

CONSENSUS ARTICLE: UPDATED RECOMMENDATIONS 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 PREVENTIVE TREATMENT OF EPISODIC OR CHRONIC MIGRAINE AND CLUSTER HEADACHE IN CLINICAL PRACTICE, 2026

Michail Vikelis^{1*}, Dimitrios Rikos², Andreas A. Argyriou³, Theodoros Karapanagiotidis⁴, Maria Chondrogianni⁵, Panagiotis Soldatos⁶, Penelope Papachristou⁷, Andreas Galanopoulos⁸, Evgenia Avdelidi⁹, Nikos Dimisianos¹⁰, Christos Tsironis¹¹, Konstantinos Notas¹², Maria Koutsokera¹³, Aikaterini Foskas⁵, Panagiotis D. Mitsias¹⁴, Georgios Tsvigoulis⁵, Jobst Rudolf¹⁵, Emmanouil Dermizakis¹⁶ on behalf of the Headache Section of the Hellenic Neurological Society

¹Glyfada Headache Clinic, Glyfada, Greece

²404 Military Hospital, Larissa, Greece

³Special Headache Clinic, Neurology Department, General Hospital of Patras "Agios Andreas", Patras, Greece

⁴2nd Neurology Department, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece

⁵2nd Neurology Department, National and Kapodistrian University of Athens, "Attikon" University Hospital, Athens, Greece

⁶Kalamata, Greece

⁷Agrinio, Greece

⁸Pallini, Attica, Greece

⁹Hippokration General Hospital of Thessaloniki, Greece

¹⁰Corfu, Greece

¹¹Neurology Department, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

¹²"Agios Loukas" Clinic, Thessaloniki, Greece

¹³Headache Clinic, Thriassio General Hospital, Elefsina, Greece

¹⁴Neurology Department, University General Hospital of Heraklion, School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece

¹⁵Neurology Department, Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece

¹⁶General Clinic, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and its receptor (CGRP_r) are the targets of a new class of molecules for the treatment of migraine and cluster headache. Four monoclonal antibodies (mAbs) targeting CGRP/CGRP_r (fremanezumab, eptinezumab, galcanezumab, erenumab) have been approved for the prophylactic treatment of migraine in the European Union, and thus in Greece as well, and are commercially available in our country. Under certain conditions, they may be reimbursed by the public insurance agency. They share the same indication, namely the prophylactic treatment of migraine in patients with four or more migraine days per month. Furthermore, another small molecule targeting CGRP_r (rimegepant) is indicated for both the prophylactic and acute treatment of episodic migraine, while another one (atogepant) is indicated solely for the prophylaxis of migraine. Both molecules are approved in the EU and are commercially available in our country. Atogepant is available for reimbursement, whereas rimegepant is expected to become available. The Headache Sector of the Hellenic Neurological Society, following its previous articles in 2019 and 2023 and in order to facilitate the implementation and use of these drugs in clinical practice, has decided to create this updated consensus article. In this paper, the authors have independently evaluated data from approval and post-approval studies, guidelines from international societies, and the clinical reality in Greece. In the first section of this article, available clinical data on anti-CGRP/r mAbs and small molecules are presented. In the second section, based on clinical criteria, consensus recommendations regarding the initiation, evaluation, and discontinuation of these treatments are provided. These recommendations should be updated no later than three years from now.

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

ΑΡΘΡΟ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ: ΕΝΗΜΕΡΩΜΕΝΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΛΑΔΟΥ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΤΟΥ CGRP ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ, 2026

Μιχαήλ Βικελής¹, Δημήτριος Ρίκος², Ανδρέας Α. Αργυρίου³, Θεόδωρος Καραπαναγιωτίδης⁴, Μαρία Χονδρογιάννη⁵, Παναγιώτης Σολδάτος⁶, Πηνελόπη Παπαχρήστου⁷, Ανδρέας Γαλανόπουλος⁸, Ευγενία Αβδελίδη⁹, Νικόλαος Δημησιάνος¹⁰, Χρήστος Τσιρώνης¹¹, Κωνσταντίνος Νώτας¹², Μαρία Κουτσόκερα¹³, Αικατερίνη Φόσκα⁵, Παναγιώτης Δ. Μήτσιος¹⁴, Γεώργιος Τσιβγούλης⁵, Jobst Rudolf¹⁵, Εμμανουήλ Δερμιτζάκης¹⁶, εκ μέρους του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας

¹Ιατρείο Κεφαλαλγίας Γλυφάδας

²404 Στρατιωτικό Νοσοκομείο, Λάρισα

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

⁴Β' Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

⁵Β' Νευρολογική Κλινική Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα

⁶Καλαμάτα

⁷Αγρίνιο

⁸Παλλήνη, Αττική

⁹ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

¹⁰Κέρκυρα

¹¹Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

¹²Κλινική «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη

¹³Ιατρείο Κεφαλαλγίας, ΓΝ «Θριάσιο», Ελευσίνα

¹⁴Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Κρήτη ¹⁵Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

¹⁶Γενική Κλινική, Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το νευροπεπτίδιο CGRP (calcitonine gene -related peptide, CGRP) και ο υποδοχέας του (CGRP_r) αποτελούν τα τελευταία χρόνια το στόχο μιας σειράς θεραπειών για την ημικρανία και την αθροιστική κεφαλαλγία. Τέσσερα μονοκλωνικά αντισώματα με στόχο το CGRP/CGRP_r (Fremanezumab, Eptinezumab, Galganezumab, Erenumab) έχουν λάβει έγκριση για χρήση στην προληπτική θεραπεία της ημικρανίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση και, ως εκ τούτου και στην Ελλάδα και είναι εμπορικά διαθέσιμα στη χώρα μας, αποζημιούμενα υπό προϋποθέσεις από τον ΕΟΠΥΥ. Η ένδειξη τους είναι κοινή και 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 (Rimegepant) έχει λάβει ένδειξη τόσο στην προληπτική θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας, όσο και στην θεραπεία της ημικρανικής κρίσης, ενώ ένα άλλο μικρό μόριο με στόχο τον υποδοχέα του CGRP (atogepant) έχει ένδειξη στην προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας. Και τα δύο μόρια αυτά είναι εγκεκριμένα στην Ευρωπαϊκή Ένωση, κυκλοφορούν εμπορικά και στην χώρα μας. το atogepant περιλαμβάνεται στη θετική λίστα του ΕΟΠΥΥ ενώ για το rimegepant αναμένεται η ενσωμάτωση του στη θετική λίστα. Ο Κλάδος Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, σε συνέχεια προηγούμενων σχετικών άρθρων το 2019 και το 2023 και προκειμένου να διευκολύνει περαιτέρω την ομαλή ενσωμάτωση και χρήση 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 κλινικής πραγματικότητας 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- Κλειδιά: ημικρανία, προφυλακτική θεραπεία, θεραπεία ημικρανικής κρίσης, CGRP, υποδοχέας CGRP μονοκλωνικά αντισώματα, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab, rimegepant, atogepant

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τέσσερα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του νευροπεπτιδίου CGRP (fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab) ή του υποδοχέα του (erenumab) έχουν λάβει έγκριση για χρήση στην προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση.^[1-4] και κυκλοφορούν εμπορικά στη χώρα μας. Η ένδειξη τους αφορά σε ασθενείς με 4 ή περισσότερες ημέρες με ημικρανία το μήνα. Από το 2021 και ως το 2024, διαδοχικά, όλα τα αντισώματα αυτά εντάχθηκαν στη θετική λίστα του Εθνικού Οργανισμού Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ) και μπορούν να συνταγογραφηθούν, με 100% αποζημίωση, μέσω ΕΟΠΥΥ. Για να γίνει αυτό απαιτείται έγκριση σε αίτημα του θεράποντος νευρολόγου μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης (ΣΗΠ). Τα διαθέσιμα φάρμακα με δράση στο μονοπάτι του CGRP, δεν εξαντλούνται με τα μονοκλωνικά αντισώματα, καθώς μικρά μόρια που αποκλείουν τον υποδοχέα του CGRP (Gepants) στοχεύουν στο ίδιο μονοπάτι, αλλά με διαφορετικό τρόπο. Συγκεκριμένα, ένα μικρό μόριο με το όνομα rimegepant έχει λάβει στην Ευρωπαϊκή Ένωση ένδειξη για χρήση, τόσο στην προληπτική θεραπεία της επεισοδιακής ημικρανίας, όσο και στην θεραπεία της ημικρανίας κρίσης.^[5] Ένα δεύτερο μόριο αυτής της κατηγορίας, το atogepant, έχει εγκριθεί για την προληπτική θεραπεία της ημικρανίας, με την ίδια ακριβώς ένδειξη που έχουν και τα μονοκλωνικά αντισώματα.^[6] Τόσο τα μονοκλωνικά αντισώματα, όσο και τα μικρά μόρια κατά του CGRP/CGRP_r συγκαταλέγονται στις θεραπείες υψηλού κόστους.

Ο Κλάδος Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, προκειμένου να διευκολύνει την χρήση και την περαιτέρω ομαλή ενσωμάτωση των φαρμάκων αυτών στην κλινική πρακτική των Ελλήνων νευρολόγων, αλλά και τις αρχές στις οποίες αποφάσεις τους, και αξιολογώντας τα μέχρι τώρα επιστημονικά δεδομένα, αποφάσισε να αναθεωρήσει το κείμενο κλινικής καθοδήγησης που είχε δημοσιευτεί το 2023,^[7] το οποίο αποτελούσε επίσης ενημέρωση αρχικού κειμένου που είχε δημοσιευτεί τον Οκτώβριο του 2019.^[8] 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 για τα 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.

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ

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 τη δράση 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.^[9]

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 (AimovigTM), το fremanezumab (AjovyTM), το galcanezumab (EmgalityTM) και το eptinezumab (VyeptiTM).^[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 χορηγούνται υποδορίως μια φορά τον μήνα (ή και μια φορά το τρίμηνο τα 625 mg του fremanezumab)^[10,11] ενώ το ένα (eptinezumab) χορηγείται ενδοφλέβια, μια φορά κάθε 12 εβδομάδες. Συνοπτικά, τα βασικά χαρακτηριστικά των τεσσάρων εγκεκριμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων περιγράφονται στον **Πίνακα 1**.

Οι κυριότερες κλινικές μελέτες φάσης III, που τεκμηρίωσαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια και οδήγησαν σε έγκριση και χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το κάθε mAb είναι οι εξής (σε όλα τα αποτελέσματα υπήρχε διαφορά σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης):

Η μελέτη ARISE,^[12] 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^[13] 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^[14] 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

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

Εμπορική ονομασία	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 IgG2	Humanized IgG2	Humanized IgG4	Humanized IgG1
Στόχος	CGRP Receptor	CGRP	CGRP	CGRP
Χορήγηση	SC	SC	SC	IV
Δοσολογικό σχήμα	70 ή 140mg SC ανά 28 ημέρες	225mg SC ανά μήνα ή 3 x 225mg SC ανά 3 μήνες	120mg SC ανά μήνα (240mg αρχική δόση)	100 ή 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
Ημερομηνία κυκλοφορίας Ελλάδα	Από 2/2019	Από 7/2020	Από 6/2021	Από 7/2024
Θετική λίστα ΕΟΠΥΥ	Από 2/2022	Από 7/2021	Από 10/2022	Από 8/2024

εβδομάδες.

Η μελέτη EVOLVE-2^[15] 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,^[16] σε ασθενείς με 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 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.^[17]

Στις κλινικές μελέτες των mAbs, οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) ήταν ως επί το πλείστο 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, ενώ υπήρχαν παρόμοια ποσοστά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα >2% ήταν ρινορροίες 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 ριζικά 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 δε θεωρείται αναγκαίο στην κλινική πράξη η αναζήτηση τους.^[12-17]

Οι μετεγκριτικές μελέτες, καθώς και οι μελέτες πραγματικού κόσμου, όχι απλώς επιβεβαίωσαν τα δεδομένα των εγκριτικών μελετών σε θέματα ασφαλείας, αλλά παρείχαν μια εικόνα για την αποτελεσματικότητα πολύ πιο εντυπωσιακή, καθώς η καταγραφή ποσοστών μείωσης της συχνότητας της ημικρανίας από 50-70% είναι κοινός τόπος, ενώ ακόμη υψηλότερα ποσοστά (80-100% ύφεση) παρατηρούνται συχνά. Αυτοί, οι εντυπωσιακοί ομοιογενείς αριθμοί, επιβεβαιώνονται από την συνήθη εμπειρία στην κλινική πράξη των περισσότερων νευρολόγων που χρησιμοποιούν αυτές τις θεραπείες. Οι μελέτες σε συνθήκες πραγματικής ζωής διεθνώς αλλά και σε Ελληνικό πληθυσμό, εμφάνισαν ικανοποιητικά αποτελέσματα ανταπόκρισης. Οι πληθυσμοί αυτοί περιελάμβαναν ασθενείς με επεισοδιακή ή χρόνια ημικρανία,^[18] αποτυχία σε πολλαπλές προληπτικές αγωγές ή παρουσία επιπλέον συννοσηροτήτων όπως αγχώδη και/ή μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.^[19]

Εκτός από τη συχνότητα των ημερών με ημικρανία ανά μήνα, σημαντική βελτίωση φάνηκε να υπάρχει σε κλίμακες βαρύτητας της προκαλούμενης αναπηρίας καθώς και σε κλίμακες αξιολόγησης της ποιότητας ζωής των ασθενών. Επιπλέον οι μελέτες πραγματικού κόσμου δεν ανέδειξαν κάποια νέα ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια χρήσης των mAbs και η συντριπτική πλειοψηφία αυτών ήταν ήπιες και εύκολα αντιμετωπίσιμες ακόμη και σε ασθενείς με παθήσεις που είχαν αποκλειστεί από τις κλινικές μελέτες.^[20]

ΜΙΚΡΑ ΜΟΡΙΑ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΟ CGRP ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ Η ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΚΡΙΣΕΩΝ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ

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 Vydura™. Αν και κυκλοφόρησε εμπορικά στην Ελλάδα τον Ιανουάριο του 2023, αναμένεται η εισαγωγή του στη θετική λίστα του ΕΟΠΥΥ και η δυνατότητα συνταγογράφησης του. Η μελέτη 301^[21] 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^[22] 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.

Όπως και με τα μονοκλωνικά αντισώματα, έτσι και με τα gepants, τα στοιχεία από μελέτες πραγματικού κόσμου δείχνουν σαφώς καλύτερα αποτελέσματα από τις εγκριτικές μελέτες. Στη μοναδική, ως τώρα, δημοσίευση από την Ελλάδα,^[23] συνολικά 54 ασθενείς (32 με επεισοδιακή και 22 με χρόνια ημικρανία) έλαβαν rimegepant 75 mg τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια μιας μόνο κρίσης ημικρανίας (συνολικά, 140 δόσεις). Η πλήρης απαλλογή από τον πόνο στις 2 ώρες επιτεύχθηκε σε 45/140 (32,1%) των δόσεων.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της πρώτης δόσης rimegepant (n = 54), παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις στην ένταση του πονοκεφάλου μεταξύ των μέσων βαθμολογιών VAS πριν και 2 ώρες μετά τη θεραπεία ($-4,8 \pm 2,8$ μέσος όρος, $p < 0,001$). Ομοίως,

οι ίδιες μέσες μειώσεις στις μέσες βαθμολογίες VAS παρατηρήθηκαν όταν αναλύθηκε η απόκριση 2 ωρών και στις 140 δόσεις ($-5 \pm 2,8$, $p < 0,001$). Η απαλλογή από MBS (Most Bothersome Symptom, Πιο Ενοχλητικό Σύμπτωμα, το οποίο μπορεί να διαφέρει σε κάθε ασθενή, αλλά συνήθως είναι η φωτοφοβία ή η ναυτία) στις 2 ώρες μετά τη δόση επιτεύχθηκε για φωτοφοβία στο 43%, για φωνοφοβία στο 53% και για ναυτία στο 57%. Η δυνατότητα πλήρους επιστροφής στις καθημερινές δραστηριότητες 2 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης επιτεύχθηκε σε 83/140 περιπτώσεις (59%). Καταγράφηκαν μόνο ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες σε 24/140 δόσεις.

Το atogepant είναι ένα μικρό μόριο με στόχο τον υποδοχέα του CGRP και είναι εγκεκριμένο στην Ευρωπαϊκή Ένωση για χρήση στην προληπτική θεραπεία της επεισοδιακής και χρόνιας ημικρανίας. Κυκλοφορεί στην Ελλάδα με το εμπορικό όνομα Aquipta™. Η μελέτη ADVANCE^[24] σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία έδειξε μείωση κατά 3,7 και 4,2 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα για τις δόσεις 10 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^[25] σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία οι ημέρες μείωσης της ημικρανίας ήταν 6,9 για τα 60 mg atogepant ημερησίως. 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.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ GERANTS, ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΟ CGRP/CGRP-R ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Όλα τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά CGRP/CGRP-R, με εμπορική ονομασία Aimovig™, Ajovy™, Emgality™ και Vyepti™ βρίσκονται στη θετική λίστα του ΕΟΠΥΥ, και έτσι συνταγογραφούνται και αποζημιώνονται από τον ΕΟΠΥΥ, όταν πληρούνται συγκεκριμένες προϋποθέσεις, μετά από έγκριση μέσω της διαδικασίας του ΣΗΠ. Όσον αφορά στα gepants Vydura™ και Aquipta™, αναμένεται επί του παρόντος (Φεβρουάριος 2026) να εισαχθεί το Vydura™ στη θετική λίστα του ΕΟΠΥΥ ενώ το Aquipta™ περιλαμβάνεται στη θετική λίστα. Η ένδειξη με την οποία τα μονοκλωνικά αντισώματα Aimovig™, Ajovy™, Emgality™ και Vyepti™ και το gepant Aquipta™ κυκλοφορούν στην Ευρωπαϊκή Ένωση, αναφέρει πως μπορούν να χορηγηθούν για την πρόληψη της ημικρανίας σε ασθενείς με τουλάχιστον 4 μέρες με ημικρανία το μήνα,^[1-4,6] ενώ του Vydura™ αναφέρει πως μπορεί να χορηγηθεί για την πρόληψη της επεισοδιακής ημικρανίας σε ασθενείς με τουλάχιστον 4 μέρες με ημι-

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

Εμπορική ονομασία	Vydura™	Aquipta™
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	60 mg μία φορά την ημέρα (σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή του OATP, 10 mg μία φορά την ημέρα)
Ένδειξη	Ενδείκνυται για χρήση: • 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.	Ενδείκνυται για την προφύλαξη από την ημικρανία σε ενήλικες που έχουν τουλάχιστον 4 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα
Ημερομηνία κυκλοφορίας στην Ελλάδα	01/2023	11/2025
Θετική λίστα ΕΟΠΥΥ	Όχι	2/2026

κρανία το μήνα, δηλαδή σε ασθενείς με 4-14 ημέρες το μήνα.^[5] 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 θεραπειών με μονοκλωνικά αντισώματα κατά CGRP/ CGRP_r ή gepants 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 τηρείται για τουλάχιστον 3 μήνες προ της έναρξης θεραπείας, και αφού γίνει η βέλτιστη προσπάθεια για την αντιμετώπιση των κρίσεων με την καλύτερη δυνατή 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:

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ Η GERANTS ΣΤΗΝ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ

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

B. Σε ασθενείς με 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 μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει το μόριο ή τον υποδοχέα του CGRP ή gepant προτείνεται 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.^[26] 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 να γίνει, σύμφωνα με την επιλογή του θεράποντα και μετά από συζήτηση και ενημέρωση του ασθενούς, είτε με τις διαθέσιμες εγκεκριμένες προληπτικές θεραπείες παλαιότερης γενιάς (τοπιραμάρτη, προπρανολόλη), είτε με μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του CGRP/CGRP_r, είτε με gepant, καθώς και τα

μονοκλωνικά αντισώματα και τα gepants στο κλινικό τους πρόγραμμα έχουν αποδείξει αποτελεσματικότητα τόσο σε ασθενείς με πολυληπλές αποτυχημένες θεραπείες, όσο και σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη προληπτική αγωγή.

Σε περίπτωση που ο ασθενής ήδη λαμβάνει μια προληπτική αγωγή, αν θεωρηθεί πως έχει αποτύχει πλήρως, μπορεί να διακοπεί σταδιακά και παράλληλα, εφόσον πληρούνται τα προτεινόμενα κριτήρια, να γίνει έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικό αντίσωμα ή gepant. Αν όμως η από του στόματος θεραπεία θεωρείται πως έχει κάποια θετική επίδραση, μπορεί να συνεχιστεί παράλληλα με την έναρξη του μονοκλωνικού αντισώματος ή του gepant, και στη συνέχεια να αξιολογηθεί από τον θεράποντα η πιθανότητα συνέχισης ή διακοπής της από του στόματος λαμβανόμενης αγωγής.

Να σημειωθεί πως για γίνει αίτημα για έγκριση θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα ή με atogepant μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ, απαιτείται συχνότητα τουλάχιστον 8 ημερών με ημικρανία το μήνα, και ως εκ τούτου, επί του παρόντος δεν είναι δυνατόν να γίνει δεκτό αίτημα για αυτή την κατηγορία ασθενών, ενώ το rimegepant δεν έχει επί του παρόντος εισαχθεί στη θετική λίστα.

Γ. Σε ασθενείς με 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 πιθανότητα 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 διαθέσιμες εγκεκριμένες προληπτικές θεραπείες παλαιότερης γενιάς (τοπιραμάτη, προπρανολόλη), είτε με μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του CGRP/CGRP_r, είτε με gepant, καθώς και τα μονοκλωνικά αντισώματα και τα gepants στο κλινικό τους πρόγραμμα έχουν αποδείξει αποτελεσματικότητα τόσο σε ασθενείς με πολυληπλές αποτυχημένες θεραπείες, όσο και σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη προληπτική αγωγή.

Σε περίπτωση που ο ασθενής ήδη λαμβάνει μια προληπτική αγωγή, αν θεωρηθεί πως έχει αποτύχει πλήρως, μπορεί να διακοπεί σταδιακά και παράλληλα, εφόσον πληρούνται τα προτεινόμενα κριτήρια, να γίνει έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικό αντίσωμα ή gepant. Αν όμως η από του στόματος θεραπεία θεωρείται πως έχει κάποια θετική επίδραση, μπορεί να συνεχιστεί παράλληλα με την έναρξη του μονοκλωνικού αντισώματος ή του gepant, και στη συνέχεια να αξιολογηθεί από τον θεράποντα η πιθανότητα συνέχισης ή διακοπής της από του στόματος λαμβανόμενης αγωγής.

Να σημειωθεί πως σε αυτή την κατηγορία ασθενών, σε περίπτωση αιτήματος για έγκριση θεραπείας

με μονοκλωνικό αντίσωμα ή atogepant μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ, απαιτείται η αποτυχία ή αντένδειξη στη χρήση όλων των διαθέσιμων εγκεκριμένων θεραπειών παλαιότερης γενιάς (τοπιραμάτη, προπρανολόλη) και επισύναψη ημερολογίου ή κλιμάκων που να πιστοποιούν την αναπηρία, όπως η HIT-6 ή και η MIDAS. Επίσης, το rimegepant δεν έχει επί του παρόντος εισαχθεί στη θετική λίστα και έτσι δεν είναι δυνατόν να γίνει αίτημα για έγκριση θεραπείας μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ, παρά μόνο στην κατηγορία «Φάρμακα εκτός Θετικού Καταλόγου».

Δ. Σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία δεν απαιτείται χρήση κλιμάκων. Η έναρξη προληπτικής θεραπείας στους παραπάνω ασθενείς μπορεί να γίνει είτε με τις διαθέσιμες εγκεκριμένες προληπτικές θεραπείες παλαιότερης γενιάς (τοπιραμάτη, προπρανολόλη), να ληφθεί υπόψη όμως πως μόνο η τοπιραμάτη διαθέτει σημαντική βιβλιογραφική τεκμηρίωση για τη δράση της στη χρόνια ημικρανία), ή με βοτουλινική τοξίνη τύπου A, ή με μονοκλωνικό αντίσωμα κατά CGRP, ή με gepant (μόνο το atogepant έχει ένδειξη σε αυτή την ομάδα ασθενών). Τόσο τα μονοκλωνικά αντισώματα, όσο και το atogepant, στο κλινικό τους πρόγραμμα έχουν αποδείξει αποτελεσματικότητα τόσο σε ασθενείς με πολυληπλές αποτυχημένες θεραπείες, όσο και σε ασθενείς χωρίς εμπειρία προληπτικής αγωγής, όπως άλλωστε και η βοτουλινική τοξίνη τύπου A.

Ε. Σε ασθενείς με ημικρανία με περισσότερες από 4 ημέρες ανά μήνα που φέρουν συνυπάρχουσα ψυχιατρική συννοσηρότητα (μείζονα κατάθλιψη ή/και αγχώδη διαταραχή) προτείνεται η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του CGRP/CGRP_r τα οποία έχουν ισχυρές ενδείξεις ότι μειώνουν την συχνότητα των κρίσεων ημικρανίας αλλά και τη βαρύτητα της συνυπάρχουσας ψυχιατρικής πάθησης βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών.^[27,28]

Σε περίπτωση που ο ασθενής ήδη λαμβάνει μια προληπτική αγωγή, αν θεωρηθεί 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 ή atogepant, 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 PREEMT), η αγωγή με την βοτουλινική τοξίνη τύπου A διακόπτεται και γίνεται έναρξη με μονοκλωνικά αντισώματα ή atogepant. 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 συγχρόνησης στη χρόνια ημικρανία, θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη συνεργική δράση της βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α (που δρα στις εξωκράνιες αμύγδαλες C αισθητικές ίνες αναστέλλοντας την έκκριση και του CGRP) με τα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το ίδιο το CGRP ή τον υποδοχέα του (όπως στον υποδοχέα στοχεύει και το atogepant). Ειδικά για την φρεμανεζουμάμπη έχει δείχθει ότι αποτρέπει την ενεργοποίηση των Αδ αισθητικών ινών, αλλά όχι των C ινών.^[29] Η άποψη της συγχρόνησης βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α και μονοκλωνικών αντισωμάτων ή gerants που στοχεύουν το CGRP υποστηρίζεται από τη διεθνή^[30] και ελληνική^[31] βιβλιογραφία και από το updated consensus της American Headache Society,^[32] αλλά δεν είναι -επί του παρόντος- αποδεκτή από τον ΕΟΠΥΥ.

Να σημειωθεί πως σε αυτή την κατηγορία ασθενών, σε περίπτωση αιτήματος για έγκριση θεραπείας με μονοκλωνικό αντίσωμα ή atogepant μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ, απαιτείται η αποτυχία ή αντένδειξη στη χρήση όλων των διαθέσιμων εγκεκριμένων θεραπειών παιδιατρικής γενιάς (τοπιραμάτη, προπρανολόλη), η αποτυχία σε 3 κύκλους θεραπείας με βοτουλινική τοξίνη τύπου Α

ή η αντένδειξη στη χρήση της, καθώς και επισύναψη ημερολογίου ή/και κλιμάκων που να πιστοποιούν την αναπηρία, όπως η HIT-6 ή και η MIDAS. Επίσης, το rimegepant δεν έχει εισαχθεί στη θετική λίστα και έτσι δεν είναι δυνατόν να γίνει αίτημα για έγκριση θεραπείας μέσω του Συστήματος Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ, παρά μόνο στην κατηγορία «Φάρμακα εκτός Θετικού Καταλόγου».

Οι συστάσεις του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, καθώς και οι απαιτήσεις/προϋποθέσεις του ΕΟΠΥΥ περιλαμβάνονται συνοπτικά στον **Πίνακα 3**.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ ΜΕ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΤΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

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

Πίνακας 3. Συνοπτικές συστάσεις Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας για την έναρξη χρήση mAbs έναντι CGRP/CGRP α ή gerants 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 και τα gerants ανήκουν στις εγκεκριμένες επιλογές, όπως και η τοπιραμάτη και η προπρανολόλη. Η σειρά χρήσης καθορίζεται από τον θεράποντα σε εξατομικευμένη βάση. Η χρήση τους προτείνεται εάν υπάρχει τουλάχιστον μέτρια αναπηρία στις κλίμακες αναπηρίας.	Δεν εγκρίνεται, καθώς απαιτούνται τουλάχιστον 8 ημέρες το μήνα
8-14	Τα mAbs και τα gerants ανήκουν στις εγκεκριμένες επιλογές, όπως και η τοπιραμάτη και η προπρανολόλη. Η σειρά χρήσης καθορίζεται από τον θεράποντα σε εξατομικευμένη βάση	Αποτυχία ή αντένδειξη όλων της εγκεκριμένων θεραπειών πρώτης γραμμής (τοπιραμάτη, προπρανολόλη), πριν γίνει αίτημα για μονοκλωνικό αντίσωμα ή atogepant.
Χρόνια Ημικρανία	Τα mAbs και το atogepant ανήκουν στις εγκεκριμένες επιλογές, όπως και βοτουλινική τοξίνη τύπου Α, η τοπιραμάτη 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) και αποτυχία τριών κύκλων βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α (ή αντένδειξη σε αυτή), πριν γίνει αίτημα για μονοκλωνικό αντίσωμα ή atogepant.

ΣΗΠ: Σύστημα Ηλεκτρονικής Προέγκρισης του ΕΟΠΥΥ

* η προπρανολόλη είναι εγκεκριμένη στη χρόνια ημικρανία, αλλά με χαμηλότερο επίπεδο τεκμηρίωσης της αποτελεσματικότητας της. Επιπλέον η φλουναριζίνη δεν είναι πλέον εμπορικά διαθέσιμη.

ασθενείς που η αρχική τους ανταπόκριση γίνεται αργότερα, ίσως και μετά από αρκετούς μήνες θεραπείας.^[33] Εφόσον κάποιος ασθενής ξεκινήσει προφυλακτική θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα, η αρχική αξιολόγηση αποτελεσματικότητας της πορείας του θα πρέπει να γίνει μετά 3 ή 6 μήνες θεραπείας, κατά την κρίση του θεράποντα. Σε περιπτώσεις με βεβαρυμμένο ιστορικό και πολυηληθές 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 η παλαιότερη άποψη πως και 30% μείωση μπορεί να θεωρηθεί ως σημαντική, ειδικά σε περιπτώσεις χρόνιας ημικρανίας, απορρίπτεται πλέον, ειδικά μετά από την εκπεφρασμένη άποψη των ίδιων των ασθενών πάνω στο θέμα,^[34] όταν και ξεκάθαρα δηλώθηκε πως μείωση της τάξης του 30% δεν μπορεί, κατά τους ίδιους τους ασθενείς, να θεωρείται κριτήριο θετικής αποτελεσματικότητας. 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 εξαιρετικό προφίλ βραχυπρόθεσμης αποτελεσματικότητας και ασφαλείας στις σχετικά μικρές διπλά-τυφλές κλινικές μελέτες, με διάρκεια 3 ή 6 μηνών στην διπλά-τυφλή φάση, αλλά και σε διάστημα ως και 5 ετών, στην ανοικτή φάση επέκτασης.^[12-15,36] Επιπροσθέτως, τα ως τώρα μακροχρόνια στοιχεία συνηγορούν για επιβεβαίωση αυτού του προφίλ, 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.^[36] Επίσης, με δεδομένο πως η ημικρανία είναι μια χρόνια νόσος, η οποία μπορεί να παρουσιάζει διακυμάνσεις στην κλινική της πορεία, υπάρχουν περιπτώσεις που μακροχρόνια θεραπεία μπορεί να απαιτείται. Πρόσφατα δημοσιευμένα στοιχεία καταδεικνύουν πως μετά την υποχρεωτική, σύμφωνα με τον ΕΟΠΥΥ, τουλάχιστον τρίμηνη διακοπή σε ασθενείς που συμπλήρωσαν 2 έτη θεραπείας, οι περισσότεροι ασθενείς υποτροπιάζουν, ενώ πολλοί δεν φτάνουν στο ίδιο καλό αρχικό αποτέλεσμα

μετά την επανέναρξη.^[37] Αντίστοιχα στοιχεία υπάρχουν δημοσιευμένα και από άλλες ευρωπαϊκές χώρες.^[38] Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες και μελέτες πραγματικού κόσμου, **δεν απαιτείται συστηματική εργαστηριακή παρακολούθηση** κατά τη χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του CGRP/CGRP. Δεν έχει τεκμηριωθεί ανάγκη για περιοδικό έλεγχο ηπατικών ενζύμων, νεφρικής λειτουργίας ή αιματολογικών παραμέτρων, εκτός εάν συντρέχουν ειδικοί κλινικοί λόγοι. Για τα gerants, αν και το προφίλ ασφαλείας είναι ιδιαίτερα ικανοποιητικό, σε ασθενείς με γνωστή ηπατική νόσο ή συγχρόνηση ισχυρών αναστολέων CYP3A4 συνιστάται εξατομικευμένη κλινική κρίση ως προς την ανάγκη βιοχημικού ελέγχου.

Με βάση τα παραπάνω και με κριτήριο πάντα το όφελος του ασθενούς, 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 θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το εξατομικευμένο ιστορικό του ασθενούς. Σε περίπτωση που ο θεράπων ιατρός κρίνει πως η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί, δεν θα πρέπει να γίνεται διακοπή. Η προσέγγιση αυτή έρχεται σε αντίθεση με την άποψη του ΕΟΠΥΥ για υποχρεωτική διακοπή σε όλους τους ασθενείς, όταν συμπληρωθούν 2 έτη θεραπείας, η οποία ως μη στηριζόμενη σε επιστημονικά δεδομένα, συστήνεται να αναθεωρηθεί. Βλέπε **Πίνακας 4**.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΓΑΛΟΥΧΙΑ

Τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του CGRP/CGRP και τα gerants δεν συνιστώνται κατά την κύηση, λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων ασφαλείας σε εγκύους.^[1-6] Αν και τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι μεγάλα μόρια και η διαπληκουντιακή μεταφορά τους στο πρώτο τρίμηνο είναι περιορισμένη, η ενεργός μεταφορά IgG αυξάνεται σημαντικά στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο.

Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας συνιστάται:

- συζήτηση σχετικά με τον οικογενειακό προγραμματισμό πριν την έναρξη θεραπείας,
- αποφυγή έναρξης θεραπείας κατά την κύηση,
- διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση επιβεβαιωμένης κύησης, κατόπιν εξατομικευμένης εκτίμησης κινδύνου-οφέλους.

Για τα gerants, λόγω περιορισμένων δεδομένων, επίσης δεν συνιστάται η χρήση κατά την κύηση ή τη γαλουχία.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ

Με βάση κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η

Πίνακας 4. Συνοπτικές συστάσεις Κλάδου Κεφαλαλγίας ENE για την αξιολόγηση θεραπείας με mAbs έναντι CGRP/ CGRP ή gepants 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	Κατά τη κρίση του θεράποντα και μόνο (Ο ΕΟΠΥΥ, επί του παρόντος, απαιτεί υποχρεωτική διακοπή στους 24 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	
Χρόνια Ημικρανία	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	

ενδοφλέβια χορήγηση CGRP μπορεί να πυροδοτήσει κρίση αθροιστικής κεφαλαλγίας στην συντριπτική πλειοψηφία ασθενών με αθροιστική κεφαλαλγία σε ενεργή φάση,^[39] σχεδιάστηκαν κλινικές μελέτες με αντί-CGRP μονοκλωνικά αντισώματα ως προφυλακτική θεραπεία. Το galcanezumab δοκιμάστηκε από τους Goadsby et al.^[40] 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 φάρμακο (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 το έλαβαν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων στηριζόμενος σε αυτή τη 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.^[41]

Μια πολυκεντρική διπλά τυφλή συγκριτική με εικονικό φάρμακο μελέτη από τους Dodick et al.^[42] 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^[43] και η άλλη σε επεισοδιακή^[44] αθροιστική κεφαλαλγία τερματίστηκαν πρόωρα λόγω ματαιότητας (futility) ολοκλήρωσης τους, χωρίς να υπάρχουν συγκεκριμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα. 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.^[45] 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. Αξίζει

να προστεθεί πως σε μελέτες πραγματικού κόσμου, τα αποτελέσματα του galcanezumab είναι σαφώς πιο ενθαρρυντικά, τόσο σε χρόνια όσο και σε επεισοδιακή αθροιστική κεφαλαλγία.^[46]

ΣΥΝΟΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μια σειρά από καινοτόμες θεραπείες με στόχο το CGRP ή τον υποδοχέα του, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα Fremanezumab, Eptinezumab, Galcanezumab, Erenumab και τα gepants Atogepant και Rimegepant, είναι διαθέσιμες στη χώρα μας. Για κάποιες από αυτές, 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 υπόψη καταρχάς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της κάθε θεραπείας, όπου και όλες οι νέες θεραπείες φαίνεται να υπερέχουν ξεκάθαρα έναντι των παλαιότερων θεραπειών, όπως της τοπιραμάτης, της προπρανολόλης και της φλουναριζίνης. Οι προαναφερθείσες συστάσεις εκφράζουν την εμπειριστατωμένη άποψη του Κλάδου Κεφαλαλγίας 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 υπόψη και αντίστοιχες συστάσεις από τις ΗΠΑ και την ΕΕ,^[24,47-49] 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.

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

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, Orion Pharma, Pfizer και Teva. ΔΡ: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Abbvie/Allergan, ΦΑΡΜΑΣΕΡΦ- Lilly Lundbeck, Orion Pharma, Pfizer 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. ΝΔ: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Novartis και Teva. ΘΚ: 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, IPSEN, Lundbeck, Orion Pharma, Teva και Viatris. XT: έχει λάβει κατά την τελευταία διετία αμοιβές ή/και κάλυψη εξόδων μετακίνησης και διαμονής για συμμετοχή σε επιστημονικά συνέδρια, advisory boards και δορυφορικές ομιλίες από: Abbvie, Cross, Lundbeck, Teva. ΚΝ: 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, Lundbeck, ΦΑΡΜΑΣΕΡΦ- Lilly, Novartis, Pfizer και Teva. ΑΚ: 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 Lundbeck, Teva, Pfizer και AbbVie. 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 Amgen, Novartis, Teva, Lundbeck, Abbvie, Eisai, Pfizer. JR: έχει την τελευταία τριετία λάβει αμοιβή για συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και επιστημονικές ομιλίες ή/και συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις εταιρείες Teva, Abbvie. ΕΔ: 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, Pfizer, Orion Pharma, Cross Pharmaceuticals, Tikun, ELPEN και Teva. Οι υπόλοιποι συγγραφείς δεν αναφέρουν κάποια σύγκρουση συμφερόντων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] EMA. Aimovig EPAR. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aimovig>. Accessed 13 Dec 2025.
- [2] EMA. Emgality EPAR. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality>. Accessed 13 Dec 2025.
- [3] EMA. Ajovy EPAR. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy>. Accessed 13 Dec 2025.
- [4] EMA. Vyepti EPAR. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyepti>. Accessed 13 Dec 2025.
- [5] EMA. Vydura EPAR. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vydura>. Accessed 13 Dec 2025.
- [6] EMA. Aquipta EPAR. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aquipta>. Accessed 13 Dec 2025.
- [7] Βικελής Μ, Δερμιτζάκης Ε, Αργυρίου Α, και συν. Άρθρο ομοφωνίας: η άποψη του κλάδου κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας για τη χρήση μονοκλωνικών

- αντισωμάτων και μικρών μορίων με στόχο το μονοπάτι του CGRP στη θεραπεία της ημικρανίας και της αθροιστικής κεφαλαλγίας στην κλινική πράξη. *Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας*. 2023;32:18–28.
- [8] Βικελής Μ, Δερμιτζάκης Ε, Σπίγγος Κ, και συν. Άρθρο συναίνεσης: Η άποψη του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας για την ενσωμάτωση των μονοκλωνικών αντισωμάτων για την προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας στην κλινική πράξη. *Νευρολογία*. 2019;28:11–6.
- [9] Δερμιτζάκης Ε. Ημικρανία και Calcitonin Peptide Family: Τι παραβλέπουμε εστιάζοντας μόνο στο CGRP και στον υποδοχέα του; *Αρχεία Κλινικής Νευρολογίας*. 2022;31:18–21.
- [10] Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94:1099–142.
- [11] 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):338–50.
- [12] Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38:1026–37.
- [13] Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2018;377:2123–32.
- [14] 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.
- [15] Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. 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):1442–54.
- [16] 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.
- [17] 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;13:1100–7.
- [18] Vaghi G, Corrado M, Pocora MM, et al. Real world effectiveness of anti-CGRP monoclonal antibodies over three consecutive one-year treatment cycles: an intention-to-treat analysis. *Cephalalgia*. 2025;45(8):3331024251353421. doi:10.1177/03331024251353421.
- [19] Cardona-Roca L, Seguí-Solanes C, Cano-Alonso M, et al. Impact of anti-CGRP monoclonal antibodies on treatment satisfaction and quality of life in patients with resistant migraine: a retrospective real-world study. *BMC Neurol*. 2025;25(1):418. doi:10.1186/s12883-025-04384-1.
- [20] Sanabria-Gago C, Lázaro IF, Heredia P, et al. SAFE-CGRP study: multicenter retrospective evaluation of the safety of CGRP pathway-targeting monoclonal antibodies in migraine with relevant comorbidities or conditions excluded from trials. *Front Neurol*. 2025;16:1703876. doi:10.3389/fneur.2025.1703876.
- [21] Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10200):737–45.
- [22] Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10268):51–60.
- [23] Dermitzakis EV, Rikos D, Vikelis M, et al. Real-world open-label experience with rimegepant for the acute treatment of migraine attacks: a multicenter pilot study. *Brain Sci*. 2024;14(12):1169.
- [24] Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Atogepant for the preventive treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2021;385:695–706.
- [25] 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 Virtual Meeting, June 9–12, 2022.
- [26] Oikonomidi T, Vikelis M, et al. Reliability and validity of the Greek Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Pharmacoecon Open*. 2018;2(1):77–85.
- [27] Torres-Ferrús M, Gallardo VJ, Alpuente A, et al. Improvement of migraine depressive symptoms is not related to headache frequency: exploring the impact of anti-CGRP therapies. *Cephalalgia*. 2024;44(2):3331024231222923. doi:10.1177/03331024231222923.
- [28] Vikelis M, Dermitzakis EV, Xiromerisiou G, et al. Effects of fremanezumab on psychiatric comorbidities in difficult-to-treat patients with chronic migraine: post hoc analysis of a prospective, multicenter, real-world Greek registry. *J Clin Med*. 2023;12(13):4526.
- [29] Pellesi L, Do TP, Ashina H, et al. Dual therapy with anti-CGRP monoclonal antibodies and botulinum toxin for migraine prevention: is there a rationale? *Headache*. 2020;60(6):1056–65.

- [30] 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;14(8):529.
- [31] Argyriou AA, Dermitzakis EV, Xiomerisiou G, Vikelis M. OnabotulinumtoxinA add-on to monoclonal anti-CGRP antibodies in treatment-refractory chronic migraine. *Toxins*. 2022;14(12):847.
- [32] 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;61(7):1021–39.
- [33] Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, et al. Ultra-late response (>24 weeks) to anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine: a multicenter, prospective, observational study. *J Neurol*. 2024;271(5):2434–43.
- [34] Vikelis M, Rikos D, Argyriou AA, et al. Preferences and perceptions of 617 migraine patients on acute and preventive migraine treatment attributes and clinical trial endpoints. *Expert Rev Neurother*. 2024;24(8):815–26.
- [35] Dodick DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: evidence review and clinical implications. *Cephalalgia*. 2019;39(3):445–58.
- [36] 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;28(5):1716–25.
- [37] Argyriou AA, Dermitzakis EV, Xiomerisiou G, et al. Effects of pausing and re-initiating fremanezumab after continuous 24-month treatment for preventing difficult-to-treat migraine: prospective, multicenter, real-world data from the GRASP study group. *Eur J Neurol*. 2025;32(8):e70327.
- [38] Romero Del Rincón C, Gonzalez-Martinez A, Quintas S, et al. RE-START: exploring the effectiveness of anti-calcitonin gene-related peptide resumption after discontinuation in migraine. *Eur J Neurol*. 2024;31(4):e16203.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] EMA. Questions and answers on refusal to change marketing authorisation for Emgality (galcanezumab). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/questions-answers-refusal-change-marketing-authorisation-emgality-galcanezumab_en.pdf. Accessed 11 Feb 2022.
- [42] 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.
- [43] ClinicalTrials.gov. NCT02964338. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02964338>.
- [44] ClinicalTrials.gov. NCT02945046. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02945046>.
- [45] Argyriou AA, Vikelis M, Mantovani E, 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):235–48.
- [46] Vikelis M, Argyriou M, Chondrogianni M, et al. Efficacy of single-dose galcanezumab 240 mg on episodic or refractory chronic cluster headache: prospective, 4-week, real-world evidence from the GRASP study group. *Front Neurol*. In press.
- [47] American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2019;59(1):1–18.
- [48] 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.
- [49] 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;23(1).