

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 29 cod (N02CD): MIGRENA: GALCANEZUMABUM^{**Ω}, FREMANEZUMABUM^{**Ω}, EPTINEZUMABUM^{**Ω}, RIMEGEPANT^{**Ω}

I. Definiția afecțiunii

Migrena este una dintre cele mai dizabilitante boli neurologice la nivel mondial. Migrena se manifestă clinic ca atacuri recurente de cefalee cu o localizare hemicraniană, asociată cu semne vegetative ce afectează calitatea vieții pacienților. Migrena poate avea 2 forme: migrena episodică și migrena cronică.

Migrena episodică (ME) este definită ca o afecțiune neurologică primară caracterizată prin **cefalee recurentă de tip migrenos**, cu o frecvență de **mai puțin de 15 zile cu cefalee pe lună**. **Migrena cronică (MC)** este definită ca prezența cefaleei, cu o frecvență de **≥15 zile pe lună**, pe o perioadă de **minimum 3 luni consecutive**, dintre care **cel puțin 8 zile/lună** îndeplinesc criteriile de **cefalee migrenoasă** sau răspund la tratament specific antimigrenos, la un pacient cu antecedente de migrenă.

La aproximativ o treime dintre persoanele cu migrenă, cefaleea este uneori sau întotdeauna precedată sau însoțită de tulburări neurologice tranzitorii, denumite aură migrenoasă (migrenă cu aură). Mai mult, o minoritate dintre cei afectați dezvoltă migrenă cronică, în care atacurile devin foarte frecvente.

II. Indicația (face obiectul unor contracte cost volum pentru toate cele 4 medicamente): Profilaxia migrenei la adulții care au cel puțin 4 zile de migrenă pe lună.

III. Criterii de includere a pacienților în tratament

Pacienți adulți care au cel puțin 4 zile de migrenă pe lună.

Conform recomandărilor European Headache Federation Guidelines 2022: la pacienții cu migrenă, care au indicație de medicație de prevenție (cel puțin 4 zile de migrenă/lună), se recomandă utilizarea anticorpilor anti – CGRP (Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab) sau a antagoniștilor receptorului CGRP (Rimegepant) ca medicație de primă intenție sau în cazul unui răspuns insuficient la alte medicamente utilizate pentru tratamentul de prevenție al migrenei.

IV. Doze și mod de administrare

Medicul curant poate alege ca soluție terapeutică, în funcție de particularitățile cazului, fără a se acorda preferință sau prioritate unui produs, terapia cu oricare dintre următorii listați în ordine alfabetică: Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab, Rimegepant. Schemele terapeutice sunt următoarele:

EPTINEZUMAB: Doza recomandată: 100 sau 300 mg intravenos trimestrial.

Doza recomandată este de 100 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă, la interval de 12 săptămâni. Unii pacienți pot beneficia de o doză de 300 mg administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de 12 săptămâni. Necesitatea creșterii dozei trebuie evaluată în decurs de 12 săptămâni după inițierea tratamentului. La schimbarea dozei, prima doză a noii scheme trebuie administrată la următoarea dată programată pentru administrarea dozei.

FREMANEZUMAB: Doza recomandată este de 225 mg fremanezumab, administrată injectabil, subcutanat, o dată pe lună sau 675 mg fremanezumab administrat injectabil, subcutanat, o dată la 3 luni. Fremanezumab trebuie administrat injectabil subcutanat la nivelul abdomenului, coapselor,

regiunii dorsale superioare a brațului sau în zona gluteală. După instruire, pacienții își pot administra singuri fremanezumab.

Dacă o injecție cu fremanezumab este omisă la data planificată, administrarea trebuie reluată cât mai curând posibil, cu doza și schema de administrare indicate. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa o doză omisă.

După instruire, pacienții își pot administra singuri fremanezumab, dacă un profesionist din domeniul sănătății consideră că acest lucru este adecvat.

GALCANEZUMAB: Doza recomandată este de 120 mg galcanezumab, administrată injectabil, subcutanat, o dată pe lună, cu o doză de încărcare de 240 mg ca doză inițială.

Galcanezumab trebuie administrat injectabil subcutanat la nivelul abdomenului, coapselor, regiunii dorsale superioare a brațului sau în zona gluteală. După instruire, pacienții își pot administra singuri galcanezumab, dacă un profesionist din domeniul sănătății consideră că acest lucru este adecvat.

Dacă o injecție cu galcanezumab este omisă la data planificată, administrarea trebuie reluată cât mai curând posibil, cu doza și schema de administrare indicate. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa o singură doză omisă.

RIMEGEPANT: Doza recomandată este de 75 mg rimegepant o dată la două zile, administrată oral. Liofilizatul oral trebuie pus pe limbă sau sub limbă. Acesta se va dezintegra și poate fi administrat cu sau fără alimente sau lichide.

V. Criterii de excludere a pacienților din tratament

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Lipsa răspunsului la tratament.

VI. Evaluarea răspunsului la tratament

Răspunsul la tratamentul preventiv trebuie evaluat după minim 3 luni pentru medicația orală administrată în doză terapeutică (Rimegepant), după minim 3 luni pentru medicația injectabilă administrată lunar (Galcanezumab, Fremanezumab) și după minim 6 luni pentru medicația injectabilă administrată trimestrial (Eptinezumab, Fremanezumab). Decizia de a continua tratamentul trebuie luată individual, în funcție de starea fiecărui pacient. Ulterior, se recomandă evaluarea cu regularitate a necesității de a continua tratamentul.

Criterii pentru întreruperea tratamentului

Ghidul IHS 2024 recomandă menținerea terapiei de prevenție a migrenei cel puțin 6 luni pentru medicamentele cu administrare orală (Rimegepant) și cel puțin 12 luni pentru cele cu administrare injectabilă (Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab). După aceste intervale de timp, se va avea în vedere oprirea terapiei de prevenție dacă numărul de zile de migrenă/lună scade < 4 pentru o perioadă de 3 luni consecutive sau dacă pacientul afirmă o reducere semnificativă și suficientă a dizabilității asociate bolii. Reinițierea tratamentului de prevenție a migrenei, dacă este cazul, după o perioadă de întrerupere, se face după cel puțin 1 lună de pauză.

VII. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice

Dacă medicul curant consideră necesar, tratamentul trebuie continuat atât timp cât este nevoie, fără întrerupere.

Schimbarea terapeutică a unui anticorp monoclonal cu un alt anticorp monoclonal, a unui anticorp monoclonal cu Rimegepant, sau a Rimegepant cu un anticorp monoclonal, poate fi efectuată în următoarele situații:

- a) Lipsă de răspuns la tratament după 3 luni de tratament pentru medicația orală (Rimegepant) și 6 luni de tratament pentru medicația injectabilă (Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab), definită prin reducerea $< 50\%$ a numărului de zile cu migrenă sau cefalee moderat-severă/lună pentru migrena episodică și reducerea $< 30\%$ a numărului de zile cu migrenă sau cefalee moderat - severă/lună pentru migrena cronică
- b) Intoleranță sau reacții adverse
- c) Contraindicații survenite pe parcursul tratamentului (ex: necesitatea administrării concomitente a unor medicamente ce interacționează semnificativ cu medicamentul utilizat, etc.)

Prescriptori: tratamentul se inițiază și se continuă de medici din specialitatea neurologie