

ΑΡΘΡΟ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ: Η ΑΠΟΨΗ ΤΟΥ ΚΛΑΔΟΥ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΤΟΥ CGRP ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Μιχαήλ Βικελής^[1*], Εμμανουήλ Δερμιτζάκης^[2], Ανδρέας Α. Αργυρίου^[3], Δημήτριος Ρίκος^[4], Παναγιώτης Σολδάτος^[5], Γεώργιος Στ. Βλάχος^[6], Κωνσταντίνος Νώτας^[7], Jobst Rudolf^[8], Ευθύμιος Δαρδιάτης^[4], Θεόδωρος Καραπαναγιωτίδης^[9], Παναγιώτης Δ. Μήτσιας^[10] εκ μέρους του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας

¹ Ιατρείο Κεφαλαλγίας Γλυφάδας, Γλυφάδα

² Νευρολόγος, Euromedica Γενική Κλινική, Θεσσαλονίκη

³ Ειδικό Ιατρείο Κεφαλαλγίας, Νευρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών "Άγιος Ανδρέας", Πάτρα

⁴ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Λάρισας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

⁵ Νευρολόγος, Καθαμάτα

⁶ Νευρολόγος, Χαλάνδρι

⁷ Α' Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

⁸ Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

⁹ Β' Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

¹⁰ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο

Περίληψη

Το νευροπεπτίδιο CGRP (calcitonine gene -related peptide) και ο υποδοχέας του (CGRP/CGRP_r) αποτελούν το στόχο μιας σειράς καινοτόμων θεραπειών για την ημικρανία. Ήδη, τέσσερα μονοκλωνικά αντισώματα με στόχο το CGRP/CGRP_r έχουν λάβει έγκριση για χρήση στην προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση και, ως εκ τούτου και στην Ελλάδα. Τρία από αυτά είναι εμπορικά διαθέσιμα στη χώρα μας και αποζημιώνονται από τον ΕΟΠΥΥ, υπό προϋποθέσεις. Η ένδειξη τους αφορά την προληπτική θεραπεία της ημικρανίας σε ασθενείς με 4 ή περισσότερες ημέρες με ημικρανία το μήνα. Επίσης, ένα μικρό μόριο με στόχο τον υποδοχέα του CGRP έχει λάβει ένδειξη τόσο στην προληπτική θεραπεία της ημικρανίας, όσο και στην θεραπεία της ημικρανικής κρίσης και αναμένεται να είναι εμπορικά διαθέσιμο στη χώρα μας μέσα στο πρώτο τρίμηνο του 2023. Ο Κλάδος Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, σε συνέχεια προηγούμενου σχετικού άρθρου και προκειμένου να διευκολύνει περαιτέρω την ομαλή ενσωμάτωση των νέων αυτών φαρμάκων στην κλινική πρακτική των Ελλήνων νευρολόγων, αποφάσισε να δημιουργήσει το παρόν άρθρο ομοφωνίας, κατόπιν ανεξάρτητης αξιολόγησης στοιχείων των επίσημων εγκριτικών και μετεγκριτικών μελετών, κατευθυντηρίων συστάσεων από διεθνείς επιστημονικές εταιρείες, αλλά και της τρέχουσας πραγματικότητας και κατάστασης στην κλινική πράξη των νευρολόγων στην Ελλάδα. Στο πρώτο μέρος του άρθρου γίνεται μια συνοπτική αναφορά στα κλινικά δεδομένα για τα μονοκλωνικά αντισώματα και τα μικρά μόρια κατά του CGRP/CGRP_r, ενώ στο δεύτερο παρέχονται συναινετικές 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 3 έτη από την παρούσα αναθεώρηση τους.

Λέξεις ευρετηρίου: ημικρανία, προφυλακτική θεραπεία, θεραπεία ημικρανικής κρίσης, CGRP, μονοκλωνικά αντισώματα, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab, rimegepant, atogepant

CONSENSUS ARTICLE: THE OPINION OF THE HEADACHE SCIENTIFIC PANEL OF THE HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY ON THE USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES AND SMALL MOLECULES TARGETING THE CGRP PATHWAY IN THE TREATMENT OF MIGRAINE AND CLUSTER HEADACHE IN CLINICAL PRACTICE

Michail Vikelis ^[1*], Emmanouil V. Dermizakis ^[2], Andreas A. Argyriou ^[3], Dimitrios Rikos ^[4], Panagiotis Soldatos ^[5], George S. Vlachos ^[6], Konstantinos Notas ^[7], Jobst Rudolf ^[8], Efthimios Dardiotis ^[4], Theodore Karapanayiotides ^[9], Panayiotis D. Mitsias ^[10] on behalf of the Headache Scientific Panel of the Hellenic Neurological Society

¹ Glyfada Headache Clinic, Glyfada, Greece

² Neurology Department, Euromedica General Clinic, Thessaloniki, Greece

³ Headache Outpatients Clinic, Neurology Department, Agios Andreas Hospital, Patra, Greece

⁴ Neurology Department, University Hospital of Larissa, Medical School, University of Thessaly, Larissa, Greece

⁵ Neurology Clinic, Kalamata, Greece

⁶ Neurology Clinic, Chalandri, Greece

⁷ First Department of Neurology, AHEPA Hospital, Medical School, Aristotelion University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

⁸ Neurology Department, Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece

⁹ Second Department of Neurology, AHEPA Hospital, Medical School, Aristotelion University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

¹⁰ Department of Neurology, University General Hospital of Heraklion, School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece

Abstract

Novel anti-migraine therapies act by antagonism of CGRP (calcitonine gene -related peptide) or its receptor (CGRP_r). Currently, four monoclonal antibodies targeting CGRP/CGRP_r have been approved for migraine prophylaxis in the European Union. Their core indication refers to the preventive treatment of migraine in patients with 4 or more monthly migraine days. Three of them are commercially available in Greece and are reimbursed by the National Agency for the Provision of Health Services, provided that certain clinical conditions are fulfilled. In addition, a small molecule targeting the CGRP receptor has been approved in both the preventive and the acute treatment of migraine and is expected to be commercially available in Greece in the first quarter of 2023. The Headache Scientific Panel of the Hellenic Neurological Association, following a previous article and in order to further facilitate the smooth integration of these new drugs into the clinical practice of Greek neurologists, decided to create this consensus article, following an independent evaluation of data from official approval and post-authorization studies, guiding recommendations from international scientific companies, as well as the current real life practice of neurologists in Greece. The first part of the article briefly describes the clinical data on the efficacy/safety of monoclonal antibodies and small molecules against CGRP/CGRP_r, while the second provides consensus recommendations, based on clinical criteria, as to the decisions to initiate, evaluate and discontinue these treatments. The current recommendations should be reassessed no more than 3 years after their present revision.

Key words: migraine, prophylactic therapy, migraine attack treatment, CGRP, monoclonal antibodies, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab, rimegepant, atogepant

1. Εισαγωγή

Τέσσερα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του νευροπεπτιδίου CGRP ή του υποδοχέα του (erenumab κατά του υποδοχέα, fremanezumab, galcanezumab και eptinezumab κατά του νευροπεπτιδίου) έχουν ήδη λάβει έγκριση για χρήση στην προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση ^[1,2,3,4] και τα πρώτα τρία από αυτά κυκλοφορούν εμπορικά στη

ώρα μας. Η ένδειξη τους αφορά σε ασθενείς με 4 ή περισσότερες ημέρες με ημικρανία το μήνα. Από το 2021 το πρώτο από αυτά (fremanezumab) μπήκε στη θετική λίστα του Εθνικού Οργανισμού Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ), ακολούθησε το erenumab, και τον Οκτώβριο του 2022 το galcanezumab. Έτσι, είναι εφικτό να συνταγογραφηθούν, αποζημιωμένα κατά 100% μέσω ΕΟΠΥΥ. Για να γίνει αυτό απαιτείται έγκριση σε αίτημα του θεράποντος νευρολόγου

μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης (ΣΗΠ). Η έγκριση λαμβάνεται με απόφαση του Διοικητικού Συμβουλίου του ΕΟΠΥΥ και μετά από εισήγηση γνωμοδοτούντων ιατρών. Εκατοντάδες ασθενείς ήδη έχουν ξεκινήσει προφυλακτική θεραπεία με κάποιο από αυτά τα φάρμακα κυρίως μέσω συνταγογράφησης, αλλά και μέσω συμμετοχής σε κλινικές μελέτες (erenumab & fremanezumab) ή και ιδιωτικής αγοράς του φαρμάκου. 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 υψηλού οικονομικού κόστους. Τα νέα φάρμακα με δράση στο μονοπάτι του CGRP, δεν εξαντλούνται με τα μονοκλωνικά αντισώματα. Ένα μικρό μόριο με στόχο τον υποδοχέα του CGRP (rimegepant) έχει λάβει στην Ευρωπαϊκή Ένωση ένδειξη για χρήση, τόσο στην προληπτική θεραπεία της ημικρανίας, όσο και στην θεραπεία της ημικρανικής κρίσης [5]. Το rimegepant αναμένεται να είναι εμπορικά διαθέσιμο στη χώρα μας μέσα στο πρώτο τρίμηνο του 2023. Για ένα δεύτερο μόριο αυτής της κατηγορίας το atogepant, έχει υποβληθεί φάκελος και αναμένεται η απόφαση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, σχετικά με ένδειξη για χρήση στην προληπτική θεραπεία της ημικρανίας [6]. Τα μικρά μόρια κατά του CGRP αναμένεται επίσης να συγκαταλέγονται στις θεραπείες υψηλού κόστους.

Ο Κλάδος Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, προκειμένου να διευκολύνει την ομαλή ενσωμάτωση των νέων φαρμάκων όλων των κατηγοριών στην κλινική πρακτική των Ελλήνων νευρολόγων, αλλά και τις αρχές στις όποιες αποφάσεις τους, και αξιολογώντας τα μέχρι τώρα επιστημονικά δεδομένα, αποφάσισε να αναθεωρήσει το κείμενο κλινικής καθοδήγησης που είχε δημοσιευτεί τον Οκτώβριο του 2019 [7], όπως και είχε δεσμευτεί. Στο παρόν κείμενο, το οποίο έχει εγκριθεί από τα μέλη του Κλάδου Κεφαλαλγίας, αρχικά γίνεται μια συνοπτική αναφορά στα κλινικά δεδομένα για τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του CGRP ή του υποδοχέα του στην προφυλακτική θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας, της χρόνιας ημικρανίας και της αθροιστικής κεφαλαλγίας, αλλά και στα αντίστοιχα μικρά μόρια στην θεραπεία της κρίσης ημικρανίας και στην προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας, ενώ ακολουθεί το κείμενο κλινικής καθοδήγησης, για την έναρξη, αξιολόγηση και διακοπή αυτών των θεραπειών.

2. Μονοκλωνικά αντισώματα για την προφυλακτική θεραπεία της επεισοδιακής και χρόνιας 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 αναστέλλουν την έκφραση του 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 στο μηχανισμό του πόνου στην ημικρανία, προκαλώντας μεταξύ άλλων και έντονη αγγειοδιαστολή [8].

Αυτή τη στιγμή τέσσερα mAbs για την πρόληψη της επεισοδιακής ή/και χρόνιας ημικρανίας έχουν μελετηθεί και έχουν πάρει έγκριση για χρήση στην Ευρωπαϊκή Ένωση σε ασθενείς με 4 ή περισσότερες ημέρες ημικρανίας τον μήνα. Αυτά είναι το erenumab (Aimovig™), το fremanezumab (Ajovy™), το galcanezumab (Emgality™) και το eptinezumab (Vyevti™) [1-4]. Λόγω του μεγάλου μοριακού τους βάρους θεωρείται ότι δεν διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και η δράση τους περιορίζεται περιφερικά στο τρίδυμο-αγγειακό σύστημα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής όλων των mAbs είναι μεγάλος και τα τρία κυκλοφορούντα χορηγούνται υποδορίως μια φορά τον μήνα (ή και μια φορά το τρίμηνο τα 625 mg του fremanezumab) [8,9]. Συνοπτικά, τα βασικά χαρακτηριστικά των τεσσάρων εγκεκριμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων περιγράφονται στον Πίνακα 1.

Οι κυριότερες κλινικές μελέτες που τεκμηρίωσαν την αποτελεσματικότητα κάθε mAb είναι οι εξής (σε όλα τα αποτελέσματα υπήρχε διαφορά σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης):

Η μελέτη ARISE [10], η οποία διεξήχθη και σε ερευνητικά κέντρα στην χώρα μας σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία, έδειξε 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 [11] επίσης σε ασθενείς με 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 στη βασική εκτίμηση ήταν 8,3.

Η μελέτη HALO [12] σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία έδειξε μείωση κατά 3,7 ημέρες ημικρανίας τον μήνα στις 12 εβδομάδες όταν χορηγήθηκε 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 [13] σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία έδειξε 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 [14], σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά του CGRP ή του υποδοχέα του

Εμπορικό όνομα	Aimovig™	Ajovy™	Emgality™	Vyepti™
INN ή code name	AMG334/ erenumab	TEV-48125/ fremanezumab	LY2951742/ galcanezumab	ALD403/ eptinezumab
Εταιρεία	Amgen/ Novartis	TEVA	Eli Lilly & Co	Lundbeck
Molecular format	Human IgG ₂	Humanized IgG ₂	Humanized IgG ₄	Humanized IgG ₁
Στόχος	CGRP Receptor	CGRP	CGRP	CGRP
Χορήγηση	SC	SC	SC	IV
Δοσολογικό σχήμα	70-140mg SC ανά 28 ημέρες	225mg SC ανά μήνα ή 3 x 225mg SC ανά 3 μήνες	120mg SC το μήνα (240mg αρχική δόση)	100-300mg IV κάθε 12 εβδομάδες
Ένδειξη σε ΕΕ και Ελλάδα (κοινή και για τα 4)	Ενδείκνυται για την προφύλαξη από την ημικρανία σε ενήλικες που έχουν τουλάχιστον 4 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα			
Χρόνος λήψης ένδειξης	7/2018	2/2019	11/2018	1/2022
Στην Ελλάδα κυκλοφορεί	Από 2/2019	Από 7/2020	Από 6/2021	Όχι
Θετική λίστα ΕΟΠΥΥ	Από 2/2022	Από 7/2021	Από 10/2022	Όχι

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 eptinezumab μείωσε τις ημέρες ημικρανίας ανά μήνα από τις 8,5 στη βασική εκτίμηση, κατά 3,9 στις 12 εβδομάδες για τη δόση των 300 mg, κατά 3,9 ημέρες/μήνα για τη δόση των 100 mg και κατά 4,0 ημέρες/μήνα για τη δόση των 30 mg, έναντι μείωσης 3,2 ημέρες/μήνα που επετεύχθη με το εικονικό φάρμακο^[15].

Στις κλινικές μελέτες των mAbs, οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) ήταν ως επί το πλείστον ήπιες μέχρι μέτριας σοβαρότητας με παρόμοια ποσοστά εμφάνισης μεταξύ της ενεργής ομάδας και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή των mAbs αναφέρθηκαν σε χαμηλά ποσοστά (1-4%) και αφορούσαν κυρίως δυσκοιλιότητα και δυσανεξία στην κόπωση, επίσης με παρόμοια ποσοστά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα >2% ήταν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, ναυτία, ιγμορίτιδα, φαρυγγίτιδα, ουρολοίμωξη, αρθραλγίες, μυϊκοί σπασμοί, και 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 έχουν ως στόχο το ανοσοποιητικό σύστημα. 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 σε μικρό ποσοστό, από 0 μέχρι 3,1% και αυτή τη στιγμή δε θεωρείται αναγκαίο στην κλινική πράξη η αναζήτηση τους^[10-15].

3. Μικρά μόρια με στόχο το CGRP για την προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας ή και τη θεραπεία των κρίσεων ημικρανίας.

Το πρώτο μικρό μόριο με στόχο τον υποδοχέα του CGRP που ολοκλήρωσε το κλινικό πρόγραμμα και έχει άδεια κυκλοφορίας είναι το rimegepant, που κυκλοφορεί στην ΕΕ με το εμπορικό όνομα Vyndura™. Η εμπορική του κυκλοφορία στην Ελλάδα αναμένεται το πρώτο τρίμηνο του 2023. Η μελέτη 301^[16] για την οξεία θεραπεία της ημικρανίας με ή χωρίς αύρα έδειξε στις 2 ώρες επίτευξη ελευθερίας από την κεφαλαλγία σε ποσοστό 21,2% και ελευθερία από το πιο ενοχλητικό σύμπτωμα (φωτοφοβία/ναυτία/ηχοφοβία) σε ποσοστό 35,1% των ασθενών που έλαβαν από του στόματος εφάπαξ δόση rimegepant 75mg (στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά σε σύγκριση με 10,9% και 26,8% αντίστοιχα για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Η μελέτη 305^[17] για την προληπτική θεραπεία της ημικρανίας σε ασθενείς με ιστορικό 4-18 κρίσεων το μήνα, έδειξε μείωση στον μέσο αριθμό ημερών ημικρανίας ανά μήνα (ΗΗΜ) κατά 4,3 ημέρες στις εβδομάδες 9-12

με χορήγηση μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα από του στόματος rimegepant 75mg (στατιστικά σημαντική βελτίωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο που πέτυχε 3,5 ημέρες μείωση). Επίσης σε ποσοστό 49,1% επιτεύχθηκε με το rimegepant μείωση $\geq 50\%$ στις ΗΗΜ έναντι 41,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Το atogepant είναι ένα μικρό μόριο με στόχο τον υποδοχέα του CGRP. Το κλινικό πρόγραμμα έχει ολοκληρωθεί, αν και δεν έχει δημοσιευτεί πλήρως και έχει υποβληθεί (Ιούλιος 2022) αίτημα στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για έγκριση στην προληπτική θεραπεία της ημικρανίας. Η μελέτη ADVANCE^[18] σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία έδειξε μείωση κατά 3,7, 3,9 και 4,2 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα για τις δόσεις 10 mg, 30 mg και 60 mg atogepant αντίστοιχα στις 12 εβδομάδες. Η αντίστοιχη μείωση στις ημέρες ημικρανίας ανά μήνα με το εικονικό φάρμακο ήταν 2,5 ημέρες στις 12 εβδομάδες. Στην μελέτη PROGRESS^[19] σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία οι αντίστοιχες μηνιαίες ημέρες μείωσης της ημικρανίας ήταν 6,9 για την μια φορά ημερησίως χορήγηση 60 mg atogepant και μείωση κατά 7,5 ημέρες ημικρανίας για τις δύο φορές ημερησίως χορήγηση 30 mg atogepant. Η αντίστοιχη μείωση στις ημέρες ημικρανίας ανά μήνα με το εικονικό φάρμακο ήταν 5,1 στις 12 εβδομάδες. Συνοπτικά, τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο μικρών μορίων που στοχεύουν τον υποδοχέα του CGRP περιγράφονται στον Πίνακα 2.

4. Συστάσεις σχετικά με την χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων με στόχο το CGRP/ CGRP_r στην κλινική πράξη

Τη στιγμή που γράφεται αυτό το κείμενο (Νοέμβριος 2022) τα AimovigTM, AjovyTM και πολύ πρόσφατα το EmgalityTM έχουν ενταχθεί στη θετική λίστα του ΕΟΠΥΥ, και έτσι συνταγογραφούνται και αποζημιώνονται από τον ΕΟΠΥΥ μετά από έγκριση μέσω του ΣΗΠ. Ακολουθεί το VyeertiTM, πιθανότατα μετά το 2023. Για τα τρία πρώτα υπάρχει ασφαλώς η δυνατότητα ιδιωτικής αγοράς. Η ένδειξη με την οποία κυκλοφορούν στην Ευρωπαϊκή Ένωση, αναφέρει πως μπορούν να χορηγηθούν για την πρόληψη της ημικρανίας σε ασθενείς με τουλάχιστον 4 μέρες με ημικρανία το μήνα^[1-4]. Η άποψη του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας είναι πως η χρήση των φαρμάκων αυτών πρέπει να πραγματοποιείται με τους ακόλουθους γενικούς κανόνες.

Καταρχάς, η έναρξη, παρακολούθηση και διακοπή θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα / μικρά μόρια κατά CGRP/CGRP_r πρέπει να γίνεται αποκλειστικά από νευρολόγο. Σε περίπτωση παρακολούθησης ασθενών σε άλλα μη-ειδικά 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 μηνιαία συχνότητα της ημικρανίας (μέρες ανά μήνα), βάσει ημερολογίου κεφαλαλγίας που πρέπει να τη-

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των μικρών μορίων με στόχο τον υποδοχέα του CGRP

Εμπορικό όνομα	Vydura®	Δεν υπάρχει ακόμα στην Ευρώπη
INN ή code name	BHV3000/ rimegepant	AGN-241689/ atogepant
Εταιρεία	Pfizer/Biohaven	AbbVie
Molecular format	Μικρό μόριο	Μικρό μόριο
Στόχος	CGRP Receptor	CGRP Receptor
Χορήγηση	Από του στόματος	Από του στόματος
Δοσολογικό σχήμα	Θεραπεία της ημικρανικής κρίσης: 75mg από του στόματος, ανάλογα με τις ανάγκες, μία φορά την ημέρα (οξεία θεραπεία) Προληπτική θεραπεία: 75mg από του στόματος κάθε δεύτερη ημέρα	Προληπτική θεραπεία στην επεισοδιακή ημικρανία: 10 mg, 30 mg ή 60 mg ημερησίως Προληπτική θεραπεία στην χρόνια ημικρανία: 60 mg μία φορά την ημέρα ή 30mg δύο φορές ημερησίως
Ένδειξη	Ενδείκνυται για χρήση: <ul style="list-style-type: none"> στην οξεία θεραπεία της ημικρανίας με ή χωρίς αύρα, σε ενήλικες στην προληπτική θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας σε ενήλικες που έχουν τουλάχιστον 4 κρίσεις ημικρανίας ανά μήνα. (06/2022) 	Δεν υπάρχει. Έγινε κατάθεση EMA τον Ιούλιο 2022
Στην Ελλάδα κυκλοφορεί	Αναμένεται	Όχι
Θετική λίστα ΕΟΠΥΥ	Όχι	Όχι

ρείται 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 αλληλά και τις απαραίτητες αλλαγές στον τρόπο ζωής (πρόσληψη επαρκούς ποσότητας ύδατος, τακτικά γεύματα, άσκηση, επαρκής ύπνος), αν ο θεράπων το κρίνει απαραίτητο, τότε προτείνεται η έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα να γίνεται ως εξής:

Συστάσεις σχετικά με την έναρξη προφυλακτικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα στην ημικρανία

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

Β. Σε ασθενείς με διαγνωσμένη ημικρανία και τρέχουσα συχνότητα 4-7 ημέρες με ημικρανία το μήνα (χαμηλής συχνότητας επεισοδιακή ημικρανία) και εφόσον ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι απαιτείται προφυλακτική θεραπεία, έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το μόριο ή τον υποδοχέα του CGRP μπορεί να γίνει όταν ο ασθενής έχει τουλάχιστον μέτρια αναπηρία από τις ημικρανίες του. 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 [20]. Μέτρια αναπηρία είναι αυτή που καταγράφεται με βαθμολογία στην κλίμακα MIDAS >11 ή στην κλίμακα HIT-6 >50.

Η έναρξη προφυλακτικής θεραπείας στους παραπάνω ασθενείς μπορεί γίνει είτε με τις εγκεκριμένες προληπτικές θεραπείες πρώτης γραμμής (τοπιραμάτη, προπρανολόλη, φλουναριζίνη), είτε με μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP, τα οποία στο κλινικό τους πρόγραμμα έχουν αποδείξει αποτελεσματικότητα τόσο σε ασθενείς με πολλαπλές αποτυχημένες θεραπείες, όσο και σε ασθενείς χωρίς εμπειρία προληπτικής αγωγής. Να σημειωθεί πως για γίνει αίτημα για έγκριση θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ, απαιτείται συχνότητα τουλάχιστον 8 ημερών με ημικρανία το μήνα, και ως εκ τούτου δεν είναι δυνατόν να γίνει δεκτό αίτημα για αυτή την κατηγορία ασθενών. Θα πρέπει να σημειωθεί πως στην κλινική πράξη, αν μια προηγούμενη από του στόματος προληπτική θεραπεία θεωρηθεί 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 έχει κάποια θετική επίδραση, μπορεί να συνεχιστεί παράλληλα με την έναρξη του μονοκλωνικού αντισώματος, και στη συνέχεια να αξιολογηθεί από τον θεράποντα η πιθανότητα συνέχισης ή διακοπής της από του στόματος λαμβανόμενης αγωγής.

Γ. Σε ασθενείς με διαγνωσμένη ημικρανία και τρέχουσα συχνότητα 8-14 ημέρες με ημικρανία το

μήνα (υψηλής συχνότητας επεισοδιακή ημικρανία) δεν απαιτείται η πιστοποίηση βαθμού αναπηρίας μέσω κλιμάκων, με δεδομένο πως με αυτή τη συχνότητα κρίσεων ημικρανίας η πλειονότητα των ασθενών θα παρουσιάζει τουλάχιστον μέτρια αναπηρία στις κλίμακες HIT-6 και MIDAS.

Η έναρξη προληπτικής θεραπείας στους παραπάνω ασθενείς μπορεί να γίνει είτε με τις εγκεκριμένες προληπτικές θεραπείες πρώτης γραμμής (τοπιραμάτη, προπρανολόλη, φλουναριζίνη), είτε με μονοκλωνικά αντισώματα κατά CGRP, τα οποία στο κλινικό τους πρόγραμμα έχουν αποδείξει αποτελεσματικότητα τόσο σε ασθενείς με πολλαπλές αποτυχημένες θεραπείες, όσο και σε ασθενείς χωρίς εμπειρία προληπτικής αγωγής. Να σημειωθεί πως σε περίπτωση αιτήματος για έγκριση θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ, απαιτείται η αποτυχία ή αντένδειξη στη χρήση όλων των εγκεκριμένων θεραπειών πρώτης γραμμής για αυτή την κατηγορία ασθενών και επισύναψη κλιμάκων, όπως η HIT-6 ή και η MIDAS. Θα πρέπει να σημειωθεί πως στην κλινική πράξη, αν μια προηγούμενη από του στόματος προληπτική θεραπεία θεωρηθεί 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 έχει κάποια θετική επίδραση, μπορεί να συνεχιστεί παράλληλα με την έναρξη του μονοκλωνικού αντισώματος, και στη συνέχεια να αξιολογηθεί από τον θεράποντα η πιθανότητα συνέχισης ή διακοπής της από του στόματος λαμβανόμενης αγωγής.

Δ. Σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία δεν απαιτείται χρήση κλιμάκων. Η έναρξη προληπτικής θεραπείας στους παραπάνω ασθενείς μπορεί να γίνει είτε με τις εγκεκριμένες προληπτικές θεραπείες πρώτης γραμμής (τοπιραμάτη, προπρανολόλη, φλουναριζίνη, να ληφθεί υπόψη όμως πως μόνο η τοπιραμάτη διαθέτει σημαντική βιβλιογραφική τεκμηρίωση για τη δράση της στη χρόνια ημικρανία), ή με βοτουλινική τοξίνη τύπου Α, ή με μονοκλωνικά αντισώματα κατά CGRP, τα οποία στο κλινικό τους πρόγραμμα έχουν αποδείξει αποτελεσματικότητα τόσο σε ασθενείς με πολλαπλές αποτυχημένες θεραπείες, όσο και σε ασθενείς χωρίς εμπειρία προληπτικής αγωγής, όπως άλληωστε και η βοτουλινική τοξίνη τύπου Α. Να σημειωθεί πως σε περίπτωση αιτήματος για έγκριση θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ για αυτή την κατηγορία ασθενών, απαιτείται η αποτυχία σε 3 κύκλους θεραπείας με βοτουλινική τοξίνη τύπου Α ή αντένδειξη στη χρήση της και επισύναψη κλιμάκων όπως η HIT-6 ή και η MIDAS. Επίσης, αν στην χρόνια ημικρανία ο ασθενής λαμβάνει από του στόματος προληπτική θεραπεία και θεωρείται πως έχει αποτύχει πλήρως, μπορεί να διακοπεί σταδιακά και παράλληλα να γίνει

έναρξη θεραπείας. Αν όμως η από του στόματος θεραπεία θεωρείται πως έχει κάποια θετική επίδραση, μπορεί να συνεχιστεί, να γίνει η έναρξη μονοκλωνικού αντισώματος, και στη συνέχεια να αξιολογηθεί από τον θεράποντα η πιθανότητα συνέχισης ή διακοπής της. Αντίστοιχη πρέπει να είναι και η προσέγγιση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη τύπου A. Επί πλήρους αποτυχίας (μετά από 3 εγχύσεις σύμφωνα με το πρωτόκολλο PREEMPT), η αγωγή με την βοτουλινική τοξίνη τύπου A διακόπτεται και γίνεται έναρξη με μονοκλωνικά αντισώματα. Επί μερικής αποτυχίας, θα μπορούσε να αξιολογηθεί η συνέχιση της θεραπείας με βοτουλινική τοξίνη τύπου A και η εκ παραλλήλου έναρξη αγωγής με μονοκλωνικά αντισώματα. Γενικότερα, το πιθανό όφελος της συγχωρήγησης στην χρόνια ημικρανία, θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη συνεργική δράση της βοτουλινικής τοξίνης τύπου A (που δρα στις εξωκράνιες αμύελλες C αισθητικές ίνες αναστέλλοντας την έκκριση και του CGRP) με τα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το ίδιο το CGRP ή τον υποδοχέα του. Ειδικά για την φρεμανεζουμάμπη έχει δείχθει ότι αποτρέπει την ενεργοποίηση των Aδ αισθητικών ιών, αλλά όχι των C ιών^[21]. Η άποψη της συγχωρήγησης υποστηρίζεται και βιβλιογραφικά^[22] και από το updated consensus της American Headache Society^[23], αλλά δεν είναι επί του παρόντος αποδεκτή από τον ΕΟΠΥΥ. Οι συ-

στάσεις του Κλάδου Κεφαλαλγίας περιλαμβάνονται συνοπτικά στον Πίνακα 3.

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

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα, σημαντικός αριθμός ασθενών που υποβάλλεται σε προφυλακτική θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα κατά της ημικρανίας, θα δει σημαντική βελτίωση από τον πρώτο μήνα θεραπείας. Ωστόσο, υπάρχουν ασθενείς που η αρχική τους ανταπόκριση γίνεται μετά τον 2ο ή και τον 3ο μήνα θεραπείας. Εφόσον κάποιος ασθενής ξεκινήσει προφυλακτική θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα, αξιολόγηση της πορείας του θα πρέπει να γίνει μετά την 3η μηνιαία χορήγηση (ή κατά τον τρίτο μήνα θεραπείας, αν η θεραπεία γίνεται με ανά τρίμηνο χορήγηση fremanezumab). Σε περιπτώσεις με βεβαρυμμένο ιστορικό και πολλαπλές αποτυχημένες προληπτικές αγωγές, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας με μονοκλωνικά αντισώματα προτείνεται να γίνει σε διάστημα 6 μηνών από την έναρξη.

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%, ενώ και το

Πίνακας 3. Συνοπτικές συστάσεις Κλάδου Κεφαλαλγίας ΕΝΕ για την έναρξη χρήση mAbs έναντι CGRP/ CGRP_r στην προληπτική θεραπεία της ημικρανίας.

Ημέρες με ημικρανία το μήνα	Σύσταση για χρήση, βάσει επίσημης ένδειξης και βιβλιογραφίας και εφόσον απαιτείται προληπτική θεραπεία στον ασθενή	Απαιτήσεις ΕΟΠΥΥ στο ΣΗΠ
1-3	Δεν προτείνεται	Δεν εγκρίνεται, καθώς απαιτούνται τουλάχιστον 8 ημέρες το μήνα
4-7*	Τα mAbs ανήκουν στις εγκεκριμένες επιλογές, όπως και η τοπιραμάτη, η φλουναριζίνη και η προπρανολόλη. Η σειρά χρήσης καθορίζεται από τον θεράποντα σε εξατομικευμένη βάση	Δεν εγκρίνεται, καθώς απαιτούνται τουλάχιστον 8 ημέρες το μήνα
8-14	Τα mAbs ανήκουν στις εγκεκριμένες επιλογές, όπως και η τοπιραμάτη, η φλουναριζίνη και η προπρανολόλη. Η σειρά χρήσης καθορίζεται από τον θεράποντα σε εξατομικευμένη βάση	Αποτυχία ή αντένδειξη όλων της εγκεκριμένων θεραπειών πρώτης γραμμής (τοπιραμάτη, προπρανολόλη, φλουναριζίνη)
Χρόνια Ημικρανία	Τα mAbs ανήκουν στις εγκεκριμένες επιλογές, όπως και η τοπιραμάτη** και η βοτουλινική τοξίνη τύπου A. Η σειρά χρήσης καθορίζεται από τον θεράποντα σε εξατομικευμένη βάση	Αποτυχία ή αντένδειξη όλων της εγκεκριμένων θεραπειών πρώτης γραμμής (τοπιραμάτη, προπρανολόλη, φλουναριζίνη) και αποτυχία τριών κύκλων βοτουλινικής τοξίνης τύπου A
ΣΗΠ: Σύστημα Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ * εφόσον συνυπάρχει τουλάχιστον μέτρια αναπηρία ** η προπρανολόλη και η φλουναριζίνη είναι επίσης εγκεκριμένες στη χρόνια ημικρανία, με χαμηλότερο επίπεδο τεκμηρίωσης της αποτελεσματικότητάς τους		

30% μείωση μπορεί να θεωρηθεί ως σημαντικό, ειδικά σε περιπτώσεις χρόνιας ημικρανίας. 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. Αυτή η απόφαση πρέπει πάντα να λαμβάνεται έχοντας υπόψη στοιχεία ασφάλειας, αποτελεσματικότητας, αλλά και την χρόνια και υποτροπιάζουσα φύση της νόσου. Τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν επιδείξει το εξαιρετικό προφίλ βραχυπρόθεσμης αποτελεσματικότητας ασφαλείας που έχουν στις σχετικά μικρές διπλά-τυφλές κλινικές μελέτες, με διάρκεια 3 ή 6 μηνών στην διπλά-τυφλή φάση και ως 2 ετών στην ανοικτή τους φάση [7-12]. Επιπροσθέτως, τα ως τώρα μακροχρόνια στοιχεία συνηγορούν για επιβεβαίωση αυτού του προφίλι, τόσο για την ασφάλεια, όσο και για την αποτελεσματικότητα. Για το erenumab, του οποίου το κλινικό πρόγραμμα προηγήθηκε χρονικά, υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία ανοικτής επέκτασης ως και πενταετούς χορήγησης [24], ενώ αντίστοιχα στοιχεία υπάρχουν από μικρότερης διάρκειας επεκτάσεις μελετών ή από μελέτες παρατήρησης και για τα άλλα μονοκλωνικά αντισώματα [25,26]. Επίσης, είναι δεδομένο πως η ημικρανία είναι μια χρόνια νόσος, η οποία μπορεί να παρουσιάζει διακυμάνσεις στην κλινική της πορεία και πως υπάρχουν περιπτώσεις που μακροχρόνια θεραπεία μπορεί να απαιτείται.

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 επιτυχημένης θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα, για την απόφαση της διακοπής της θεραπείας πρέπει να ληφθεί υπόψη το εξατομικευμένο 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 12 μήνες. Σε αρχική συχνότητα 8-14 ημέρες με ημικρανία το μήνα και σε χρόνια ημικρανία, αξιολόγηση ενδεχόμενης διακοπής της θεραπείας πρέπει να γίνει στους 18-24 μήνες. Ειδικά στην τελευταία περίπτωση, αυτής της χρόνιας ημικρανίας, μπορεί να υπάρξει ανάγκη μια πετυχημένη θεραπεία να διαρκέσει σαφώς περισσότερο Συνεπώς, ανάλογα με την αρχική κατάσταση, το ιστορικό αποτυχημένων προληπτικών θεραπειών και τον βαθμό ανταπόκρισης του ασθενούς, η συνέχιση της προφυλακτικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα θα πρέπει να εναπόκειται στην κρίση του θεράποντα ιατρού, καθώς με τον όρο αξιολόγηση της διακοπής

της θεραπείας δεν σηματοδοτείται η απόλυτη ανάγκη για δοκιμαστική διακοπή. Για να παραθέσουμε ένα παράδειγμα, το οποίο προφανώς δεν καλύπτει όλες τις περιπτώσεις: Σε ασθενή με υψηλής συχνότητας επεισοδιακή ημικρανία, αποτυχία σε 3 προληπτικές αγωγές πρώτης γραμμής και επιτυχή θεραπεία με μονοκλωνικό αντίσωμα για ένα έτος, όπου από τις 14 έχει πέσει στις 7 ημέρες με ημικρανία το μήνα, η συνέχιση της θεραπείας είναι πιο ορθολογική επιλογή από τη διακοπή της. Συνολικά, οι ομόφωνες θέσεις του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας καταγράφονται στον Πίνακα 4.

Συστάσεις σχετικά με την χρήση μικρών μορίων που ανταγωνίζονται τον CGRP για τη θεραπεία ημικρανικών κρίσεων ή την προληπτική θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας

Όσον αφορά καταρχάς τη χρήση του rimegepant, όταν και εφόσον αυτό είναι εμπορικά διαθέσιμο στην Ελλάδα (πρώτο τρίμηνο 2023), η χρήση του στη θεραπεία των κρίσεων ημικρανίας προτείνεται αρχικά να εξετάζεται σε ασθενείς που έχουν ανεπαρκή αποτελεσματικότητα, αντένδειξη στη χρήση ή μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες στις υπάρχουσες θεραπείες πρώτης γραμμής (αναλγητική, ΜΣΑΦ, τριπτάνες). Η χρήση του στην προληπτική θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας προτείνεται να εξετάζεται σε ασθενείς με ανεπαρκή αποτελεσματικότητα, αντένδειξη στη χρήση ή μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες στις υπάρχουσες θεραπείες, που περιλαμβάνουν τις κλασικές από του στόματος θεραπείες, αλλά και τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά CGRP/CGRP. Το αν και πότε το φάρμακο θα εισαχθεί στη θετική λίστα του ΕΟΠΥΥ είναι επί του παρόντος άγνωστο, ωστόσο με την εμπορική κυκλοφορία ενός φαρμάκου στη χώρα μας είναι εφικτή η κατάθεση αιτήματος στο ΣΗΠ, στην κατηγορία «φάρμακα εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων» αν αυτό απαιτείται, κατά την κρίση του θεράποντα.

Συστάσεις σχετικά με την έναρξη προφυλακτικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα στην αθροιστική κεφαλαλγία

Με βάση κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση CGRP μπορεί να πυροδοτήσει κρίση αθροιστικής κεφαλαλγίας στην συντριπτική πλειοψηφία ασθενών με αθροιστική κεφαλαλγία σε ενεργή φάση [27], σχεδιάσθηκαν κλινικές μελέτες με αντί-CGRP μονοκλωνικά αντισώματα ως προφυλακτική θεραπεία. Το galcanezumab δοκιμάστηκε από τους Goadsby et al [28] σε μια τυχαίοποιημένη συγκριτική με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 106 ασθενείς με επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία. Παρότι η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα λόγω χαμηλού ρυθμού ένταξης ασθενών, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην εβδομαδιαία συχνότητα των κρίσεων μετά τη χορήγηση μόνο μιας δόσης 300 mg galcanezumab (μείον 8,7 κρίσεις), συγκριτικά με το εικονικό φάρ-

Πίνακας 4. Συνοπτικές συστάσεις Κλάδου Κεφαλαλγίας ΕΝΕ για την αξιολόγηση θεραπείας με mAbs έναντι CGRP/CGRP α στην προληπτική θεραπεία της ημικρανίας και την αξιολόγηση διακοπής τέτοιας θεραπείας.

Ημέρες με ημικρανία το μήνα όταν έγινε η έναρξη της θεραπείας	Χρόνος αρχικής αξιολόγησης αποτελεσματικότητας	Κριτήρια αξιολόγησης αποτελεσματικότητας	Χρόνος δοκιμαστικής διακοπής και επαναξιολόγησης*
4-7	3-6 μήνες	Ημέρες με ημικρανία το μήνα: Μείωση >50% Κλίμακες Αρχικό σκορ MIDAS 11-20: μείωση >5 βαθμούς Αρχικό σκορ MIDAS >20: μείωση >30% HIT-6: μείωση > 5 βαθμούς	12 μήνες
8-14	3-6 μήνες	Ημέρες με ημικρανία το μήνα: Μείωση >50% Κλίμακες Αρχικό σκορ MIDAS 11-20: μείωση >5 βαθμούς Αρχικό σκορ MIDAS >20: μείωση >30% HIT-6: μείωση > 5 βαθμούς	12 -24 μήνες
Χρόνια Ημικρανία	3-6 μήνες	Ημέρες με ημικρανία το μήνα: Μείωση >30% Κλίμακες Αρχικό σκορ MIDAS 11-20: μείωση >5 βαθμούς Αρχικό σκορ MIDAS >20: μείωση >30% HIT-6: μείωση > 5 βαθμούς	12-24 μήνες

μακο (μείον 5,2 κρίσεις) για συνολικό διάστημα 3 εβδομάδων. Το galcanezumab είχε παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με το εικονικό φάρμακο, πέραν από το άλγος στην περιοχή της χορήγησης που αναφέρθηκε από 8% των ασθενών που έλαβαν galcanezumab. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων στηριζόμενος σε αυτήν την μελέτη, θεωρεί ότι δεν μπόρεσε να αποδειχθεί ξεκάθαρα ότι το galcanezumab μείωσε την συχνότητα των κρίσεων στην επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία και δεν πρόσθεσε την ένδειξη αυτή στην άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου στην ΕΕ [29].

Μια πρόσφατη πολυκεντρική διπλά τυφλή συγκριτική με εικονικό φάρμακο μελέτη από τους Dodick et al [30] σε 237 ασθενείς με χρόνια αθροιστική κεφαλαλγία δεν κατάφερε να επιτύχει τον πρωταρχικό της στόχο που καθορίστηκε ως η σημαντική μείωση της εβδομαδιαίας συχνότητας των κρίσεων σε ασθενείς που έλαβαν 300 mg galcanezumab συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Δυο πολυκεντρικές διπλά τυφλές συγκριτικές με εικονικό φάρμακο μελέτες με τη χρήση

fremanezumab, η μια σε χρόνια [31] και η άλλη σε επεισοδιακή [32] αθροιστική κεφαλαλγία τερματίστηκαν πρόωρα λόγω ματαιότητας (futility) ολοκλήρωσής τους, χωρίς να υπάρχουν συγκεκριμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της fremanezumab. Με βάση τα παραπάνω, τα υπάρχοντα στοιχεία συνηγορούν υπέρ μιας μάλλον μέτριας αποτελεσματικότητας των αντί-CGRP μονοκλωνικών αντισωμάτων ως προφυλακτική θεραπεία για την επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία, αλλά όχι για τη χρόνια μορφή της [33]. Παρόλο αυτά, η χορήγηση galcanezumab θα μπορούσε ίσως να δοκιμασθεί ως προφυλακτική αγωγή για την επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία, σε ανθεκτικές στη θεραπεία περιπτώσεις, μέσα από αίτημα στο ΣΗΠ ως θεραπεία εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων, μέχρι περισσότερα δεδομένα να είναι διαθέσιμα. Η προφυλακτική αγωγή για την επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία με eritinezumab αξιολογείται την παρούσα στιγμή στα πλαίσια μιας μεγάλης πολυκεντρικής διπλά τυφλής συγκριτικής με εικονικό φάρμακο μελέτης που διεξάγεται και στην Ελλάδα.

5. Σύνοψη και συμπεράσματα

Μια σειρά από καινοτόμες θεραπείες με στόχο το CGRP ή τον υποδοχέα του είναι διαθέσιμα στη χώρα μας ή επίκειται η έλευσή τους. Για κάποια από αυτά, υπάρχει η δυνατότητα συνταγογράφησης μέσω ΕΟΠΥΥ. Όπως σε κάθε νέα θεραπεία, η ενσωμάτωση στην κλινική πράξη είναι ουσιαστικής σημασίας για την παροχή της καλύτερης δυνατής φροντίδας σε όσους την χρειάζονται, λαμβάνοντας υπόψιν καταρχάς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της. Οι προαναφερθείσες συστάσεις εκφράζουν την εμπειρισταμένη άποψη του Κλήδου Κεφαλαηγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, μετά από αξιολόγηση των ως τώρα διαθέσιμων δεδομένων. Για τη δημιουργία τους, πέρα από τα δημοσιευμένα κλινικά δεδομένα για τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν ληφθεί υπόψιν και αντίστοιχες συστάσεις από τις ΗΠΑ και την ΕΕ [23,34-36], που δημιουργήθηκαν με αντίστοιχο τρόπο και αντίστοιχο σκεπτικό, προσαρμοσμένες στις συνθήκες της χώρας μας. Οι παρούσες συστάσεις θα πρέπει να επαναξιολογηθούν σε διάστημα όχι μεγαλύτερο από 3 έτη από την παρούσα αναθεώρηση τους.

Δήλωση συμφερόντων

MB: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες ή/και συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Abbvie/Allergan, ΦΑΡΜΑΣΕΡΦ- Lilly Lundbeck, Novartis και Teva. Ε.Δ: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες ή/και συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Abbvie/Allergan, Lundbeck, ΦΑΡΜΑΣΕΡΦ- Lilly, Novartis, Tikun, ELPEN και Teva. ΓΒ: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες ή/και συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Abbvie/Allergan, Lundbeck, Novartis και Teva. JR: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Abbvie/Allergan, Lundbeck, Novartis και Teva. AA: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες ή/και συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Abbvie/Allergan, Lundbeck, Novartis και Teva. Οι υπόλοιποι συγγραφείς δεν αναφέρουν κάποια σύγκρουση συμφερόντων.

Βιβλιογραφία

- [1] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aimovig>, accessed online on 02-10-2022
- [2] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality>, accessed online on 02-10-2022
- [3] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy>, accessed online on 02-10-2022
- [4] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyepti>, accessed online on 02-10-2022
- [5] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vydura>, accessed online on 11-10-2022
- [6] <https://news.abbvie.com/news/press-releases/abbvie-submits-marketing-authorization-application-to-ema-for-atogepant-for-preventive-treatment-migraine.htm>, accessed online on 11-02-2022
- [7] Βικελής Μ, Δερμιτζάκης Ε, Σπίγγος Κ και συν. Άρθρο Συναίνεσης: Η άποψη του Κλήδου Κεφαλαηγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας για την ενσωμάτωση των μονοκλωνικών αντισωμάτων για την προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας στην κλινική πράξη. *Νευρολογία* 2019, 28:4, 11-16.
- [8] Russell FA, King R, Smillie S.-J et al. Calcitonin gene-related peptide: Physiology and pathophysiology *Brain Physiol Rev* 2014;94: 1099–1142
- [9] Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(6):338-350.
- [10] Dodick DW, Ashina M, Brandes JL et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38:1026–1037
- [11] Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al. A. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2018; 377:2123–2132
- [12] Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319:1999–2008.
- [13] Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. 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.
- [14] Detke HC, Goadsby PJ, Wang S et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018;91(24):e2211-e2221.
- [15] Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD 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.
- [16] Croop R et al. *Lancet* 2019;394:737–745.
- [17] Croop R et al. *Lancet* 2021; 397:51–60.
- [18] Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ et al. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *N Engl J Med* 2021; 385:695–706.
- [19] Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M et al. Atogepant for the Preventive Treatment of Chronic Migraine: Results from the PROGRESS Phase 3 Trial. Presented at the American Headache Society (AHS) Virtual Meeting, June 9-12, 2022.
- [20] Oikonomidi T, Vikelis M et al. Reliability and Validity of the Greek Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire. *Pharmacoecon Open*. 2018 Mar;2(1):77-85.
- [21] Pellesi L, Do TP, Ashina H, Ashina M, Burstein R. Dual Therapy With Anti-CGRP Monoclonal Antibodies and Botulinum Toxin for Migraine Prevention: Is There a Rationale? *Headache*. 2020 Jun;60(6):1056-1065. doi: 10.1111/head.13843. Epub 2020 May 21. PMID: 32437038.
- [22] Scuteri D, Tonin P, Nicotera P et al. Pooled Analysis of Real-World Evidence Supports Anti-CGRP mAbs and OnabotulinumtoxinA Combined Trial in Chronic Migraine. *Toxins (Basel)*. 2022;1;14(8):529
- [23] Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021 Jul;61(7):1021-1039
- [24] Ashina M et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol* 2021 May;28(5):1716-1725.
- [25] Pozo- Rorich et al. Long-term treatment with galcanezumab in patients with chronic migraine: results from the open-label extension of the REGAIN study. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(5):731-742.
- [26] Blumenfeld A et al. Long-term reductions in disease impact in patients with chronic migraine following preventive treatment with eptinezumab. *BMC Neurol* 2022;8;22(1):251. doi: 10.1186/s12883-022-02774-3.
- [27] Vollesen ALH, Snoer A, Beske RP, et al. Effect of infusion of calcitonin gene-related peptide on cluster headache attacks: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75:1187-97.
- [28] Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, et al. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med*. 2019;381:132-41
- [29] https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/questions-answers-refusal-change-marketing-authorisation-emgality-galcanezumab_en.pdf, accessed online on 11-02-2022
- [30] Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: Results from 3-month double-blind treatment. *Cephalalgia*. 2020;40:935-48
- [31] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02964338>
- [32] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02945046>
- [33] Argyriou AA, Vikelis M, Mantovani et al. Recently available and emerging therapeutic strategies for the acute and prophylactic management of cluster headache: a systematic review and expert opinion. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(2):235-248.
- [34] American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2019;59(1):1-18.
- [35] 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.
- [36] Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain*. 2022;11;23(1)