 lentelė).

Lentelė 4. Pagrindinė ir antrinės vertinamosios baigtys

Outcome	Placebo (N = 316)	Erenumab, 70 mg (N = 312)†	Erenumab, 140 mg (N = 318)†
Migraine days per month			
Change from baseline	-1.8±0.2	-3.2±0.2	-3.7±0.2
Difference vs. placebo (95% CI)	—	-1.4 (-1.9 to -0.9)	-1.9 (-2.3 to -1.4)
≥50% Reduction from baseline in migraine days per month			
No. of patients (%)	84 (26.6)	135 (43.3)	159 (50.0)
Odds ratio (95% CI)	—	2.13 (1.52 to 2.98)	2.81 (2.01 to 3.94)
Days of use of acute migraine-specific medication per month			
Change from baseline	-0.2±0.1	-1.1±0.1	-1.6±0.1
Difference vs. placebo (95% CI)	—	-0.9 (-1.2 to -0.6)	-1.4 (-1.7 to -1.1)
Monthly MPFID everyday-activities score			
Change from baseline	-3.3±0.4	-5.5±0.4	-5.9±0.4
Difference vs. placebo (95% CI)	—	-2.2 (-3.3 to -1.2)	-2.6 (-3.6 to -1.5)
Monthly MPFID physical-impairment score			
Change from baseline	-2.4±0.4	-4.2±0.4	-4.8±0.4
Difference vs. placebo (95% CI)	—	-1.9 (-3.0 to -0.8)	-2.4 (-3.5 to -1.4)

LIBERTY

Tai 12 savaičių trukmės randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas III fazės klinikinis tyrimas, kuriame buvo vertintas erenumabo veiksmingumas ir saugumas epizodinės migrenos profilaktikai po prieš tai buvusios nesėkmingos migrenos profilaktikos 2-4 medikamentais. Į šį tyrimą buvo įtraukiami suaugę pacientai, sirgę epizodine migrena su aura ar be jos bent 12-ka mėnesių, kuriems pasireiškė 4-14 dienų su migrenos tipo galvos skausmu per mėnesį 3-jų mėnesių laikotarpyje iki atrankos periodo bei pradinės fazės laikotarpyje, ir kuriems buvo neveiksmingos 2-4 ankstesnės profilaktinio gydymo vaistiniais preparatais schemas.

Tyrimas buvo sudarytas iš 4 fazių: 1) atrankos fazė (iki 2-jų savaičių pradinė atranka ir 4 savaičių trukmės pradinė fazė), 2) dvigubai aklo gydymo fazė (12 savaičių), 3) atviro gydymo fazė (156 savaitės) ir 4) saugumo stebėsenos fazė (12 savaičių). Atvirojo gydymo fazė tęsiasi, jos rezultatai dar nepaskelbti.

246 pacientai buvo atsitiktine tvarka santykiu 1:1 suskirstyti į grupes ir jiems buvo skiriama 140 mg erenumabo dozė (n = 121) arba placebo (n = 125). Randomizacija buvo stratifikuota pagal migreninio galvos skausmo dažnumą (4-7 vs 8-14 migrenos dienų per mėnesį). 95 pacientai (39%) buvo po prieš tai nesėkmingos migrenos profilaktikos 2-jais medikamentais, 93 (38%) – 3-jais medikamentais, 56 (%) – 4-iais medikamentais.

Itraukimo kriterijai:

1. 18-65 m. amžius
2. Migrenos su aura ar be jos anamnezė ≥12-ka mėnesių iki atrankos fazės;
3. Migrenos diagnozė remiantis trečiąja galvos skausmo sutrikimų klasifikacija (angl. *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)*);
4. ≥ 4 ir <15 dienų su migrenos tipo galvos skausmu ir <15 dienų su galvos skausmu per mėnesį 3 mėnesius iki atrankos periodo pradžios;
5. Neveiksmingos (dėl nepakankamo veiksmingumo arba dėl blogo toleravimo, arba dėl

abiejų) 2-4 ankstesnės profilaktinio gydymo vaistiniais preparatais schemas.

Neįtraukimo kriterijai:

1. Migrena pirmą kartą diagnozuota vyresniame nei 50 metų amžiuje;
2. Nėštumas, kūdikio maitinimas krūtimi;
3. Hemipleginė migrena, traukuliai ar psichikos sutrikimai anamnezėje;
4. Klasterinis galvos skausmas anamnezėje;
5. Aktyvus lėtinio skausmo sindromas;
6. Kepenų ligos;
7. Onkologiniai susirgimai;
8. Migrenos profilaktika 1 mėnesį iki pradinės tyrimo fazės;
9. Botulino toksino injekcijos pastaruosius 4 mėnesius iki pradinės tyrimo fazės.
10. Miokardo infarktas, insultas, tranzitorinė smegenų išemija, vainikinių arterijų šuntavimas 12 mėnesių iki pradinės tyrimo fazės.

Pagrindinė vertinamoji baigtis: migrenos dienų per mėnesį sumažėjimas $\geq 50\%$ lyginant su pradiniu. Tai buvo apibrėžta kaip procentinė tiriamųjų, kuriems migrenos dienų per mėnesį sumažėjo 50 ir daugiau proc., dalis, vertinant migrenos dienų per mėnesį pradines reikšmes ir 3-čio gydymo mėnesio (9-12-os gydymo savaitių) migrenos dienų per mėnesį reikšmes.

Antrinės vertinamosios baigtys:

1. Migrenos dienų, kai vartojama specifinių vaistų migrenai gydyti, per mėnesį skaičiaus pokytis lyginant su pradiniu
2. Migrenos dienų per mėnesį sumažėjimas $\geq 75\%$ lyginant su pradiniu
3. Migrenos dienų per mėnesį sumažėjimas 100% lyginant su pradiniu
4. Migrenos poveikį kasdinei veiklai (MPFID-EA) ir fizinei veiklai (MPFID-PI) atspindinčių klausimynų balų sumažėjimas lyginant su pradiniu

Pradinės tiriamųjų charakteristikos. Demografiniai rodikliai ir klinikiniai duomenys tyrimo pradžioje buvo panašūs abejose grupėse (5 lentelė). Vidutinis migrenos dienų per mėnesį skaičius erenumabo grupėje buvo 9,2 (SN 2,6), o placebo grupėje 9,3 (SN 2,7). Dažniausiai nepakankamai veiksmingi profilaktiniai vaistai buvo topiramatas (jį naudojo 209 (85%) visų pacientų), amitriptilinas (112 (46%) ir propranololis (111 (45%).

Lentelė 5. Tiriamųjų charakteristikos klinikinio tyrimo LIBERTY pradžioje

Amžiaus - metai (SN)*	44,2 (10,6)	44,6 (10,5)
Lytis - n (proc.)		
Moterys	103 (82,4)	97 (80)
Vyrai	22 (17,6)	24 (20)
Etninė grupė - n (proc.)		
Baltieji	115 (92)	112 (92,6)
Kita	8 (6,4)	9 (7,4)
Profilaktinio gydymo nesėkmė - n (proc.)		
Nesėkmė vartojant 2 medikamentus	52 (42)	43 (36)
Nesėkmė vartojant 3 medikamentus	49 (39)	44 (36)
Nesėkmė vartojant 4 medikamentus	23 (18)	33 (27)
Neveiksmingas profilaktinis gydymas - n (proc.)		

Amitriptilinas	63 (50)	49 (40)
Kandesartanas	26 (21)	26 (21)
Flunarizinas	38 (30)	32 (26)
Lisinoprilis	0	2 (2)
Metoprololis	48 (38)	46 (38)
Propranololis	51 (41)	60 (50)
Topiramatas	104 (83)	105 (87)
Valproinė rūgštis	25 (20)	43 (36)
Venlafaksinas	7 (6)	6 (5)
Kiti	13 (10)	9 (7)
Migrenos dienų per mėnesį (SN)	9,3 (2,7)	9,2 (2,6)
Aura – n (proc.)		
Su aura	45 (36)	42 (35)
Be auros	80 (64)	79 (65)
Galvos skausmo dienų per mėnesį (SN)	10,1 (2,7)	10,1 (2,8)
Randomizacijos stratifikavimas – n (proc.)		
4-7 migrenos dienos	38 (30)	36 (30)
8-14 migrenos dienų	87 (70)	85 (70)
Migrenos priepuoliui nutraukti skirtų vaistinių preparatų vartojimas - n (proc.)		
Specifiniai vaistai	109 (87)	102 (84)
Nespecifiniai vaistai	14 (11)	13 (11)
Migrenos priepuoliui nutraukti skirtų specifinių vaistinių preparatų vartojimo dienos per mėnesį (SN)	4,4 (2,8)	4,8 (2,9)

* Duomenys pateikiami vidurkiu (SN) ar n (proc.)

Rezultatai. 12-ąją savaitę migrenos dienų sumažėjimą $\geq 50\%$ pasiekė 36 iš 119 (30%) pacientų erenumabo grupėje ir 17 iš 124 (14%) pacientų placebo grupėje (ŠS 2,7 (95% PI 1,4-5,2), $p=0,002$). Statistiškai reikšmingai didesnė pacientų dalis erenumabo grupėje palygus su placebo grupe pasiekė $\geq 50\%$ migrenos dienų per mėnesį sumažėjimą ir 0-4 bei 5-8 savaitėmis.

12-ąją savaitę, 14 (12%) pacientų erenumabo grupėje ir 5 (4%) pacientų placebo grupėje migrenos dienų per mėnesį skaičius sumažėjo $\geq 75\%$ (ŠS 3,2 (95% PI 1,1-9,0), $p=0,025$). Erenumabo grupėje nustatytas statistiškai reikšmingas visų antrinių vertinamųjų baigčių, įskaitant migrenos dienų skaičius per mėnesį, migrenos dienų, kai vartojama specifinių vaistų migrenai gydyti, skaičius per mėnesį pagerėjimas lyginant su placebo grupe (7 lentelė).

Lentelė 6. Migrenos dienų per mėnesį sumažėjimas

	Weeks 3-4			Weeks 5-8			Weeks 9-12		
	Erenumab group (n=119)	Placebo group (n=124)	OR (95% CI); p value	Erenumab group (n=119)	Placebo group (n=124)	OR (95% CI); p value	Erenumab group (n=119)	Placebo group (n=124)	OR (95% CI); p value
$\geq 50\%$ responder rate	27 (23%)	6 (5%)	5.9 (2.3-14.9); <0.001	37 (31%)	15 (12%)	3.3 (1.7-6.4); <0.001	36 (30%)	17 (14%)	2.7 (1.4-5.2); 0.002
$\geq 75\%$ responder rate	11 (9%)	0	..*	9 (8%)	3 (2%)	3.3 (0.9-12.3); 0.1	14 (12%)	5 (4%)	3.2 (1.1-9.0); 0.025
100% responder rate	4 (3%)	0	..*	3 (3%)	0	..*	7 (6%)	0	..*

Data are n (%) unless otherwise indicated. Responder rates were reported as recorded in the week of assessment. For statistical analysis, we used the Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for stratification (ie, 4-7 vs 8-14 monthly migraine days at baseline), in which missing data were imputed as non-responders. OR=odds ratio.

* Because there were no responders in the placebo group, the OR could not be calculated.

Lentelė 7. Antrinės vertinamosios baigtys LIBERTY klinikiniame tyrime

	Weeks 1-4			Weeks 5-8			Weeks 9-12		
	Erenumab adjusted mean change (SE)	Placebo adjusted mean change (SE)	Mean difference (95%CI); p value	Erenumab adjusted mean change (SE)	Placebo adjusted mean change (SE)	Mean difference (95%CI); p value	Erenumab adjusted mean change (SE)*	Placebo adjusted mean change (SE)†	Mean difference (95%CI); p value
Monthly migraine days	-1.8 (0.4)	0.1 (0.3)	-1.8 (-2.7 to -0.9); <0.001	-2.3 (0.4)	0.1 (0.4)	-2.4 (-3.4 to -1.4); <0.001	-1.8 (0.4)	-0.2 (0.4)	-1.6 (-2.7 to -0.5); 0.004
MSMDs	-1.1 (0.2)	0.3 (0.2)	-1.4 (-2.0 to -0.8); <0.001	-1.3 (0.2)	0.6 (0.3)	-1.9 (-2.6 to -1.2); <0.001	-1.3 (0.2)	0.5 (0.3)	-1.7 (-2.4 to -1.0); <0.001
MPPID									
Physical impairment	-2.4 (0.6)	1.3 (0.6)	-3.7 (-5.3 to -2.1); <0.001	-3.3 (0.6)	1.3 (0.7)	-4.6 (-6.4 to -2.9); <0.001	-1.9 (0.8)	1.6 (0.8)	-3.5 (-5.7 to -1.2); 0.003
Everyday activities	-3.5 (0.6)	0.5 (0.6)	-3.9 (-5.6 to -2.3); <0.001	-4.4 (0.6)	0.5 (0.7)	-4.9 (-6.7 to -3.2); <0.001	-3.4 (0.8)	0.6 (0.8)	-3.9 (-6.1 to -1.7); <0.001

n=119 in the erenumab group and 124 in the placebo group. A linear mixed effects model includes treatment group, baseline value, stratification factor, scheduled visit, and the interaction of treatment group with scheduled visit. Unstructured covariance matrix assumed. MSMDs-monthly acute migraine-specific medication days. MPPID-Migraine Physical Function Impact Diary. *n=118. †n=120.

3.3. Vaistinio preparato saugumas Pacientų, kuriems pasireiškė bet kokie nepageidaujami reiškiniai ar sunkūs nepageidaujami reiškiniai, dalis buvo panaši visose grupėse. Nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo mažas – erenumabo 70 mg grupėje nė vienas pacientas nenutraukė gydymo dėl nepageidaujamų reiškinių, ir po 2 pacientus erenumabo 140 mg grupėje ir placebo grupėje nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių. Iš viso 281 pacientas pranešė apie nepageidaujamus reiškinis: 83 iš 190 (44%) pacientų erenumabo 70 mg grupėje, 88 iš 188 (47%) pacientų erenumabo 140 mg ir 110 iš 282 (39%) pacientų placebo grupėje. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, pasireiškę bent 2% pacientų buvo, buvo injekcinės vietos skausmas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, pykinimas, nazofaringitas, vidurių užkietėjimas, raumenų spazmai ir migrena. Nė vienas nepageidaujams reiškinys nepasireiškė daugiau kaip 5% pacientų bet kurioje erenumabo grupėje ar daugiau kaip 6% pacientų placebo grupėje. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai pasireiškė 8 erenumabu gydytiems pacientams ir 7 pacientams placebo grupėje.

Imunogeniškumas. Erenumabo grupėje užfiksuota 14 antikūnų prieš erenumabą nustatymo atvejų (11 (6%) pacientų erenumabo 70 mg grupėje ir 3 (2%) pacientų erenumabo 140 mg grupėje), neutralizuojančių antikūnų šiame tyrime nustatyta nebuvo. Nenustatyta jokio ryšio tarp antikūnų susiformavimo ir nepageidaujamų reiškinių atsiradimo.

STRIVE

Nepageidaujamų reiškinių sunkumas ir dažnumas, sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis, nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo panašus erenumabo ir placebo grupėse. Skaitiškai daugiau injekcijos vietos skausmo atvejų užfiksuota erenumabo 70 mg grupėje lyginant su placebo grupe. Mirčių nė vienoje grupėje nebuvo.

Lentelė 8. Nepageidaujimų reiškinijų placebo ir erenumabo grupėse santrauka

	Placebo (n=282)	Erenumab 70 mg (n=190)	Erenumab 140 mg (n=188)
Adverse events	110 (39%)	83 (44%)	88 (47%)
Serious adverse events	7 (2%)	6 (3%)	2 (1%)
Abdominal adhesions	0	0	1 (<1%)
Abdominal pain	0	0	1 (<1%)
Cartilage injury	0	0	1 (<1%)
Intervertebral disc protrusion	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Appendicitis	0	1 (<1%)	0
Costochondritis	0	1 (<1%)	0
Fibroma	0	1 (<1%)	0
Non-cardiac chest pain	0	1 (<1%)	0
Radius fracture	0	1 (<1%)	0
Cholecystitis	1 (<1%)	0	0
Migraine	1 (<1%)	0	0
Pancreatitis	1 (<1%)	0	0
Parotitis	1 (<1%)	0	0
Urinary tract infection	1 (<1%)	0	0
Vomiting	1 (<1%)	0	0
Adverse events leading to treatment discontinuation	2 (<1%)	0	2 (1%)
Constipation	0	0	1 (<1%)
Gastro-oesophageal reflux disease	1 (<1%)	0	0
Fatigue	0	0	1 (<1%)
Panic attack	1 (<1%)	0	0
Metrorrhagia	0	0	1 (<1%)
Cough	1 (<1%)	0	0
Dyspnoea	1 (<1%)	0	0
Adverse events occurring in ≥2% of patients			
Injection-site pain	3 (1%)	7 (4%)	7 (4%)
Upper respiratory tract infection	4 (1%)	5 (3%)	6 (3%)
Nausea	7 (2%)	4 (2%)	6 (3%)
Nasopharyngitis	16 (6%)	6 (3%)	3 (2%)
Constipation	1 (<1%)	0	8 (4%)
Muscle spasms	4 (1%)	1 (<1%)	7 (4%)
Migraine	3 (1%)	3 (2%)	5 (3%)

Lentelė 9. Nepageidaujami reiškiniai

Event	Placebo (N = 319)	Erenumab, 70 mg (N = 314)	Erenumab, 140 mg (N = 319)
	<i>number of patients (percent)</i>		
Adverse event	201 (63.0)	180 (57.3)	177 (55.5)
Adverse events reported by $\geq 2\%$ of patients in any trial group			
Nasopharyngitis	32 (10.0)	31 (9.9)	35 (11.0)
Upper respiratory tract infection	18 (5.6)	21 (6.7)	15 (4.7)
Sinusitis	7 (2.2)	7 (2.2)	11 (3.4)
Constipation	4 (1.3)	5 (1.6)	11 (3.4)
Arthralgia	6 (1.9)	7 (2.2)	7 (2.2)
Fatigue	8 (2.5)	6 (1.9)	7 (2.2)
Nausea	6 (1.9)	7 (2.2)	6 (1.9)
Influenza	6 (1.9)	4 (1.3)	8 (2.5)
Urinary tract infection	7 (2.2)	5 (1.6)	7 (2.2)
Back pain	7 (2.2)	6 (1.9)	6 (1.9)
Injection-site pain	1 (0.3)	10 (3.2)	1 (0.3)
Migraine	10 (3.1)	4 (1.3)	3 (0.9)
Hypertension	8 (2.5)	5 (1.6)	0
Adverse event leading to discontinuation of trial regimen	8 (2.5)	7 (2.2)	7 (2.2)
Serious adverse event†	7 (2.2)	8 (2.5)	6 (1.9)

Imunogeniškumas. 35 iš 628 (5,6%) pacientų buvo nustatyti antikūnai prieš erenumabą (8% pacientų erenumabo 70 mg grupėje ir 3,2% pacientų erenumabo 140 mg grupėje). Vienam (0,2%) pacientui erenumabo 70 mg grupėje nustatyti neutralizuojantys antikūnai.

LIBERTY

Pacientų, kuriems pasireiškė bent vienas nepageidaujamas reiškinys ar sunkūs nepageidaujami reiškiniai, dalis abejuose tyrimo grupėse buvo panašus (10 lentelė). Dauguma pasireiškusių nepageidaujamų reiškinų buvo lengvo ar vidutinio intensyvumo, nė vienas pacientas dvigubai aklo gydymo fazėje nemirė. Dažniausi gydymo reikalaujantys nepageidaujami reiškiniai buvo nazofaringitas, injekcinės vietos skausmas ir nugaros skausmas. Erenumabo grupėje nustatyti du sunkūs gydymo reikalaujantys nepageidaujami reiškiniai: vienas migrenos ir vienas trauminio akytkūnio lūžio atvejis (nei vienas nebuvo siejamas su gydymu erenumabu). Vienas sunkus nepageidaujamas reiškinys (virškinamojo trakto infekcija) nustatyta placebo grupėje.

Lentelė 10. Nepageidaujami reiškiniai LIBERTY klinikiniame tyrime

	Erenumab group (n=129)	Placebo group (n=126)
At least one adverse event*	65 (55%)	67 (54%)
Any serious adverse event	2 (2%)	1 (1%)
Any adverse event leading to treatment discontinuation	0	1 (1%)
Injection site pain	7 (6%)	7 (6%)
Back pain	5 (4%)	2 (2%)
Nasopharyngitis	5 (4%)	12 (10%)
Dizziness	3 (3%)	2 (2%)
Fatigue	3 (3%)	2 (2%)
Injection site erythema	3 (3%)	4 (3%)
Neck pain	3 (3%)	0
Upper respiratory tract infection	3 (3%)	0

Treatment-emergent adverse events recorded in at least 2% of patients in the erenumab group are included in the table. Data are n (%). If patients got the same adverse event more than once, it was counted only once. *Patients with more than one adverse event were counted only once.

Imunogeniškumas. Nė vienam iš 119 erenumabu gydytų pacientų nebuvo nustatyta antikūnų prieš erenumabą, įskaitant neutralizuojančius.



3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda, atitinkanti paraiškos duomenis, indikaciją ir skyrimo sąlygas	Balnas
Vaistinio preparato terapinė nauda yra abejotina: klinikiu (-iais) tyrimu (-ais) nėra įrodyta, kad vertinamasis vaistinis preparatas yra pranašesnis (angl. <i>superior</i>) už placebo, arba nėra įrodyta, kad jis neprastesnis (angl. <i>non-inferior</i>) negu kitas vaistinis preparatas, arba nustatyti kritiniai klinikinio (-ių) tyrimo (-ų) trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.	8 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: tik netiesioginiais palyginamaisiais tyrimais įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	9 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiu tyrimu, kurio tikslas buvo įrodyti šį vaistinį preparatą esant neprastesnį (angl. <i>non-inferiority</i>), įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	10 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas (angl. <i>superiority</i>), vertinant pagal pagrindinę ir antrines tiesiogines ar pagrindinę ir antrines validuotas pakaitines vertinamąsias baigtis, prieš palyginamąjį gydymą arba tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas, vertinant pagal pagrindinę ar antrinę tiesioginę ar pagrindinę ar antrinę validuotą pakaitinę vertinamąją baigtį, prieš placebo arba geriausią palaikomąjį gydymą, nesant palyginamojo gydymo, arba yra įrodytas pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę (angl. <i>key secondary</i>) tiesioginę vertinamąją baigtį tik netiesioginiu palyginimu.	11 ■
Vaistinio preparato terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaisto pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę tiesioginę vertinamąją baigtį prieš palyginamąjį gydymą. Reikšminga pridėtinė nauda gali būti nustatyta tik pagal tiesioginės (arba validuotos pakaitinės) pagrindinės ar antrinės esminės vertinamosios baigties rezultatus.	12 □

4. Išvada

Terapinė vertė balais 11

Erenumabas – monokloninis antikūnas, skirtas migrenos profilaktikai suaugusiems, kuriems pasireiškia bent 4 dienos su migrenos skausmu per mėnesį. Pareiškėjas siūlo kompensuoti

vaistinį preparatą pagal registruotą indikaciją.

Vertinimui pateiktuose klinikiniuose tyrimuose erenumabas (70 ir 140 mg) suaugusiems pacientams, sergantiems epizodine arba lėtine migrena, statistiškai ir kliniškai reikšmingai sumažino migrenos dienų per mėnesį skaičių. Atsižvelgiant į tai, Tarnyba nustato, kad erenumabo terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiais palyginamaisiais klinikiniais tyrimais įrodytas vaistinio preparato pranašumas vertinant pagal pagrindines tiesiogines vertinamąsias baigtis prieš placebą, nesant palyginamojo gydymo.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	Vertinimo dar nėra. https://www.cadth.ca/erenumab
SMC (Škotija)	Erenumab is accepted for restricted use within NHSScotland. Indication under review: for the prophylaxis of migraine in adults who have at least four migraine days per month. SMC restriction: patients with chronic migraine and in whom at least three prior prophylactic treatments have failed. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/erenumab-aimovig-full-submission-smc2134/
HAS (Prancūzija)	Considering : <ul style="list-style-type: none"> the superiority of erenumab 70 and 140 mg demonstrated compared to placebo in episodic migraine with a modest amount of effect on the change in the number of migraine days per month (-1.04 to -1.85 days according to the dose in patients with 8 days of migraine per month at baseline), the superiority of erenumab 70 and 140 mg demonstrated compared to placebo in chronic migraine with a modest amount of effect on the change in the number of migraine days per month (-2.45 to -2.46 days depending on the dose in patients with 18 days of migraine per month at baseline), the superiority of erenumab 140 mg demonstrated compared to placebo in episodic migraine, in patients with 2-4 prophylaxis (30.3% responders versus 13.7% (OR = 2.73, 95% CI) % [1.43; 5.19]) with superiority also observed in the stratified subgroup of patients with 8 to 14 days of migraine per month: 31% versus 15.1% (OR = 2.52, 95% CI); available short-term safety data, including uncertainty in cardiac tolerance in open-label studies (up to 1 year of follow-up for 52% of exposed patients) in patients initially free of severe cardiovascular disease, <p>the Commission considers that AIMOVIG does not provide any improvement in actual benefit in adult patients with severe migraine with at least 8 days of migraine per month, failing at least two prophylaxis and without Cardiovascular (patients with myocardial infarction, stroke, TIA, unstable angina or coronary artery bypass).</p> https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908652/fr/aimovig
NICE (Jungtinė Karalystė)	Vertinimo dar nėra. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10302
TLV (Švedija)	In accordance with EMA, TLV assesses that erenumab has a clinically relevant effect and statistically guaranteed efficacy in patients with chronic and episodic migraine. Erenumab was generally well tolerated in the clinical trials.

	https://www.tlv.se/download/18.2c1b1aa6167c5e758eb293ec/1545400450432/bes181218_underlag_aimovig.pdf
iQwig (Vokietij a)	There is an indication of a significant added benefit of erenumab versus BSC for adult patients with at least 4 days of migraine / month who can only be treated with BSC. https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-71-erenumab-prophylaxis-of-migraine-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.10907.html

Viršininko pavaduotojas,
laikinai vykdamasis viršininko funkcijas



— Žydrūnas Martinėnas