

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗΣ: Η ΑΠΟΨΗ ΤΟΥ ΚΛΑΔΟΥ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΣΩΜΑΤΩΣΗ ΤΩΝ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Μιχάλης Βικελής¹, Εμμανουήλ Δερμιτζάκης², Κωνσταντίνος Σπίγγος³, Ευθύμιος Δαρδιώτης⁴, Κωνσταντίνος Μπιλίνας⁵, Γεώργιος Τσιβγούλης⁶, Γιόμπστ Ρούντολφ⁷, Παναγιώτης Μήτσιας⁸

¹ Ιατρείο Κεφαλαλγίας Γλυφάδας και Ιατρείο Κεφαλαλγίας Νοσοκομείου Mediterraneo

² Νευρολόγος, Γενική Κλινική Euromedica Θεσσαλονίκης

³ Νευρολόγος, Κέρκυρα

⁴ Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

⁵ Γενικός Γραμματέας Συλλόγου Ασθενών με Ημικρανία και Κεφαλαλγία Ελλάδος

⁶ Καθηγητής Νευρολογίας, Β Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ

⁷ Διευθυντής ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείου «Παπαγεωργίου»

⁸ Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης

Περίληψη

Τρία μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP ή του υποδοχέα του έχουν ήδη λάβει έγκριση για χρήση στην προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση και, ως εκ τούτου και στην Ελλάδα. Η ένδειξη τους αφορά σε ασθενείς με 4 ή περισσότερες ημέρες με ημικρανία το μήνα. Ο Κλάδος Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, προκειμένου να διευκολύνει την ομαλή ενσωμάτωση των νέων αυτών φαρμάκων στην κλινική πρακτική των Ελλήνων νευρολόγων, αποφάσισε να δημιουργήσει το παρόν άρθρο ομοφωνίας, κατόπιν ανεξάρτητης επιστημονικής αξιολόγησης των επίσημων εγκριτικών μελετών, των κατευθυντήριων συστάσεων της American Headache Society και της European Headache Federation, αλληλά και της σύγκρισης ελληνικής πραγματικότητας. Στο πρώτο μέρος του άρθρου, γίνεται μια συνοπτική αναφορά στα κλινικά δεδομένα για τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP ή του υποδοχέα του, ενώ στο δεύτερο παρέχονται συναινετικές κλινικές συστάσεις, βάσει κλινικών κριτηρίων, ως προς τις αποφάσεις έναρξης, αξιολόγησης και διακοπής αυτών των θεραπειών. Οι συστάσεις αυτές κρίνεται ότι θα πρέπει να επαναξιολογηθούν σε διάστημα όχι μεγαλύτερο από 1 έτος από την παρούσα δημιουργία τους.

Λέξεις ευρετηρίου: Κείμενο ομοφωνίας, ημικρανία, προφυλακτική θεραπεία, CGRP, μονοκλωνικά αντισώματα

CONSENSUS STATEMENT: THE POSITION OF THE HEADACHE SECTION OF THE HELLENIC SOCIETY OF NEUROLOGY ON THE INCORPORATION OF MONOCLONAL ANTIBODIES FOR THE PREVENTION OF MIGRAINE IN CLINICAL PRACTICE IN GREECE

Michail Vikelis¹, Emmanouil Dermitzakis², Konstantinos Spingos³, Efthimios Dardiotis⁴, Konstantinos Bilias⁵, Georgios Tsvigoulis⁶, Jobst Rudolf⁷, Panayiotis Mitsias⁸

¹ Glyfada Headache Clinic and Mediterraneo Hospital Headache Clinic

² Neurologist, Thessaloniki and Euromedica Clinic Thessaloniki

³ Neurologist, Corfu

⁴ As. Professor of Neurology, University of Thessaly

⁵ Sec. General, Greek Society of Migraine and Headache Patients

⁶ Professor of Neurology, University of Athens

⁷ Neurologist, "Papageorgiou" Hospital

⁸ Professor of Neurology, School of Medicine, University of Crete

Abstract

Three monoclonal antibodies against CGRP or its receptor have already been approved for use in the prophylactic treatment of migraine in the European Union and, hence, in Greece. Current indication for all of them includes prevention of migraine in patients with 4 or more migraine days per month. In order to facilitate the smooth integration of these new medications into the clinical practice of the Greek neurologists, as well as considering the limitations of public health resources, the Headache Section of the Hellenic Neurological Society decided to create the present consensus paper, which also integrates the views of Greek patients with migraine, as well as the relevant recommendations of the American Headache Society and those of the European Headache Federation, that were created in a similar way and rationale, all adapted to the standards of Greece. In the first part, a brief reference is made to the clinical data, while in the second part, consensual clinical guidance is provided, in the form of recommendations based on clinical criteria, on the decisions regarding the initiation, evaluation and discontinuation of these therapies. The current recommendations should be re-evaluated in no more than one year.

Key words: Consensus article, migraine, prophylactic treatment, CGRP, monoclonal antibodies

Εισαγωγή

Τρία μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP ή του υποδοχέα του έχουν ήδη λάβει έγκριση για χρήση στην προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση και, ως εκ τούτου, και στη χώρα μας [1-3]. Η ένδειξη τους αφορά σε ασθενείς με 4 ή περισσότερες μέρες με ημικρανία το μήνα. Ένα από αυτά ήδη τη στιγμή που γράφεται το παρόν κείμενο (Ιούλιος 2019) κυκλοφορεί και πωλείται στην Ελλάδα, ενώ έχει κινηθεί η διαδικασία αξιολόγησης για το αν θα αποζημιώνεται, και υπό ποιες προϋποθέσεις, από το δημόσιο ασφαλιστικό σύστημα. Δύο άλλα μονοκλωνικά αντισώματα ακολουθούν. Ήδη, υπάρχουν ασθενείς που έχουν ξεκινήσει προφυλακτική θεραπεία με κάποιο από αυτά τα φάρμακα, είτε μέσω προγράμματος ατομικής πρώιμης πρόσβασης, είτε μέσω αγοράς του φαρμάκου, άλλοτε με χρήση ιδιωτικών ασφαλιστικών προγραμμάτων και άλλοτε όχι. Τα σκευάσματα αυτά, πέρα από τα φαρμακολογικά και κλινικά δεδομένα που διαθέτουν και στα οποία θα γίνει αναφορά στη συνέχεια, έχουν το επιπρόσθετο χαρακτηριστικό ότι είναι σκευάσματα μεγάλου οικονομικού κόστους.

Ο Κλάδος Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, προκειμένου να διευκολύνει την ομαλή ενσωμάτωση των νέων αυτών φαρμάκων στην κλινική πρακτική των Ελλήνων νευρολόγων, αλλά και τις αρχές στις οποίες αποφάσεις τους, και αξιολογώντας τα μέχρι τώρα επιστημονικά δεδομένα αποφάσισε να δημιουργήσει το παρόν κείμενο ομοφωνίας. Το κείμενο αυτό έχει διαμορφωθεί και εγκριθεί από μέλη του Κλάδου Κεφαλαλγίας, αλλά και από τους ασθενείς, καθώς στη δημιουργία του συμμετείχε και εκπρόσωπος του Συλλόγου Ασθενών με Ημικρανία και Κεφαλαλγία Ελλάδος, όπως πλέον γίνεται διεθνώς για τη δημιουργία τέτοιων κειμένων. Στο πρώτο μέρος του κειμένου γίνεται μια συνοπτική αναφορά στα κλινικά δεδομένα για τα μονοκλωνικά αντισώματα στην προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας, ενώ στο δεύτερο

μέλος ακολουθεί το κείμενο κλινικής καθοδήγησης, για την έναρξη, αξιολόγηση και διακοπή αυτών των θεραπειών. Είναι κατανοητό πως το παρόν κείμενο δεν σκοπεύει να δεσμεύσει τις κλινικές αποφάσεις των Ελλήνων νευρολόγων, αλλά να τους διευκολύνει στη λήψη τους.

Μονοκλωνικά αντισώματα για την προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας

Τα μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs) είναι ομοιογενείς πληθυσμοί ανοσοσφαιρινών, που προέρχονται από ένα μοναδικό πλάσματοκύτταρο με προκαθορισμένη ειδικότητα προς ένα αντιγονικό επίτοπο και δυνατότητα για *in vitro* ατέρμονα παραγωγή. Ειδικά τα mAbs που μελετήθηκαν και κυκλοφόρησαν για την πρόληψη της ημικρανίας μπλοκάρουν την έκφραση του πεπτιδίου που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (*Calcitonin gene-related peptide – CGRP*), ενός νευροπεπτιδίου που βρίσκεται στις απολήξεις των C και Αδ αισθητικών νευρικών ινών του τρίδυμο-αγγειακού συστήματος και έχει σημαντικό ρόλο στον μηχανισμό του πόνου στην ημικρανία, προκαλώντας μεταξύ άλλων έντονη αγγειοδιαστολή [4,5].

Αυτή τη στιγμή τρία μονοκλωνικά αντισώματα για την πρόληψη της επεισοδιακής ή/και χρόνιας ημικρανίας έχουν μελετηθεί και έχουν πάρει έγκριση για χρήση στην Ευρωπαϊκή Ένωση, για χρήση σε ασθενείς με 4 ή περισσότερες ημέρες με ημικρανία το μήνα. Είναι τα Erenumab (Aimovig), Fremanezumab (Ajovy), Galcanezumab (Emgality), με το πρώτο να έχει ως στόχο τον υποδοχέα του CGRP ενώ τα δύο υπόλοιπα το ίδιο το CGRP. Ένα τέταρτο μονοκλωνικό αντίσωμα, το eptinezumab, βρίσκεται ακόμη σε προ-εγκριτικό στάδιο. Το erenumab είναι 100% ανθρώπινο αντίσωμα (human με κατάληξη ονομασίας -umab), ενώ τα υπόλοιπα είναι ανθρωποποιημένα (humanized με κατάληξη ονομασίας -zumab). Λόγω του μεγάλου μεγέθους τους, δεν διαπερνούν τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και η δράση τους περιορίζεται στο τρίδυμο-αγγειακό σύστημα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής όλων των

mAbs είναι μεγάλοι και χορηγούνται υποδορίως μια φορά τον μήνα (ή και μια φορά το τρίμηνο τα 625 mg του fremanezumab), εκτός από το eptinezumab που χορηγείται μια φορά το τρίμηνο ενδοφλεβίως [4,5].

Οι κυριότερες κλινικές μελέτες που τεκμηρίωσαν την αποτελεσματικότητα, ανά μονοκλωνικό αντίσωμα, είναι οι ακόλουθες (σε όλα τα αποτελέσματα που αναφέρονται παρακάτω, η διαφορά με την ομάδα σύγκρισης είναι στατιστικά σημαντική):

Η μελέτη ARISE [6], η οποία διεξήχθη και σε ερευνητικά κέντρα της χώρας μας, έδειξε σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία, μείωση των ημερών ημικρανίας ανά μήνα κατά 2,9 στην μηνιαία υποδόρια χορήγηση 70 mg erenumab σε σχέση με 1,8 στο εικονικό φάρμακο (placebo). Στην μελέτη STRIVE [7], σε επεισοδιακή ημικρανία, τα 70 και τα 140 mg erenumab (μηνιαίως για 6 μήνες) μείωσαν κατά 3,2 και 3,7 ημέρες αντίστοιχα τις ημέρες ημικρανίας σε σχέση με 1,8 ημέρες στο εικονικό φάρμακο. Ο αριθμός των ημερών ημικρανίας/μήνα στο Baseline ήταν 8,3.

Η μελέτη HALO [8] για επεισοδιακή ημικρανία έδειξε μείωση κατά 3,7 ημέρες ημικρανίας τον μήνα στις 12 εβδομάδες όταν χορηγούνταν η δόση των 225 mg fremanezumab μηνιαία υποδορίως και μείωση κατά 3,4 ημέρες ημικρανίας τον μήνα όταν χορηγούνταν η δόση των 625 mg fremanezumab ανά τρίμηνο. Η αντίστοιχη μείωση στις ημέρες ημικρανίας ανά μήνα με το εικονικό φάρμακο ήταν 2,2 στις 12 εβδομάδες.

Η μελέτη EVOLVE-2 [9] για επεισοδιακή ημικρανία με μείωση κατά 4,3 και 4,2 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα για τα 120 και 240 mg υποδορίως galcanezumab αντίστοιχα, σε σχέση με 2,3 ημέρες ανά μήνα για το εικονικό φάρμακο. Στην μελέτη REGAIN [10] για χρόνια ημικρανία οι αντίστοιχες μηνιαίες ημέρες μείωσης της ημικρανίας ήταν 4,8 για τα 120 mg και 4,6 για τα 240 mg, ενώ η μηνιαία μείωση για το εικονικό φάρμακο ήταν 2,7.

Η ενδοφλέβια χορήγηση 300 mg eptinezumab μείωσε τις ημέρες ημικρανίας ανά μήνα από τις 8,5 στο baseline κατά 3,9 τον μήνα στις 12 εβδομάδες, τα 100 mg κατά 3,9 ημέρες/μήνα, τα 30 mg κατά 4,0 ημέρες/μήνα και το εικονικό φάρμακο κατά 3,2 ημέρες/μήνα [11].

Στις κλινικές μελέτες των μονοκλωνικών αντισωμάτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) ήταν ήπιες μέχρι μέτριας σοβαρότητας, με παρόμοια ποσοστά εμφάνισης για τις περισσότερες ΑΕ μεταξύ των ομάδων του ενεργού φαρμάκου και του εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή των mAbs συνέβησαν σε χαμηλά ποσοστά, μεταξύ 1-4% και ήταν κυρίως δυσκοιλιότητα και δυσανεξία στην κόπωση, με παρόμοια ποσοστά εμφάνισης στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα >2% περιλάμβαναν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, ναυτία, ιγμορίτιδα, φαρυγγίτιδα, ουρολοίμωξη, αρθραλγίες, ζάλη. Δεν διαπιστώθηκε ηπατοτοξικότητα, αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή αυξημένος κίνδυνος

για οποιοδήποτε καρδιαγγειακό συμβάν. Θα πρέπει επίσης να τονιστεί ρητά ότι τα mAbs που χρησιμοποιούνται στην ημικρανία δεν επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα λόγω της μεγάλης τους εκλεκτικότητας με το CGRP ή με τον υποδοχέα του. Σε αυτό διαφέρουν από τα mAbs που χρησιμοποιούνται σε άλλες παθήσεις στην νευρολογία, όπως την Πολλαπλή Σκλήρυνση. Στοιχεία από τις κλινικές μελέτες έδειξαν την ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων από 0 μέχρι 3,1% και αυτή την στιγμή δεν θεωρείται αναγκαίο στην κλινική πράξη η αναζήτηση τους [6-11].

Συστάσεις σχετικά με την εισαγωγή των μονοκλωνικών αντισωμάτων στην κλινική πράξη

Τη στιγμή που γράφεται αυτό το κείμενο το πρώτο από τα φάρμακα αυτά έχει κυκλοφορήσει στην Ελλάδα (Aimovig™) ενώ ακολουθούν και τα άλλα δύο που έχουν πάρει έγκριση για κυκλοφορία στην Ευρωπαϊκή Ένωση (Ajovy™ και Emgality™), αλλά δεν έχει καθοριστεί τιμή πώλησης και έτσι δεν κυκλοφορούν στη χώρα μας. Τα φάρμακα αυτά μέχρι σήμερα δεν αποζημιώνονται από τα δημόσια ασφαλιστικά ταμεία στη χώρα μας και δεν είναι γνωστό αν, πότε και υπό ποιες προϋποθέσεις θα γίνει αυτό. Ωστόσο, θεωρητικά υπάρχει η δυνατότητα να χορηγηθούν μέσω του ΕΟΠΥΥ/ΕΟΦ με τη διαδικασία της κατ' εξαίρεση πρόσβασης, είτε σε φάρμακο που κυκλοφορεί στην Ελλάδα (Aimovig™), είτε σε φάρμακα εξωτερικού (Ajovy™ και Emgality™). Επίσης, υπάρχει ασφαλώς η δυνατότητα ιδιωτικής αγοράς, ειδικά σε περιπτώσεις που ασθενείς με ημικρανία διαθέτουν ασφαλιστικό πρόγραμμα που τους καλύπτει κόστος φαρμακευτικής αγωγής. Παρά την ευρεία ένδειξη με την οποία κυκλοφορούν στην Ευρωπαϊκή Ένωση, σύμφωνα με την οποία μπορεί να χορηγηθούν για την πρόληψη της ημικρανίας σε ασθενείς με τουλάχιστον 4 ημέρες με ημικρανία το μήνα [1-3], η άποψη του Κλήδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας είναι πως, σε αυτή τουλάχιστον την χρονική στιγμή και μέχρι να ολοκληρωθούν μελέτες σύγκρισης κόστους-αποτελεσματικότητας και για τη χώρα μας, η χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά της ημικρανίας προτείνεται να γίνεται με τους ακόλουθους γενικούς κανόνες.

Καταρχάς, η έναρξη, παρακολούθηση και διακοπή θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα πρέπει να γίνεται από νευρολόγο. Σε περίπτωση παρακολούθησης ασθενών σε άλλα ιατρεία, όπως για παράδειγμα ιατρεία πόνου, κρίνουμε απαραίτητο πως για τη χρήση αυτών των θεραπειών πρέπει στην κλινική ομάδα να συμμετέχει νευρολόγος. Αναλόγως με τη συχνότητα της ημικρανίας (μέρες το μήνα), βάσει ημερολογίου κεφαλαλγίας που πρέπει να τηρείται για τουλάχιστον 3 μήνες προ της έναρξης θεραπείας και αφού γίνει η βέλτιστη προσπάθεια για την αντιμετώπιση των κρίσεων με την καλύτερη δυνατόν φαρμακευτική αγωγή,

αλλά και οι απαραίτητες αλλαγές στον τρόπο ζωής, αν ο θεράπων το κρίνει απαραίτητο (πρόσληψη επαρκούς ποσότητας ύδατος, τακτικά γεύματα, άσκηση, επαρκής ύπνος), έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα συνιστάται να γίνεται ως εξής:

Συστάσεις σχετικά με την έναρξη προφυλακτικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα

1. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει τεκμηρίωση ότι θα ωφεληθούν ασθενείς με 1-3 ημέρες ημικρανίας τον μήνα.

2. Σε ασθενείς με διαγνωσμένη ημικρανία και τρέχουσα συχνότητα 4-7 ημέρες με ημικρανία το μήνα, μπορεί να προτείνεται έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα, όταν ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι απαιτείται προληπτική θεραπεία και ο ασθενής έχει τουλάχιστον μέτρια αναπηρία, εφόσον πληρείται το κριτήριο A ή το κριτήριο B.

Να σημειωθεί πως για την αξιολόγηση της αναπηρίας που προκαλεί η ημικρανία, προτείνεται η χρήση κλιμάκων όπως η HIT-6 ή η MIDAS, η οποία είναι σταθμισμένη και στα ελληνικά [12]. Μέτρια αναπηρία είναι αυτή που καταγράφεται με βαθμολογία στην κλίμακα MIDAS >11 ή στην κλίμακα HIT-6 >50.

A. Να έχουν αποτύχει λόγω ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας τουλάχιστον 3 από τις εξής προληπτικές θεραπείες: Τοπιραμάτη, Βαλπροϊκό, Φλουναριζίνη, Προπρανολόλη, Αμιτριπτυλίνη, Βενλαφαξίνη. Οι θεραπείες πρέπει να έχουν δοθεί στη συνιστώμενη δοσολογία και για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 εβδομάδων.

B. Να έχουν αποτύχει λόγω ανεπιθυμητών ενεργειών τουλάχιστον 3 από τις εξής προληπτικές θεραπείες: Τοπιραμάτη, Βαλπροϊκό, Φλουναριζίνη, Προπρανολόλη, Αμιτριπτυλίνη, Βενλαφαξίνη. Σε πολλές περιπτώσεις κάποια θεραπεία δεν μπορεί να χορηγηθεί λόγω αντενδείξεων ή λόγω ασυμβατότητας του προφίλ ανεπιθυμητών ενεργειών της με το ιστορικό του ασθενούς. Επίσης, ενδέχεται κάποιες από τις προληπτικές θεραπείες να μην είναι διαθέσιμες (όπως συμβαίνει τη τρέχουσα περίοδο, και άγνωστο για πόσο, με την αμιτριπτυλίνη). Στις περιπτώσεις που για κάποιες θεραπείες υπάρχουν αντενδείξεις/ ασυμβατότητα το με το προφίλ του ασθενούς ή δεν είναι διαθέσιμες, το κριτήριο B εξακολουθεί να εφαρμόζεται, για τουλάχιστον 3 θεραπείες ή, αν δεν υπάρχουν 3 που να μπορούν να δοκιμαστούν, για όσες (μία ή δύο) μπορούν να δοκιμαστούν.

3. Σε ασθενείς με διαγνωσμένη ημικρανία και τρέχουσα συχνότητα 8-14 ημέρες με ημικρανία το μήνα, μπορεί να προτείνεται έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα, όταν ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι απαιτείται προληπτική θεραπεία και εφόσον πληρείται το κριτήριο A ή το κριτήριο B.

A. Να έχουν αποτύχει λόγω ανεπαρκούς αποτελε-

σματικότητας τουλάχιστον 3 από τις εξής προληπτικές θεραπείες: Τοπιραμάτη, Βαλπροϊκό, Φλουναριζίνη, Προπρανολόλη, Αμιτριπτυλίνη, Βενλαφαξίνη. Οι θεραπείες πρέπει να έχουν δοθεί στη συνιστώμενη δοσολογία και για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 εβδομάδων.

B. Να έχουν αποτύχει λόγω ανεπιθυμητών ενεργειών τουλάχιστον 3 από τις εξής προληπτικές θεραπείες: Τοπιραμάτη, Βαλπροϊκό, Φλουναριζίνη, Προπρανολόλη, Αμιτριπτυλίνη, Βενλαφαξίνη. Σε πολλές περιπτώσεις κάποια θεραπεία δεν μπορεί να χορηγηθεί λόγω αντενδείξεων ή λόγω ασυμβατότητας του προφίλ ανεπιθυμητών ενεργειών της με το ιστορικό του ασθενούς. Επίσης, ενδέχεται κάποιες από τις προληπτικές θεραπείες να μην είναι διαθέσιμες (όπως συμβαίνει τη τρέχουσα περίοδο, και άγνωστο για πόσο, με την αμιτριπτυλίνη). Στις περιπτώσεις που για κάποιες θεραπείες υπάρχουν αντενδείξεις/ ασυμβατότητα το με το προφίλ του ασθενούς ή δεν είναι διαθέσιμες, το κριτήριο B εξακολουθεί να εφαρμόζεται, για τουλάχιστον 3 θεραπείες ή, αν δεν υπάρχουν 3 που να μπορούν να δοκιμαστούν, για όσες (μία ή δύο) μπορούν να δοκιμαστούν.

4. Σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία και τρέχουσα συχνότητα ≥ 15 μέρες ημέρες με ημικρανία το μήνα, μπορεί να προτείνεται έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα, εφόσον πληρείται το κριτήριο A ή το κριτήριο B.

A. Να έχει αποτύχει λόγω ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας η βοτουλινική τοξίνη τύπου A, μετά από 3 συνεχόμενους κύκλους θεραπείας (9 μήνες), σύμφωνα με την εγκεκριμένη ένδειξη της και με το πρωτόκολλο έγχυσης PREEMPT.

B. Να έχει αποτύχει λόγω ανεπιθυμητών ενεργειών η βοτουλινική τοξίνη τύπου A.

Θα πρέπει να σημειωθεί πως αν μια από του στόματος προληπτική θεραπεία θεωρείται πως έχει αποτύχει πλήρως, μπορεί να διακοπεί σταδιακά και παράλληλα, εφόσον πληρούνται τα προτεινόμενα κριτήρια, να γίνει έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικό αντίσωμα. Αν όμως η από του στόματος θεραπεία θεωρείται πως κάποια θετική επίδραση έχει, μπορεί να συνεχιστεί, να γίνει η έναρξη του μονοκλωνικού αντισώματος και εν τη συνεχεία να αξιολογηθεί από τον θεράποντα η πιθανότητα συνέχισης της ή διακοπής της. Θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη τύπου A και μονοκλωνικά αντισώματα παράλληλα, δεν συνιστάται.

Συστάσεις σχετικά με την αξιολόγηση της προφυλακτικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα και σχετικά με την αξιολόγηση διακοπής της προφυλακτικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα

Σύμφωνα με τα δεδομένα, σημαντικός αριθμός ασθενών που υποβάλλεται σε προφυλακτική θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα κατά της ημικρανίας

ας, θα δει σημαντική βελτίωση από τον πρώτο μήνα θεραπείας. Ωστόσο, υπάρχουν ασθενείς που η αρχική τους ανταπόκριση γίνεται μετά τον 2^ο ή και τον 3^ο μήνα θεραπείας. Εφόσον κάποιος ασθενής ξεκινήσει προφυλακτική θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα, αξιολόγηση της πορείας του θα πρέπει να γίνει μετά την 3^η μηνιαία χορήγηση (ή κατά τον τρίτο μήνα θεραπείας, αν η θεραπεία γίνεται με ανά τρίμηνο χορήγηση fremanezumab).

Όπως συμβαίνει και με τις από του στόματος προληπτικές θεραπείες, επιτυχημένη θεωρείται μια θεραπεία που έχει μειώσει τη συχνότητα (ημέρες με ημικρανία/μήνα) τουλάχιστον κατά 50%. Άλλα κριτήρια εκτίμησης της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας είναι η βαθμολογία στις κλίμακες MIDAS και HIT-6. Επιτυχημένη θεωρείται μια θεραπεία αν η βαθμολογία στην κλίμακα MIDAS μειώνεται σημαντικά, για παράδειγμα κατά τουλάχιστον 5 βαθμούς για αρχικές βαθμολογίες ως 20 ή κατά 30% ή περισσότερο για αρχικές βαθμολογίες μεγαλύτερες του 20. Στην κλίμακα HIT-6 μείωση της αρχικής βαθμολογίας κατά τουλάχιστον 5 βαθμούς συνιστά θετική ανταπόκριση.

Σημαντικό είναι και το χρονικό διάστημα για το οποίο πρέπει να συνεχιστεί η θεραπεία. Παρά το εξαιρετικό προφίλ ασφαλείας που έχουν ως τώρα επιδείξει τα μονοκλωνικά αντισώματα στις κλινικές μελέτες, τα μακροχρόνια στοιχεία είναι λίγα. Από την άλλη, η ημικρανία ασφαλώς και είναι μια χρόνια νόσος, η οποία μπορεί βεβαίως να παρουσιάζει και διακυμάνσεις στην κλινική της πορεία. Με βάση τα παραπάνω και με κριτήριο πάντα το όφελος του ασθενή, η άποψη του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, είναι πως σε περιπτώσεις επιτυχημένων θεραπειών με μονοκλωνικά αντισώματα, για την απόφαση της διακοπής της θεραπείας πρέπει να ληφθεί υπόψη το ιστορικό του ασθενούς.

Σε περιπτώσεις ημικρανίας με αρχική συχνότητα 4-7 ημέρες με ημικρανία το μήνα, αξιολόγηση ενδεχόμενης διακοπής της θεραπείας μπορεί να γίνει στους 6 μήνες. Σε αρχική συχνότητα 8-14 ημέρες με ημικρανία το μήνα και σε αρχική συχνότητα ≥ 15 ημέρες με ημικρανία το μήνα, αξιολόγηση ενδεχόμενης διακοπής της θεραπείας πρέπει να γίνει στο 1 έτος αγωγής, αν και ειδικά στην τελευταία αυτή περίπτωση πρέπει να είναι αναμενόμενο πως μπορεί να υπάρξει ανάγκη μια πετυχημένη θεραπεία να διαρκέσει σαφώς περισσότερο.

Οι συστάσεις αυτές αποτελούν τη γνώμη του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, μετά από αξιολόγηση των ως τώρα δεδομένων. Για τη δημιουργία τους, πέρα από τα δημοσιευμένα κλινικά δεδομένα για τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν ληφθεί υπόψη και αντίστοιχες συστάσεις, όπως της American Headache Society [13], και της European Headache Federation [14], που δημιουργήθηκαν με σχετικά αντίστοιχο τρόπο και αντίστοιχο σκεπτικό, προσαρμοσμένες στις συνθήκες της χώρας μας. Οι παρούσες συστάσεις θα πρέπει να επαναξιολογη-

θούν σε διάστημα όχι μεγαλύτερο από 1 έτος από τη δημιουργία τους.

Βιβλιογραφία

1. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aimovig>, accessed online on 10-7-2019.
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality>, accessed online on 10-7-2019.
3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy>, accessed online on 10-7-2019.
4. Russell F.A., King R., Smillie S.-J. et al. Calcitonin gene-related peptide: Physiology and pathophysiology. *Brain Physiol Rev* 2014;94: 1099-1142.
5. Edvinsson L., Haanes K.A., Warfvinge K., Krause D.N. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(6):338-350.
6. Dodick D.W., Ashina M., Brandes J.L. et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38:1026-1037.
7. Goadsby P.J., Reuter U., Hallström Y. et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2018; 377:2123-2132.
8. Dodick D.W., Silberstein S.D., Bigal ME et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319:1999-2008.
9. Skljarevski V., Matharu M., Millen B.A., Ossipov M.H., Kim B.K., Yang J.Y. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38(8):1442-1454.
10. Detke H.C., Goadsby P.J., Wang S. et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018;91(24): e2211-e2221.
11. Dodick D.W., Goadsby P.J., Silberstein S.D. et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13:1100-1107.
12. Oikonomidi T et al. Reliability and Validity of the Greek Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire. *Pharmacoecon Open*. 2018 Mar;2(1):77-85.
13. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019 Jan;59(1):1-18.
14. Sacco S., Bendtsen L., Ashina M. et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20(1):6.