

WYZWANIA W NEUROLOGII – JAK SKUTECZNIE LECZYĆ BÓL I STAN ZAPALNY?

WARSZAWA, 27.02.2020 - 28.02.2020

Migrena przewlekła – szerokie spektrum objawów i nowe możliwości terapii

Jarosław Sławek

Gdański Uniwersytet Medyczny

Szpital św. Wojciecha, Gdańsk

Zgodnie z art. 51c Kodeksu etyki Lekarskiej wykładowca oświadcza, że niniejszy wykład jest sponsorowany przez firmę farmaceutyczną Novartis Poland Sp. z o.o.

Ponadto, wykładowca oświadcza, że treść wykładu prezentuje jego niezależne poglądy, ma przyczynić się do propagowania wiedzy medycznej oraz nie stanowi reklamy produktów leczniczych w rozumieniu ustawy Prawo Farmaceutyczne i przepisów wykonawczych do tej Ustawy

Migrena nie jest łagodną przypadłością nadwrażliwych kobiet

WOLCOTT'S INSTANT PAIN ANNIHILATOR.



Definicje i kryteria:

kluczem do rozpoznania i właściwego leczenia

Kryteria rozpoznania migreny (wg ICHD-3)

Migrena bez aury

- A. Przynajmniej 5 napadów spełniających kryteria B–D
- B. Napad bólu trwa 4–72 godzin (nieleczony lub nieskutecznie leczony)
- C. Ból ma ≥ 2 charakterystyczne cechy:
 - jednostronna lokalizacja
 - pulsujący charakter
 - średni lub duży stopień nasilenia
 - zwykła aktywność fizyczna nasila ból
- D. Podczas bólu występuje ≥ 1 z następujących objawów:
 - nudności i/lub wymioty
 - nadwrażliwość na światło i dźwięki
- E. Objawy nie spełniają innych kryteriów klasyfikacji ICHD-3 (nie mogą być wytłumaczone innym schorzeniem)

Migrena z aurą

A. Przynajmniej 2 napady spełniające kryteria B i C

B. Występuje ≥ 1 z następujących w pełni odwracalnych objawów aury:

- zaburzenia wzrokowe
- zaburzenia czucia
- zaburzenia mowy/językowe
- zaburzenia ruchowe
- zaburzenia z pnia mózgu
- zaburzenia siatkówkowe

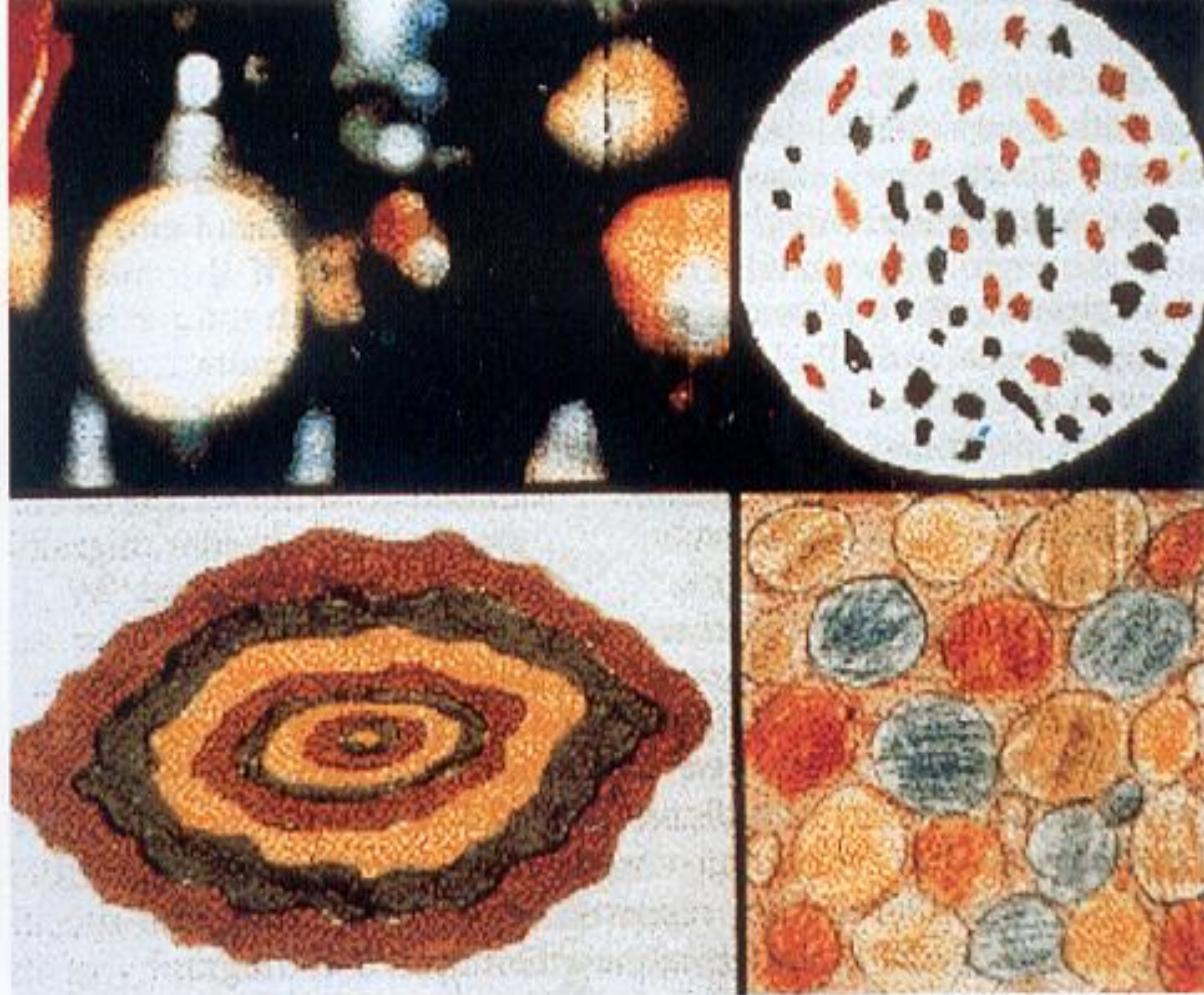
C. Ból ma ≥ 2 charakterystyczne cechy:

- ≥ 1 objaw aury nasila się stopniowo w czasie ≥ 5 min i/lub ≥ 2 objawy występują kolejno po sobie
- każda aura trwa 5–60 min
- ≥ 1 objaw aury jest jednostronny
- ból głowy po aurze pojawia się w czasie < 60 min

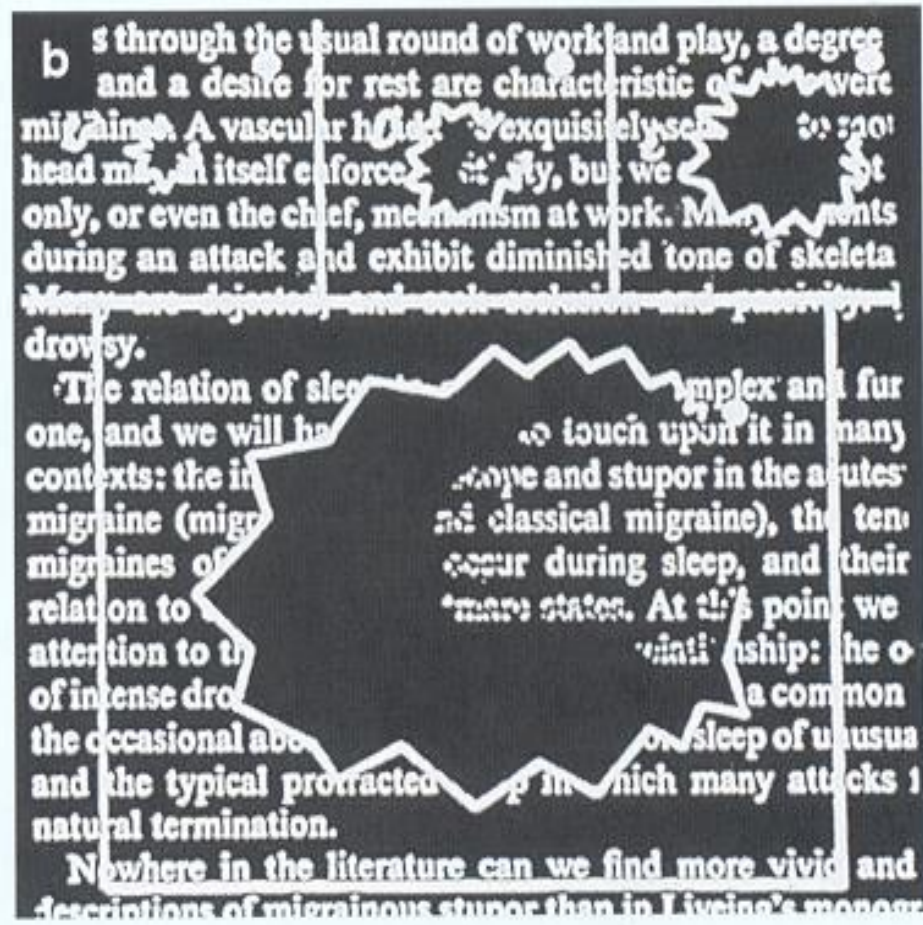
D. Objawy nie spełniają innych kryteriów klasyfikacji ICHD-3 (nie mogą być wytłumaczone innym schorzeniem)



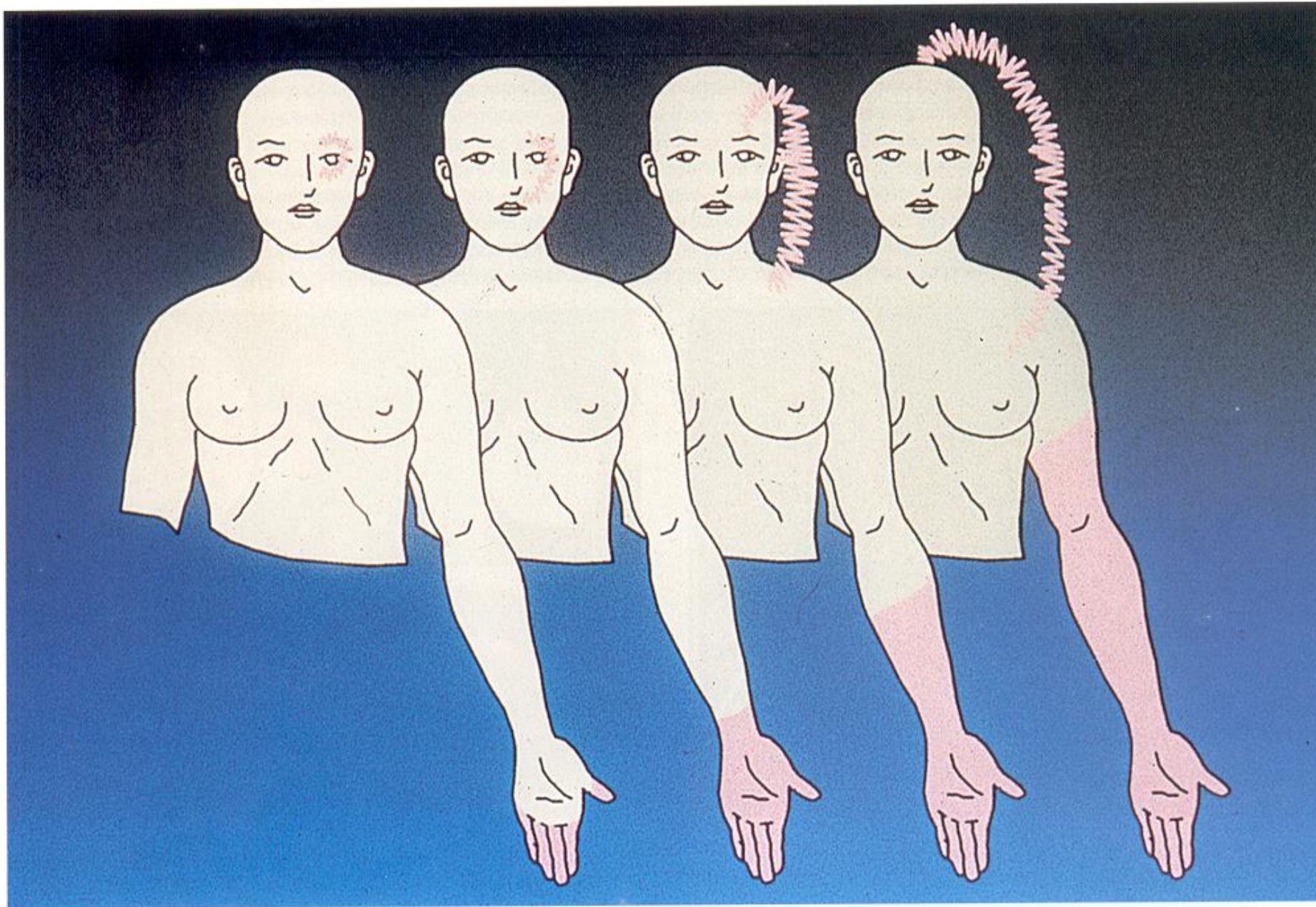
Rycina 5.1. Widmo fortyfikacji stwierdzone w migrenowej aurze wzrokowej porównano do widoku z lotu ptaka na ufortyfikowane, otoczone murem obronnym miasto Palmanova we Włoszech. Reprodukowano za zgodą z: Silberstien S.D., Lipton R.B., Goadsby P.J. *Headache in Clinical Practice*. Isis Medial Media, Oxford 1998; 64



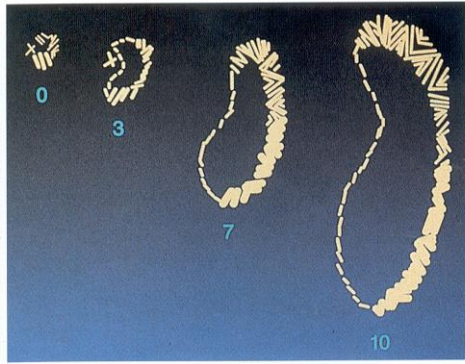
Rycina 5.2. Aury wzrokowe w migrenie są bardzo podobne do przedstawionych omamów wzrokowych w padaczce. Reprodukowano za zgodą z: Panayiotopoulos C.P. Elementary visual hallucinations in migraine and epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1994; 57: 1371–1374, za zgodą BMJ Publishing Group



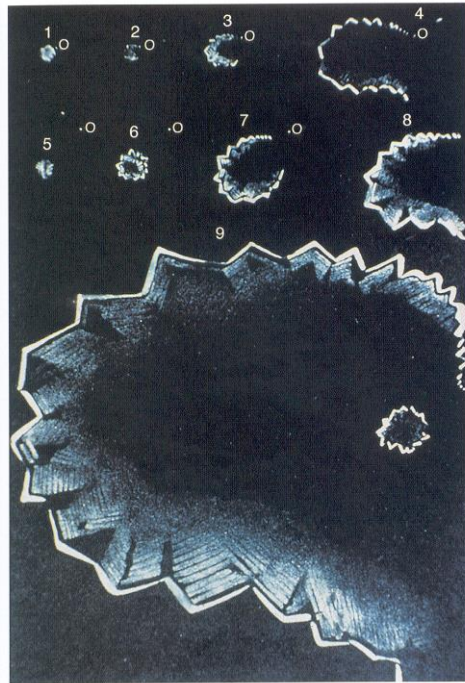
Rycina 5.3. (a) Zaburzenia wzrokowe podczas ataku migreny przedstawione przez chorego artystę. Widmo fortyfikacji stanowi część obrazu przy zachowaniu jego zygzakowatego kształtu. Współwystępuje także częściowa utrata widzenia. (b) Artystyczna wizja podobna do szkiców z pracy Sir Williama Gowensa z 1904 roku, przedstawiająca poszerzający się mroczek środkowy o nierównym brzegu. Mroczek stopniowo powiększa się aż do zajęcia prawie całej środkowej części pola widzenia. Reprodukowano za zgodą z: Wilkinson M., Robinson D. Migraine art. *Cephalalgia* 1985; 5: 151–157



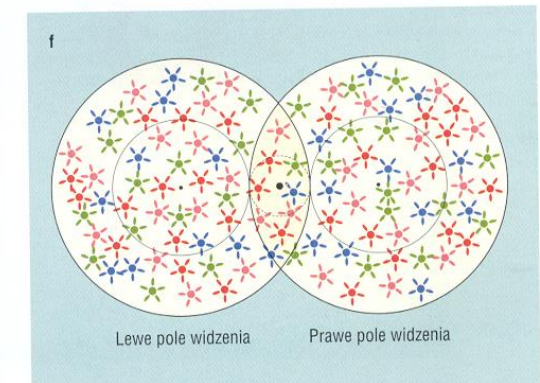
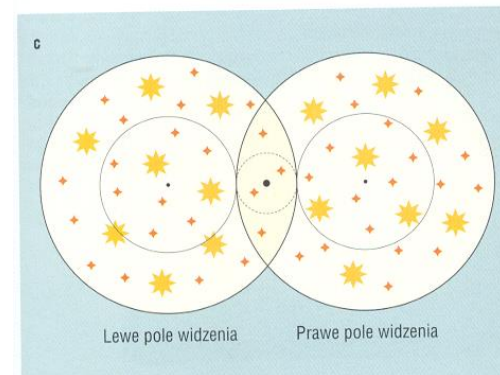
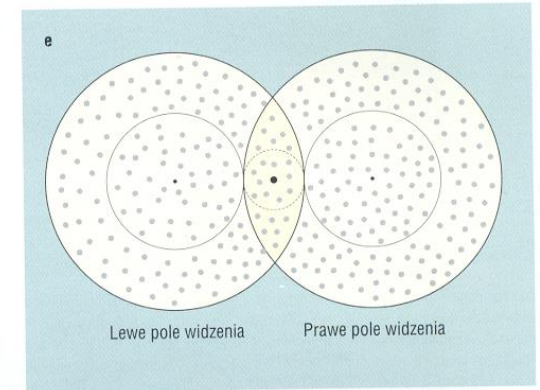
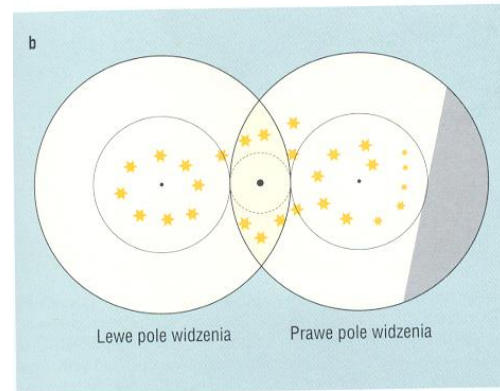
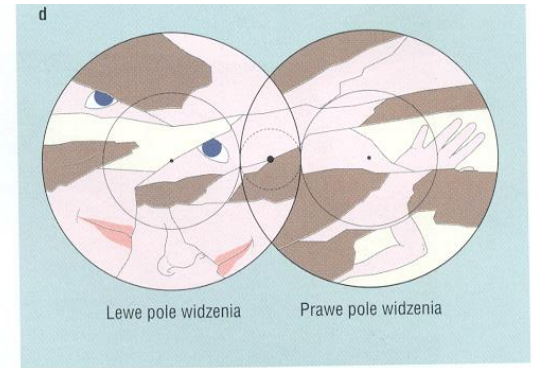
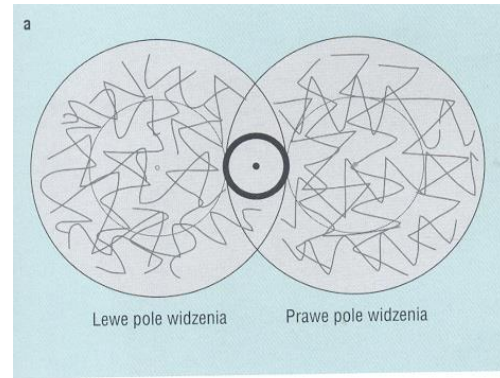
Rycina 5.4. Parestezje są drugim co do częstości objawem aury migrenowej. Zaadaptowano z: Spierings E.L.H. Symptomatology and pathogenesis. W: Management of Migraine. MA: Butterworth-Heinemann, Boston 1996; 7-19



Rycina 5.5. Widma fortyfikacji narysowane przez Lashleya. Łuk migoczących światel zwykle, lecz nie zawsze, najpierw pojawia się w pobliżu punktu fiksacji — może tworzyć wzór „jodelki”, który rozszerza się, zakrywając coraz większą część połowy pola widzenia. Figura przemieszcza się w obrębie pola widzenia, a jej krawędź składa się z migoczących, błyskających, a czasami kolorowych odcinków. Reprodukowano za zgodą z: Lashley K. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 1941; 46: 331–339



Rycina 5.6. Aura migrenowa. 1–4 — wczesne stadia rozwoju lewostronnej teichopsji (widma fortyfikacji), pojawiającej się w pobliżu punktu fiksacji wzroku, widziane w ciemności. Litera O przy każdej figurze oznacza punkt fiksacji; 5–8 — podobna seria wczesnych etapów lewostronnej teichopsji, pojawiającej się kilka stopni poniżej oraz na lewo od punktu fiksacji wzroku; 9 — w pełni rozwinięta lewostronna teichopsja. Początek wtórnego napadu, który nigdy nie osiąga pełnych wymiarów, chyba że występuje po przeciwnej stronie





Rycina 5.9. Prawostronne niedowidzenie połowiczne u kierowcy. Obszar mroczka jest otoczony półksiężycową linią jaśniejszych światel. Reprodukowano za zgodą z: Wilkinson M., Robinson D. Migraine art. *Cephalalgia* 1985; 5: 151–157

Migrena połowiczoporaźna

(rodzinna i sporadyczna) – dawniej migrena skojarzona, migrena z przełomami mózgowymi

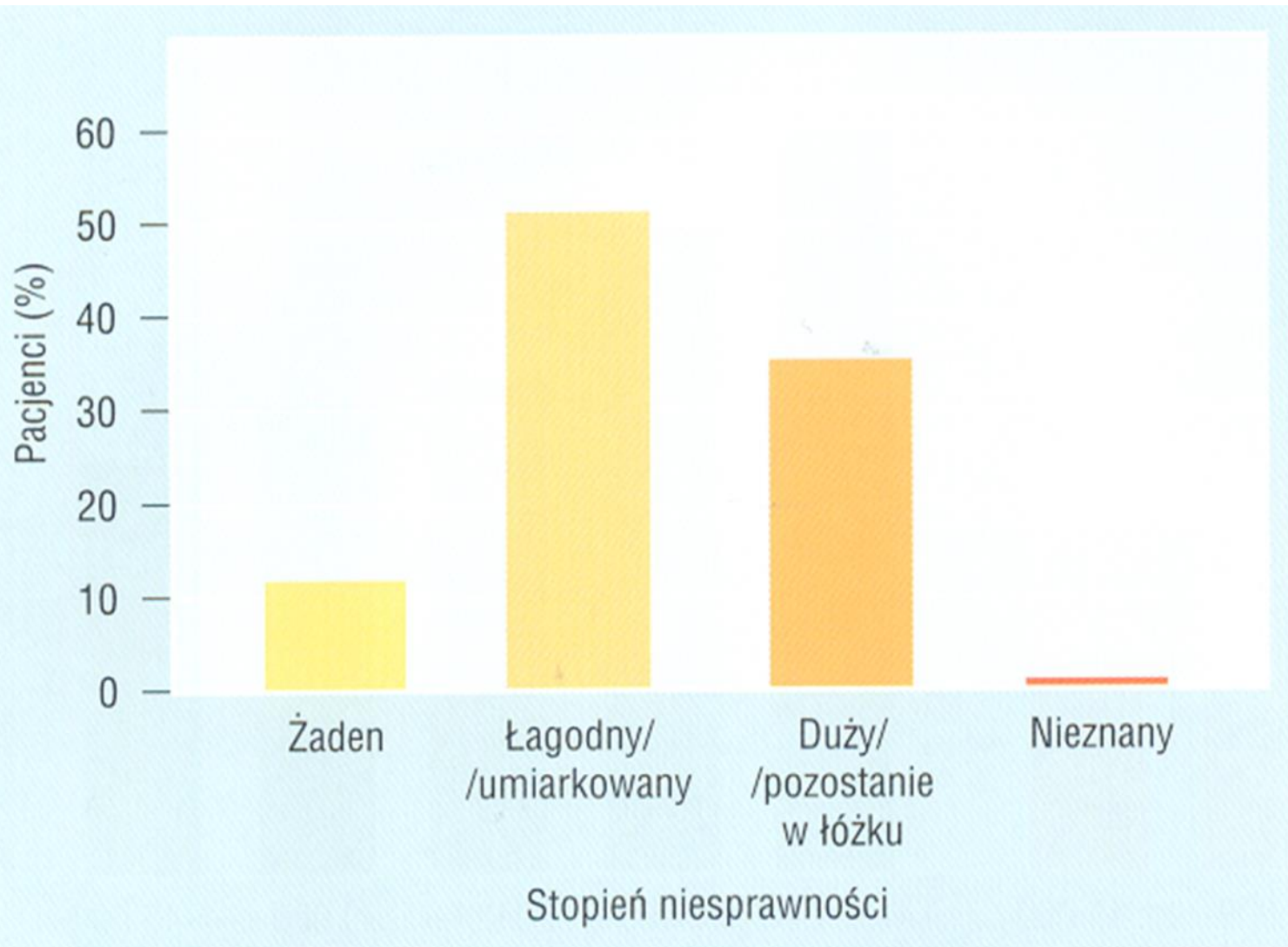
- Aura polega na wystąpieniu w pełni odwracalnego osłabienia mięśni (niedowładu)
- Ból głowy rozpoczyna się w czasie trwania aury lub w ciągu 60 min od jej rozpoczęcia
- Towarzyszący niedowładowi przynajmniej 1 z objawów: objawy wzrokowe, objawy czuciowe (mrowienie, zdrętwienie), zaburzenia mowy o typie dysfazji –wszystkie te objawy mają charakter odwracalny

Migrena połowiczoporaźna

(rodzinna i sporadyczna) – dawniej migrena skojarzona, migrena z przełomami mózgowymi

- W tym typie migreny konieczne są zawsze badania dodatkowe (MRI, TK, Angiografia, nakłucie lędźwiowe) w celu wykluczenia innej przyczyny (np. guz mózgu, napady padaczkowe, malformacje t-ż)

Napady migrenowe: nasilenie



Rycina 3.9. Stopień niesprawności zależy od migreny, w badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych. Zaadaptowano za zgodą z: Stewart W.F., Lipton R.B., Celentano D.D., Reed M.L. Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992; 267: 64–69

Migrena przewlekła

- A. Ból głowy (typu napięciowego i/lub migrenowego) w czasie ≥ 15 dni/miesiący przez > 3 miesiące spełniający kryteria B i C
- B. U chorych, u których wystąpiły ≥ 5 ataków spełniających kryteria B–D dla migreny bez aury i/lub kryteria B i C dla migreny z aurą
- C. W czasie ≥ 8 dni/miesiący przez > 3 miesięcy występują jakiegokolwiek z wymienionych:
- kryteria C i D dla migreny bez aury
 - kryteria B i C dla migreny z aurą
 - przekonanie, że na początku trwania choroby napady miały charakter migrenowy i reagowały na tryptany lub pochodne ergotaminy
- D. Objawy nie spełniają innych kryteriów klasyfikacji ICHD-3 (nie mogą być wytłumaczone innym schorzeniem)

Epidemiologia

- Migrena epizodyczna: 11%
- Migrena przewlekła: **1 - 2%**

populacji ogólnej !!!

Migraine related disability

Steiner et al. *The Journal of Headache and Pain* (2018) 19:17
<https://doi.org/10.1186/s10194-018-0846-2>

The leading specific causes of Years Lost to Disability:

Tabela 1 10 najczęstszych przyczyn (poziom 4) niepełnosprawności w badaniu GBD 2016 (cały świat, obie płcie, wszystkie grupy wiekowe)

Ból pleców

Migrena

Utrata słuchu związana z wiekiem

Niedokrwistość z niedoboru żelaza

Ciężka depresja

Ból szyi

Inne zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego

Cukrzyca

Zaburzenia lękowe

Upadki

**Migrena przewlekła:
znacznie większa
niesprawność niż w
migrenie epizodycznej**

4:1

Buse et al., *Headache* 2008

**Migrenie przewlekłej
towarzyszą:
-depresja (74%)
-lęk (26%)**

Blumenfeldt et al., *J Headache Pain* 2018

Migrena przewlekła: schorzenia towarzyszące

- Lęk, depresja i zaburzenia dwubiegunowe – czynniki rokowniczo niekorzystne
- Fibromialgia
- Zmęczenie
- Alergie
- Otyłość
- Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Medication Overused Headache (Ból głowy z nadużywania leków, „z odbicia”)

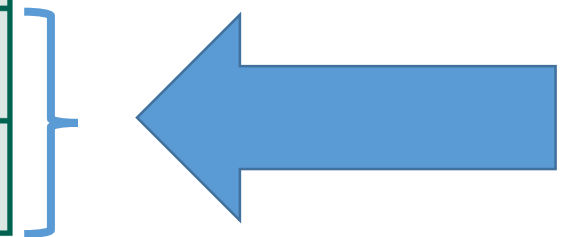
- Ból głowy > 15 dni w m-cu
- Regularne nadużywanie leków przez > 3 m-ce (jeden lub kombinacje przez > 10 dni w m-cu)
 - opioidy, - ergotamina, - tryptany
 - proste analgetyki (>15 dni w m-cu)
- Ból głowy rozwinął się lub nasilił w trakcie nadużywania leków
- Ból głowy powrócił do poprzedniego stanu po 2 miesiącach od zaprzestania nadużywania leków
- Nadużywanie leków jest czynnikiem ryzyka przejścia migreny epizodycznej w przewlekłą !

**Leczenie migreny przewlekłej
— zalecenia opracowane przez Grupę
Ekspertów Polskiego Towarzystwa
Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu
Polskiego Towarzystwa
Neurologicznego na podstawie
międzynarodowych zaleceń
i najnowszej literatury**

Jacek J. Roźniecki^{1, 2}, Adam Stępień^{2, 3, 5}, Izabela Domitrz^{2, 3}

Tabela 1. Leki pierwszego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny

Lek	Dawka dobową [mg]	Klasa zaleceń
Beta-adrenolityki		
Metoprolol	50–200	A
Propranolol	40–240	A
Antagoniści wapnia		
Flunaryzyna	5–10	A
Leki przeciwpadaczkowe		
Kwas walproinowy	500–1500	A
Topiramát	25–200	A



Kolorem zaznaczono leki zalecane w terapii migreny przewlekłej

Tabela 2. Leki drugiego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny

Lek	Dawka dzienna [mg]	Klasa zaleceń
Amitriptylina	50–150	B
Naproksen	2 × 250–500	B
Bisoprolol	5–10	B
Toksyna botulinowa A	150–195 j.m. preparatu Botox co 12 tygodni	B/A

Kolorem zaznaczono leki zalecane w terapii migreny przewlekłej

Leczenie migreny przewlekłej wg AAN

EBM: Level A

- AE:
 - valproic acid
 - topiramate
- Beta blockers:
 - propranolol
 - timolol

EBM: level B

- Amitryptylline
- Venlafaxine
- Atenolol
- Riboflavine
- Mg
- NSAIDs

EBM: level C

- Lisinopril
- Carbamazepine
- Candesartan
- Clonidine
- CoQ10
- Cyproheptadine

EBM: level U

- Gabapentine
- Fluoxetine
- Fluvoxamine
- Verapamil

Co wybrać po nieskuteczności tradycyjnych terapii doustnych?

- Toksyna botulinowa typu A (**BOTOX**, Allergan) (2013)
- P-ciała monoklonalne (2018):
 - erenumab (**AIMOVIG**, Novartis)
 - fremanezumab (**AJOVY**, Teva)

Pooled analysis of the safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine

H.-C. Diener^a, D. W. Dodick^b, C. C. Turkel^c, G. Demos^c, R. E. DeGryse^c, N. L. Earl^c and M. F. Brin^{c,d}

Although not specifically indicated for CM, other currently prescribed treatments can have significant treatment-limiting, systemic AEs. Antiepileptics are associated with systemic AEs including gastrointestinal problems, somnolence, difficulty with concentration/attention, nervousness, alopecia, tremor, liver toxicity and paresthesia. Beta-blockers are associated with depression, fatigue, dizziness, sexual dysfunction and sleep disturbances [24].

Leki doustne:

- działania niepożądane
- nieskuteczność
- uzależnienie
- dyskontynuacja

Dyskontynuacja i niska adherencja leków doustnych

- <60% chorych z migreną przyjmuje regularnie leki zgodnie z zaleceniami
[Edmeads et al. Can J Med Sci 1993](#)
- 20-50% chorych nie bierze regularnie leków w terapii przewlekłej
[Etemad et al., J Man Care Pharm 2005](#)
- Kontynuacja terapii doustnej profilaktycznej tylko przez rok!
[Dodick&Silberstein, Pract Neurol 2007](#)
- **Toksyna botulinowa i p-ciała monoklonalne (Erenumab):**
łatwiejszy *compliance* (co 12 tyg. Botox, co 4 tyg. Aimovig)

Toksyna botulinowa w leczeniu migreny przewlekłej

Mechanizm działania toksyny botulinowej

- Desensytyzacja ośrodkowa i obwodowa („oduczenie” układu nerwowego od bólu)
- Wymaga czasu, jedna iniekcja może być nieskuteczna



Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache

Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology

Table 2 Evidence-based conclusions and recommendations for the efficacy of various botulinum neurotoxin formulations by indication

Indication	Level A ^a effective	Level B ^b probably effective	Level C ^c possibly effective	Level U ^d insufficient evidence	Level A ^e ineffective	Level B ^f ineffective
Blepharospasm		OnabotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA	AbobotulinumtoxinA	RimabotulinumtoxinB		
Cervical dystonia	AbobotulinumtoxinA, rimabotulinumtoxinB	OnabotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA				
Upper limb spasticity ^g	AbobotulinumtoxinA, onabotulinumtoxinA, ^h incobotulinumtoxinA	RimabotulinumtoxinB				
Lower limb spasticity	OnabotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA			IncobotulinumtoxinA, rimabotulinumtoxinB		
Chronic migraine	OnabotulinumtoxinA ⁱ					
Episodic migraine					OnabotulinumtoxinA	
Tension-type headache						OnabotulinumtoxinA

Praktyczne aspekty leczenia migreny przewlekłej toksyną botulinową typu A

Magdalena Boczarska-Jedynak¹, Jarosław Sławek^{2, 3}

¹*Neuro-Care* Klinika Neurologii w Katowicach

²Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

³Oddział Neurologii Szpitala św. Wojciecha, Podmiot Leczniczy Copernicus sp. z o.o. w Gdańsku

Leczenie migreny przewlekłej – to leczenie PROFILAKTYCZNE

Istotna poprawa parametrów takich jak dni z bólem głowy, dni z ciężkim bólem głowy
 Skumulowana ilość godzin z bólem głowy
 Zmniejsza się po 2 i 3 cyklu

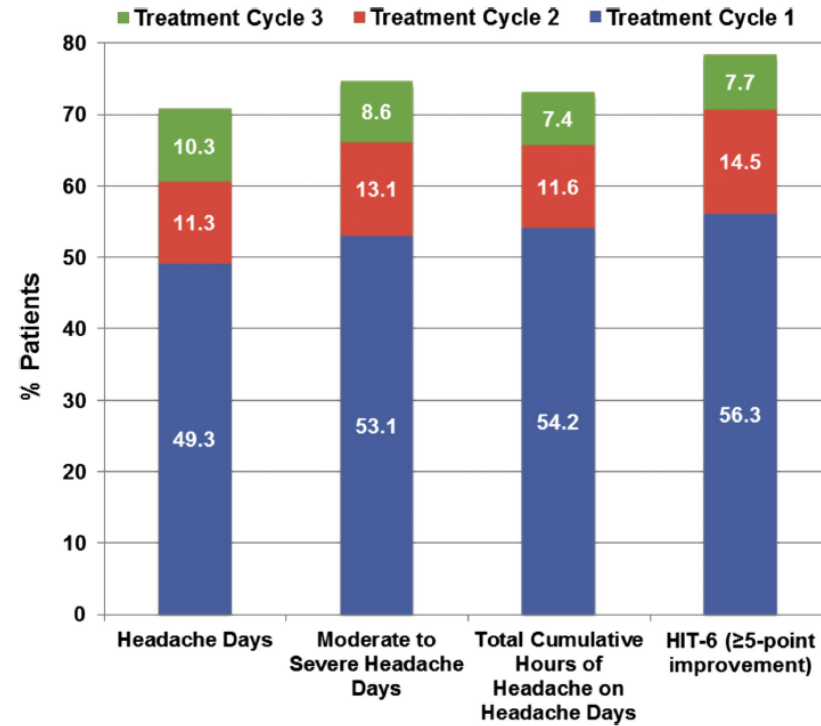
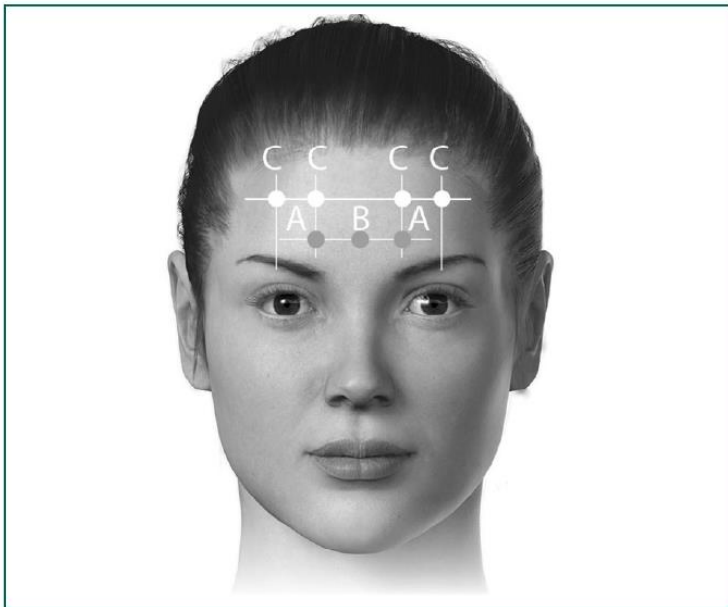
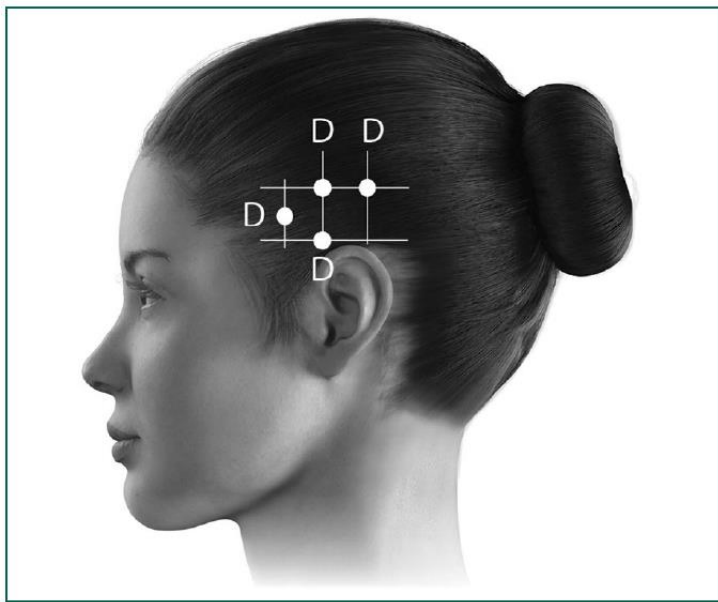


Table 2 Per cent of first-time responders* with a $\geq 50\%$ improvement from baseline in treatment cycles 1–3 for multiple headache outcome measures

$\geq 50\%$ First-time responders, variable	OnabotulinumtoxinA (n=688)		
	Treatment cycle 1	Treatment cycle 2	Treatment cycle 3
Frequency of headache days, n (%)	339 (49.3)	78 (11.3)	71 (10.3)
95% CI	45.5% to 53.0%	9.0% to 13.7%	8.1% to 12.6%
Frequency of moderate/severe headache days, n (%)	365 (53.1)	90 (13.1)	59 (8.6)
95% CI	49.3% to 56.8%	10.6% to 15.6%	6.5% to 10.7%
Total cumulative hours of headache on headache days, n (%)	373 (54.2)	80 (11.6)	51 (7.4)
95% CI	50.5% to 57.9%	9.2% to 14.0%	5.5% to 9.4%

*First-time responders for a given time point are patients who never responded at any previous time points.



Toksyna botulinowa

(jedyna rejestracja w tym wskazaniu:
BOTOX, Allergan)

Poziom EBM: A (wg AAN)

Dawki:

195 j (pierwsza sesja)

155 j (kolejne) co 12 tyg.

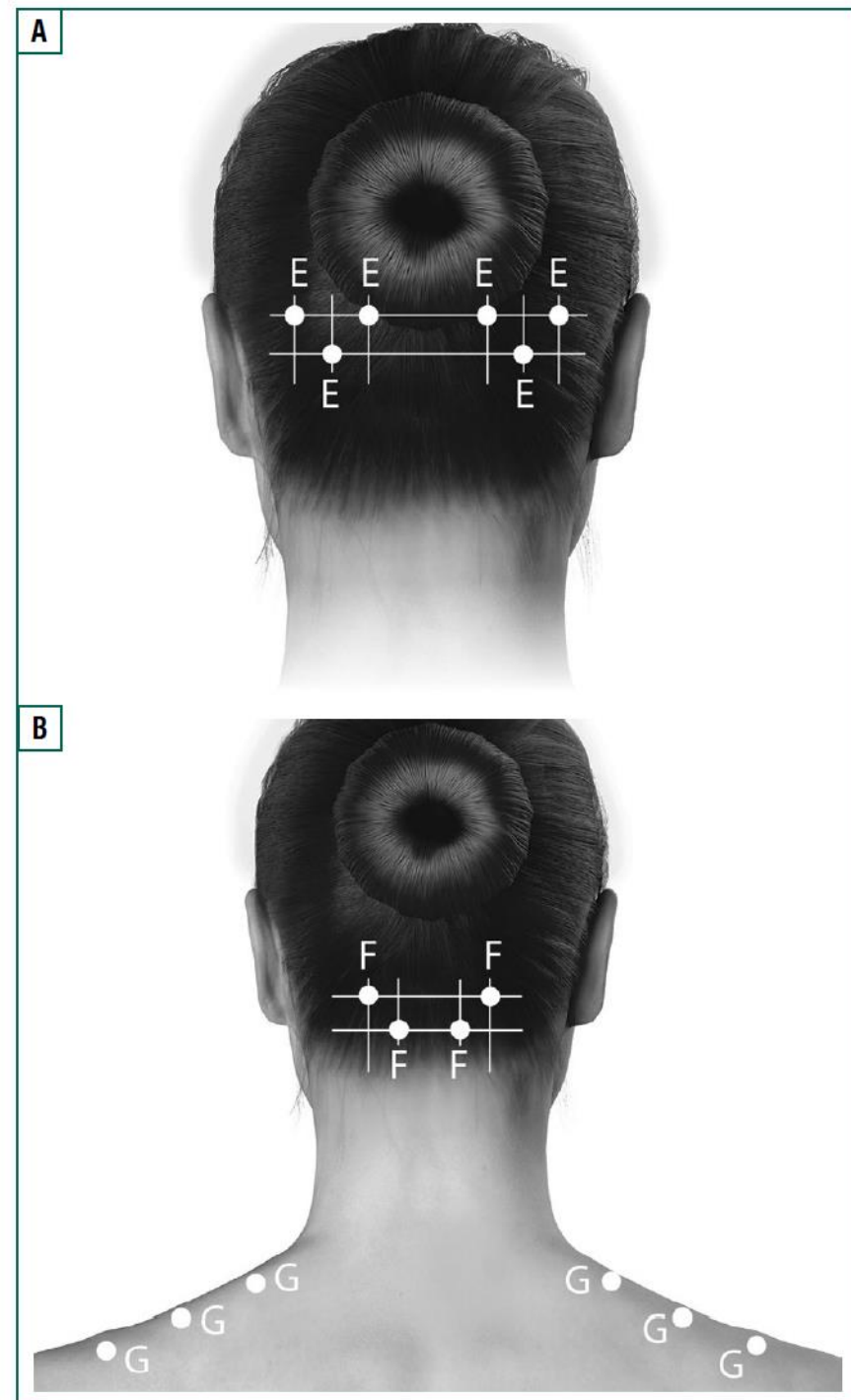
lub powiększona wg zasady:

follow the pain

Leczenie skuteczne, ale
zwykle konieczna 2 i 3 - cia dawka
(konieczny czas na wywołanie tzw.

desensytyzacji

(„oduczenia od bólu”)





Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study

Andrew M. Blumenfeld^{1*}, Richard J. Stark², Marshall C. Freeman³, Amelia Orejudos⁴ and Aubrey Manack Adams⁴

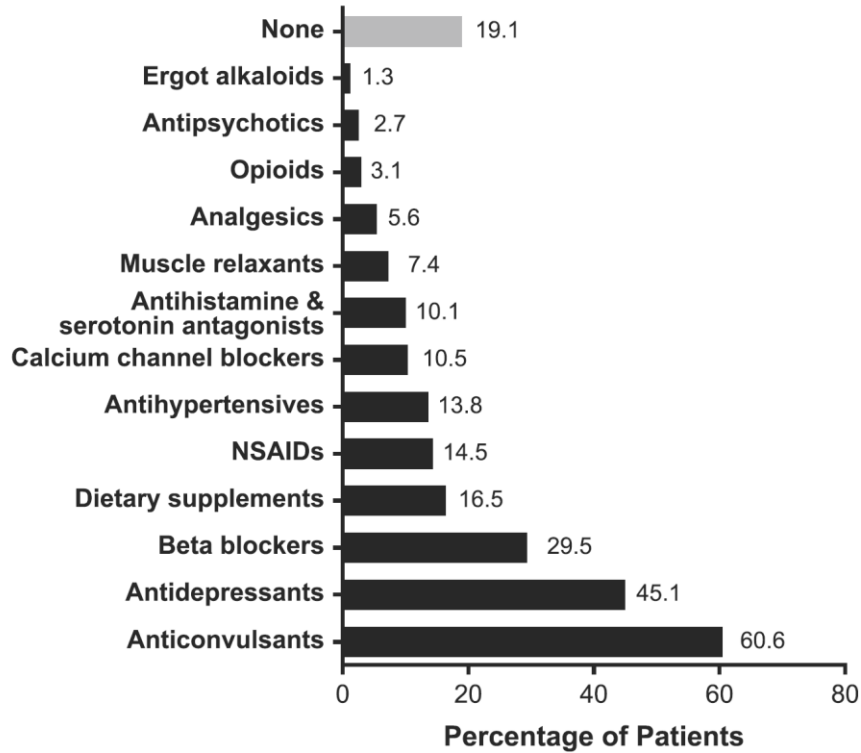
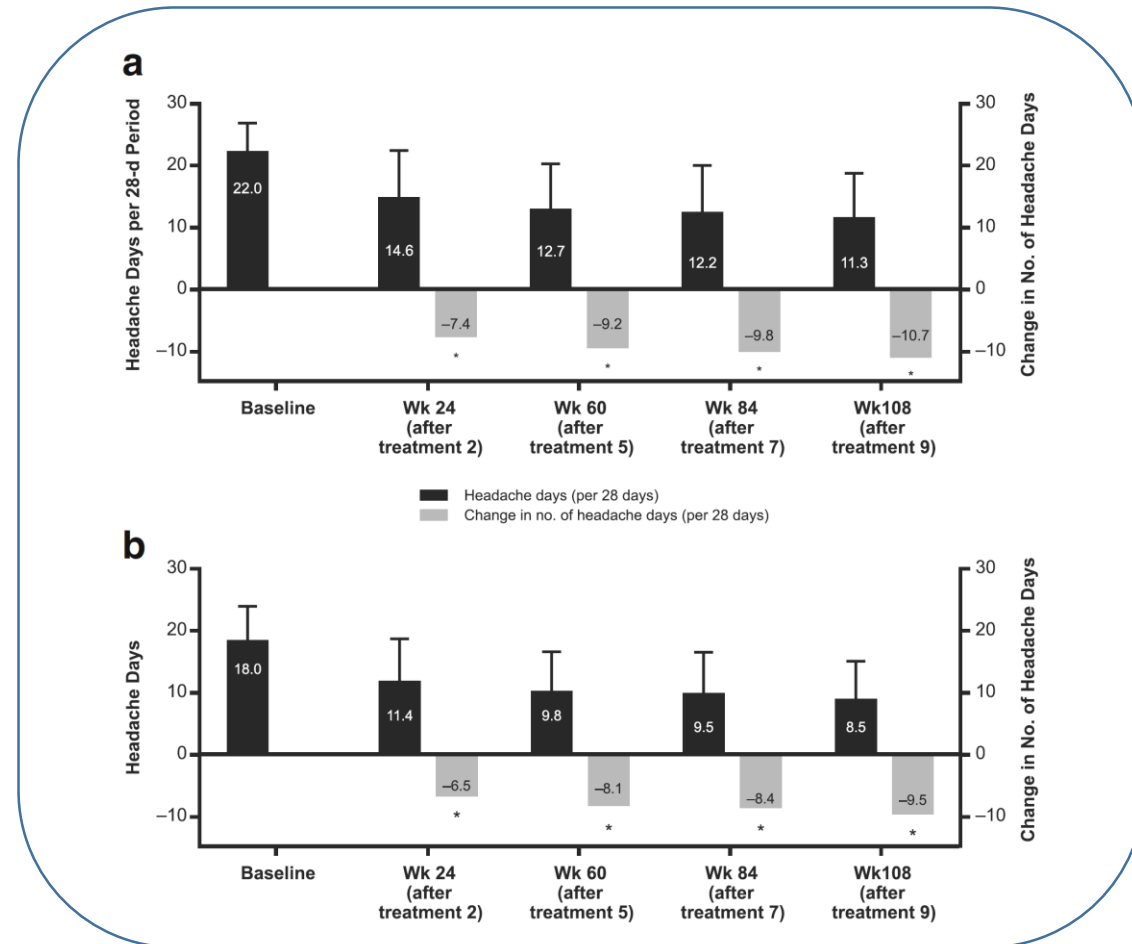
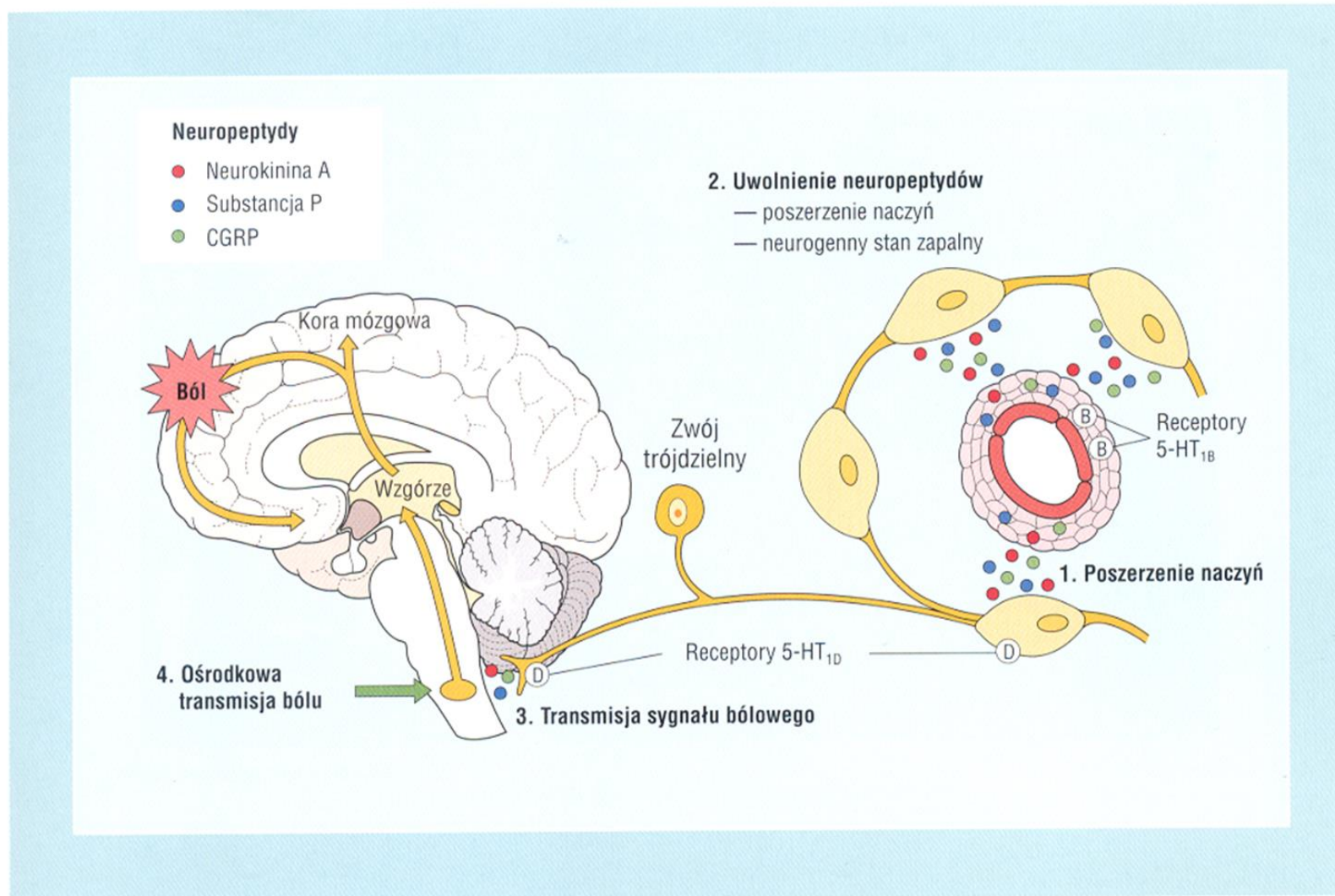


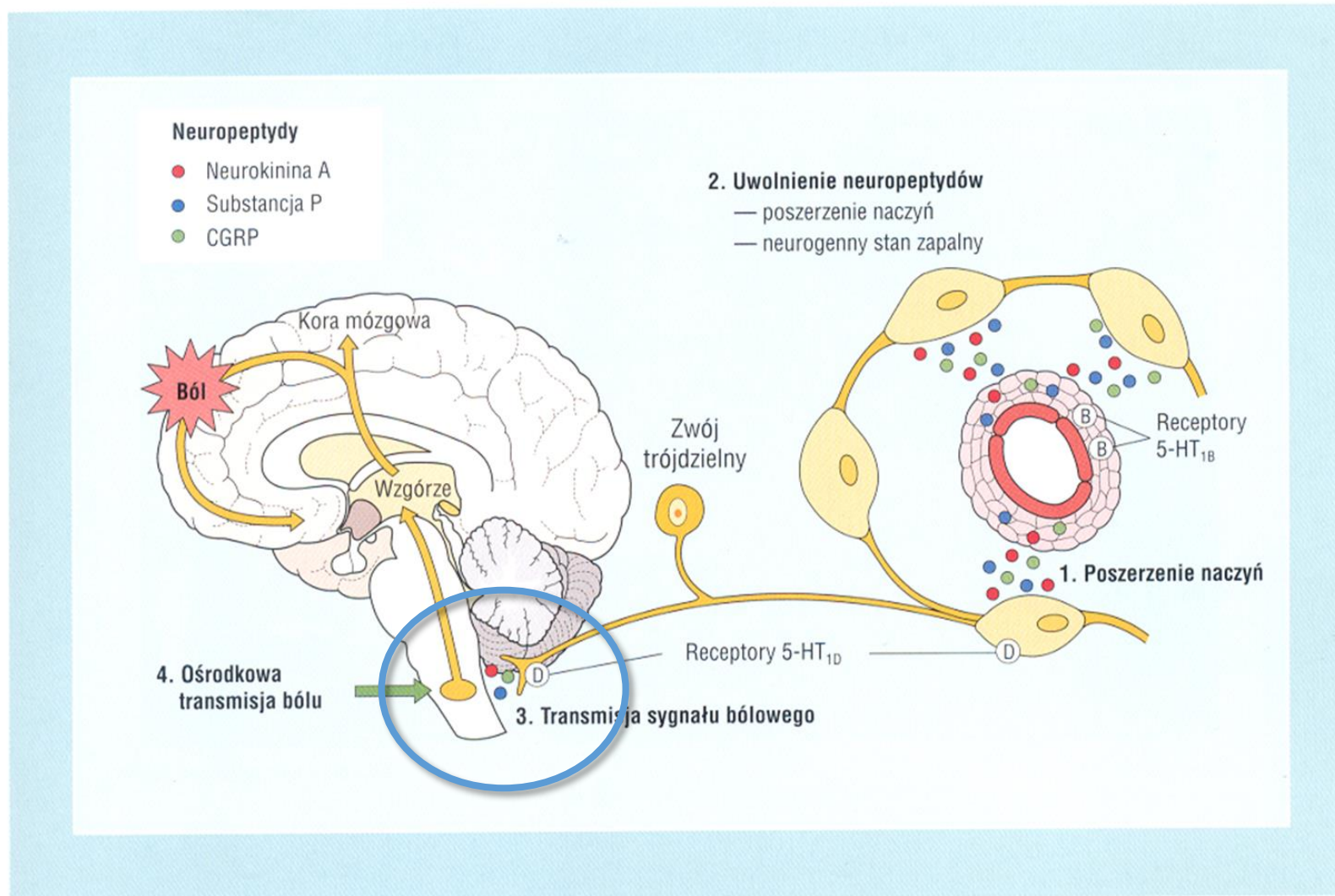
Fig. 3 Oral preventive treatments* currently or previously used by the enrolled population (N = 716). *Oral preventive treatments defined, for the purposes of this study, as any oral medication specifically prescribed for daily use for prevention of headache. NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug



Migrena: patofizjologia (neuropeptydy: Calcitonine Gene Related Peptide - CGRP)

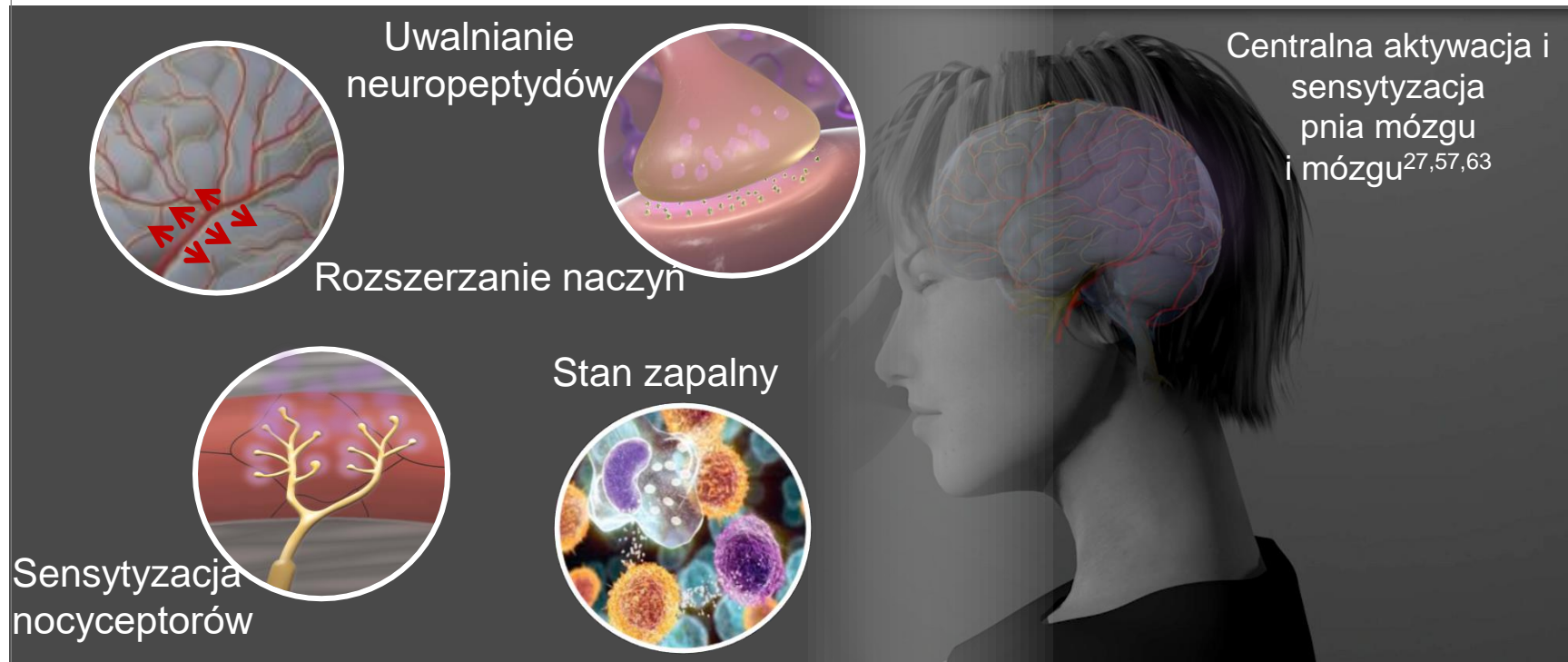


Migrena: patofizjologia (neuropeptydy: Calcitonine Gene Related Peptide - CGRP)



CGRP w patofizjologii migreny

- Złożona rola CGRP w patofizjologii migreny może obejmować wiele procesów w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, w tym:^{57,63}



27. Edvinsson L. *Brit J Clin Pharmacol.* 2015;80:193-199.

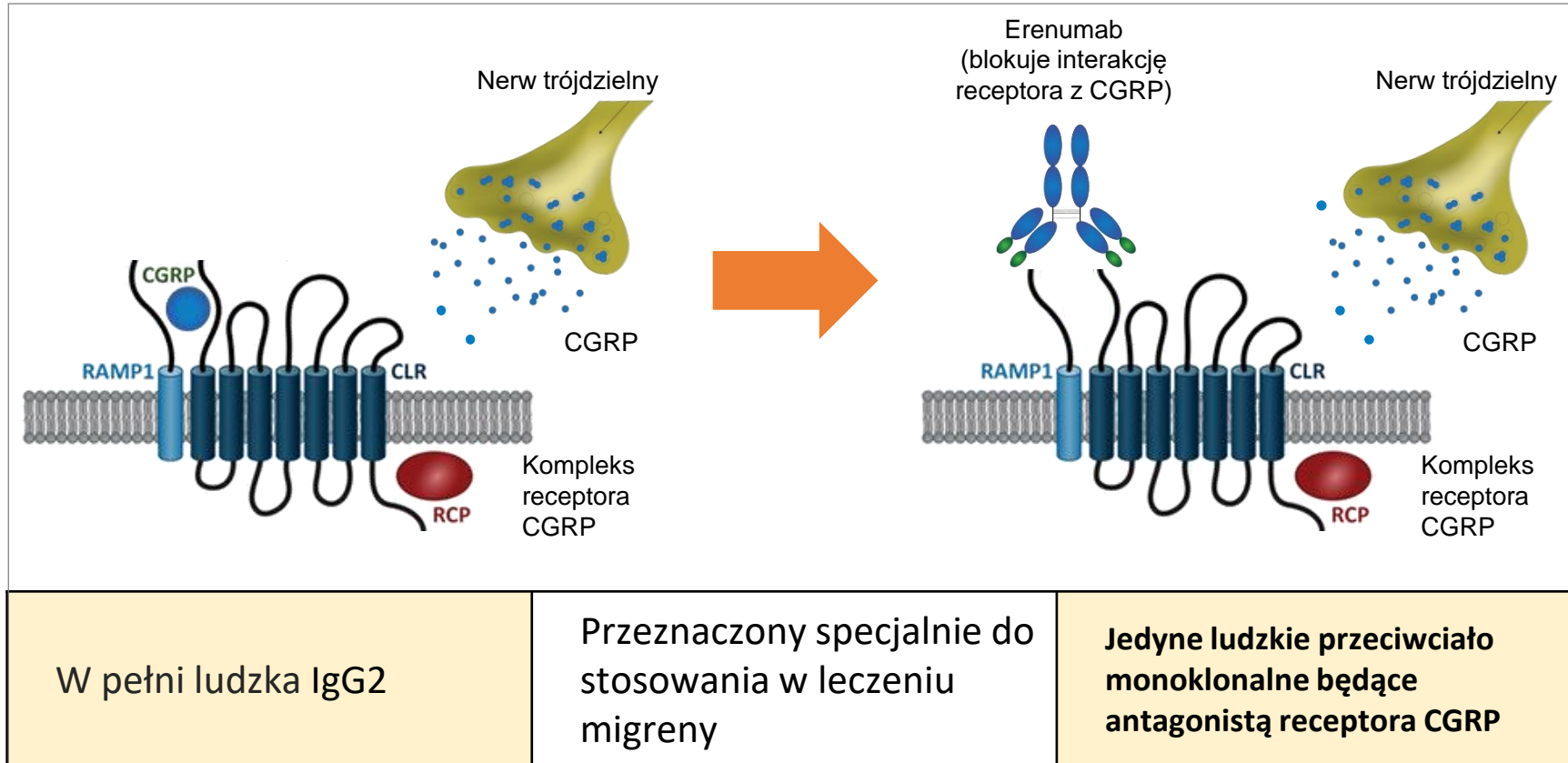
57. Raddant AC, Russo AF. *Expert Rev Mol Med.* 2011;13:e36.

63. Russo AF. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015;55:533-552.

Erenumab – p-ciało monoklonalne przeciwko rec. CGRP

- Zarejestrowany w 2018 roku:
 - do leczenia migreny przewlekłej (co najmniej 15 dni z bólem głowy w tym 8 o charakterystyce bólu migrenowego w m-cu)
 - do leczenia migreny epizodycznej z częstymi i ciężkimi napadami
 - podanie podskórne co 4 tygodnie s.c.

Erenumab jest wysoce selektywnym i silnym antagonistą receptora CGRP



Na podstawie Russo et al. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015;55:533-552.⁶³

CLR = receptor podobny do kalcytoniny; IgG2 = immunoglobulina G2; mAb = przeciwciało monoklonalne; RAMP1 = białko modyfikujące aktywność receptora 1.

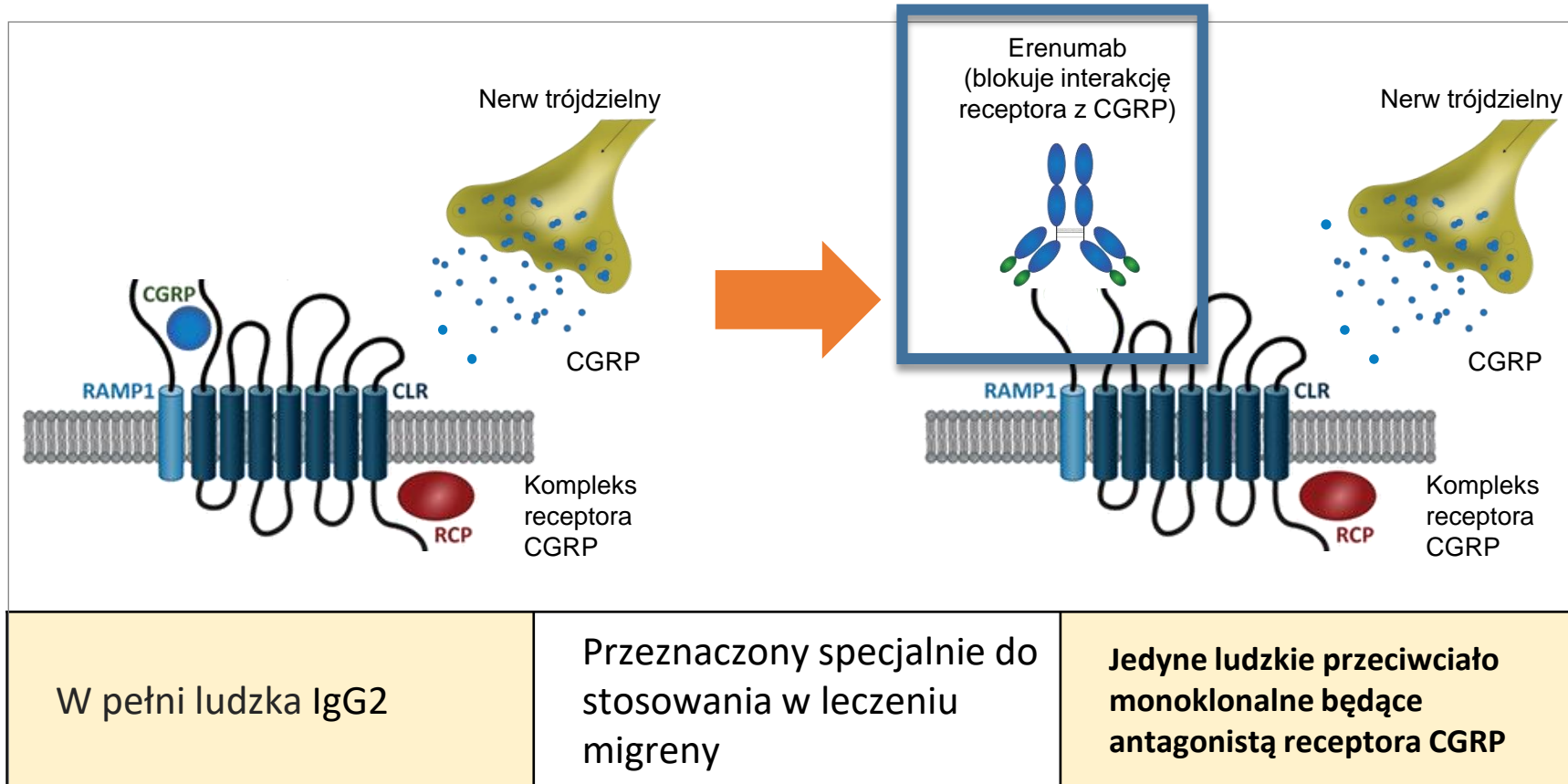
Russo et al. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015;55:533-552.

Shi L, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;356:223-231.

Vu T, et al. *Cephalalgia.* 2015;35(6 suppl):47-48.

Vu T, et al. *Headache.* 2015;55 (Suppl 3):175-176.

Erenumab jest wysoce selektywnym i silnym antagonistą receptora CGRP^{80,226,227}



Na podstawie Russo et al. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015;55:533-552.⁶³

CLR = receptor podobny do kalcytoniny; IgG2 = immunoglobulina G2; mAb = przeciwciało monoklonalne; RAMP1 = białko modyfikujące aktywność receptora 1.

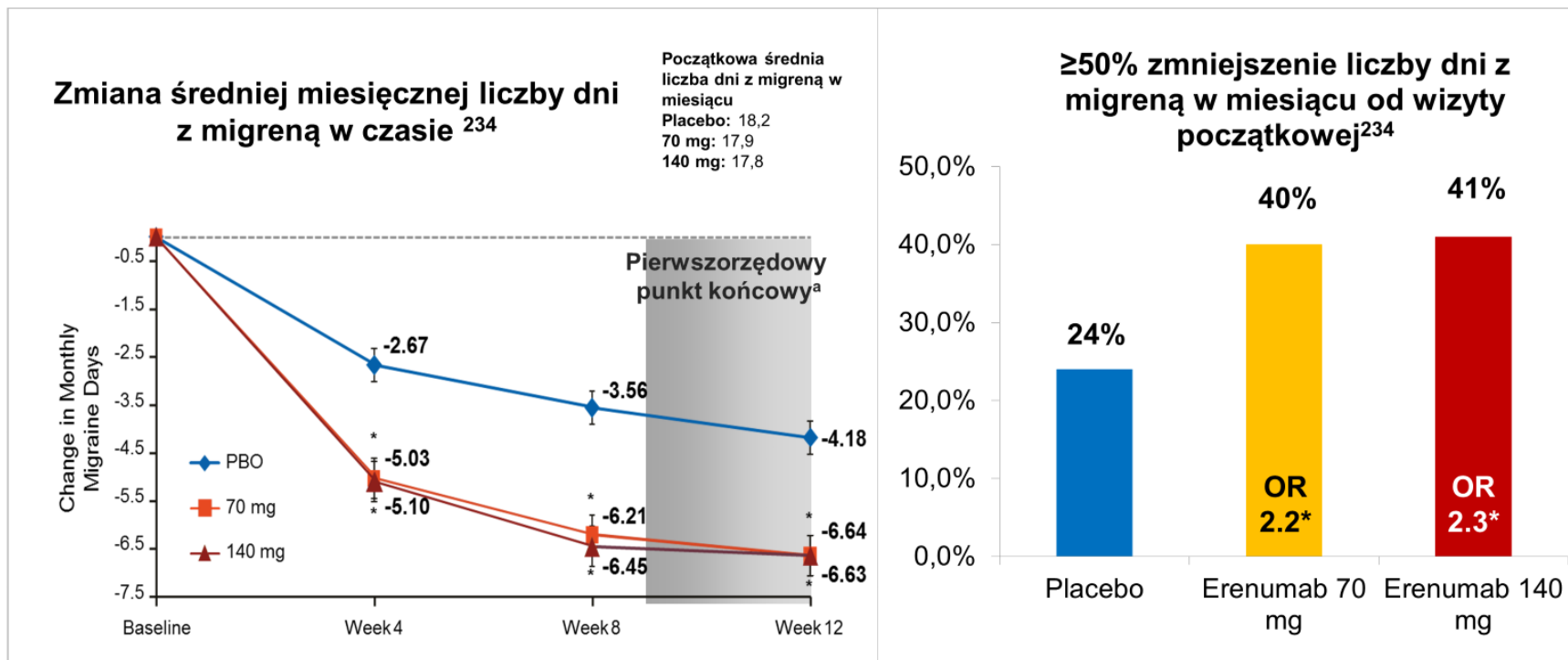
63. Russo et al. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015;55:533-552.

80. Shi L, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;356:223-231.

226. Vu T, et al. *Cephalalgia.* 2015;35(6 suppl):47-48.

227. Vu T, et al. *Headache.* 2015;55 (Suppl 3):175-176.

Erenumab charakteryzował się trwałą skutecznością w leczeniu migreny przewlekłej



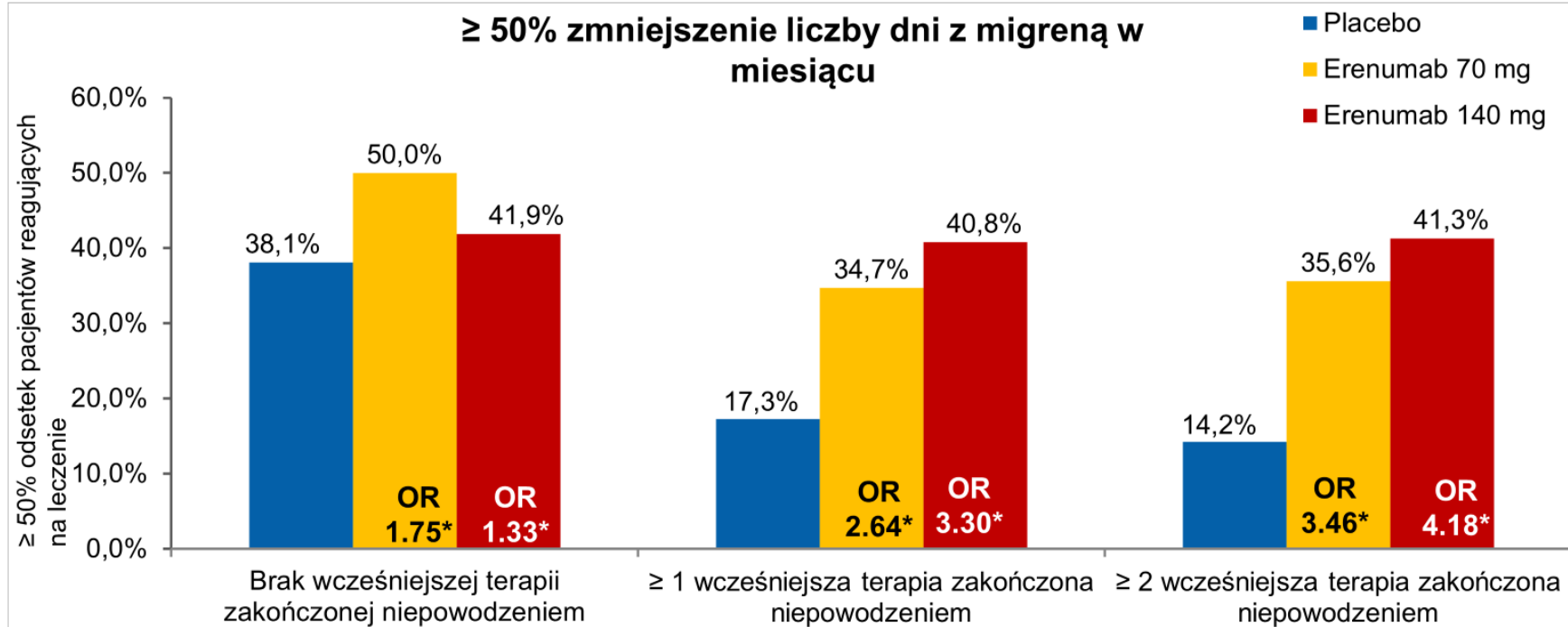
Statystycznie istotne zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu i wzrost odsetka pacjentów reagujących na leczenie ≥50% w przypadku obu dawek w por. z placebo²³⁴

* $p < 0,001$ dla każdej z grup w por. z placebo. OR – iloraz szans

^a -2,4 dnia w przypadku obu dawek w por. z placebo.

234. Tepper S, et al. *Lancet Neurol.* 2017;16:425-434.

Erenumab był skuteczny u pacjentów z migreną przewlekłą i po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia profilaktycznego (cd.)¹¹⁸

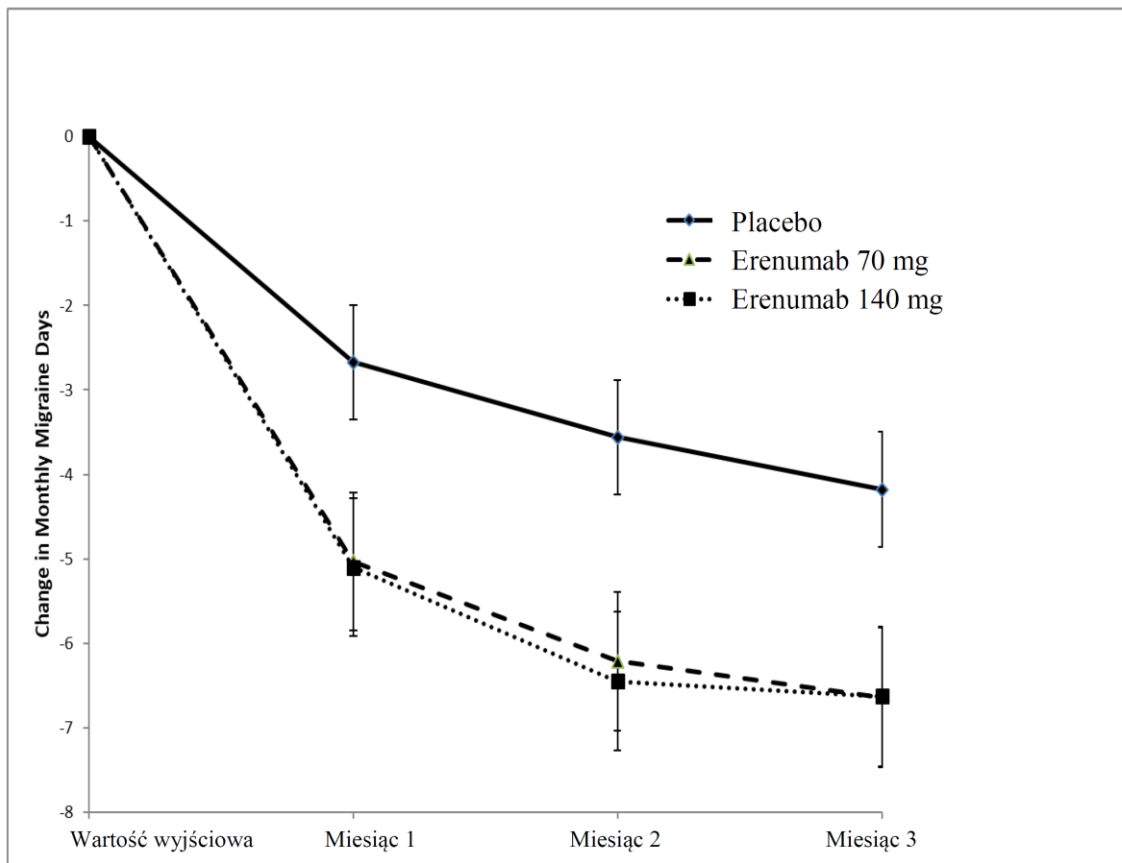


- U pacjentów, u których wcześniejsze leczenie zakończyło się niepowodzeniem, erenumab w dawce 140 mg charakteryzował się konsekwentnie wyższą skutecznością niż ten sam lek w dawce 70 mg
- Efekty terapeutyczne obserwowano konsekwentnie w przypadku erenumabu w dawce 70 mg i 140 mg pod względem zmniejszenia liczby dni z migreną w miesiącu, osiągnięcia ≥ 50% redukcji w porównaniu do wizyty początkowej oraz zmniejszenia liczby dni w miesiącu, w których przyjmowany jest lek przeciwmigrenowy stosowany doraźnie

Skorygowany OR (erenumab w por. z placebo) w miesiącu 3.

118. Ashina M, et al. Prezentacja plakatowa. IHC, Vancouver; 7–10 września 2017 r.

Rycina 1 Zmiana w liczbie dni z migreną na miesiąc od wartości wyjściowych w miarę upływu czasu w badaniu 1. (z uwzględnieniem pierwszorzędowego punktu końcowego w miesiącu 3)

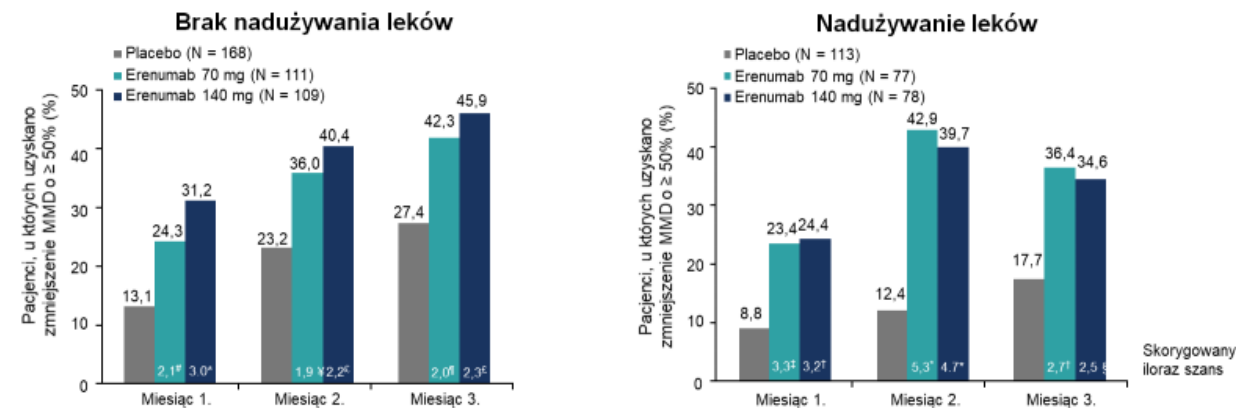


Change in Monthly Migraine Days = Zmiana w liczbie dni z migreną na miesiąc

Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie o zasadniczym znaczeniu dot. migreny przewlekłej, analiza w podgrupach (nadużywanie leków)

Pacjenci, u których uzyskano zmniejszenie MMD o $\geq 50\%$ od punktu początkowego



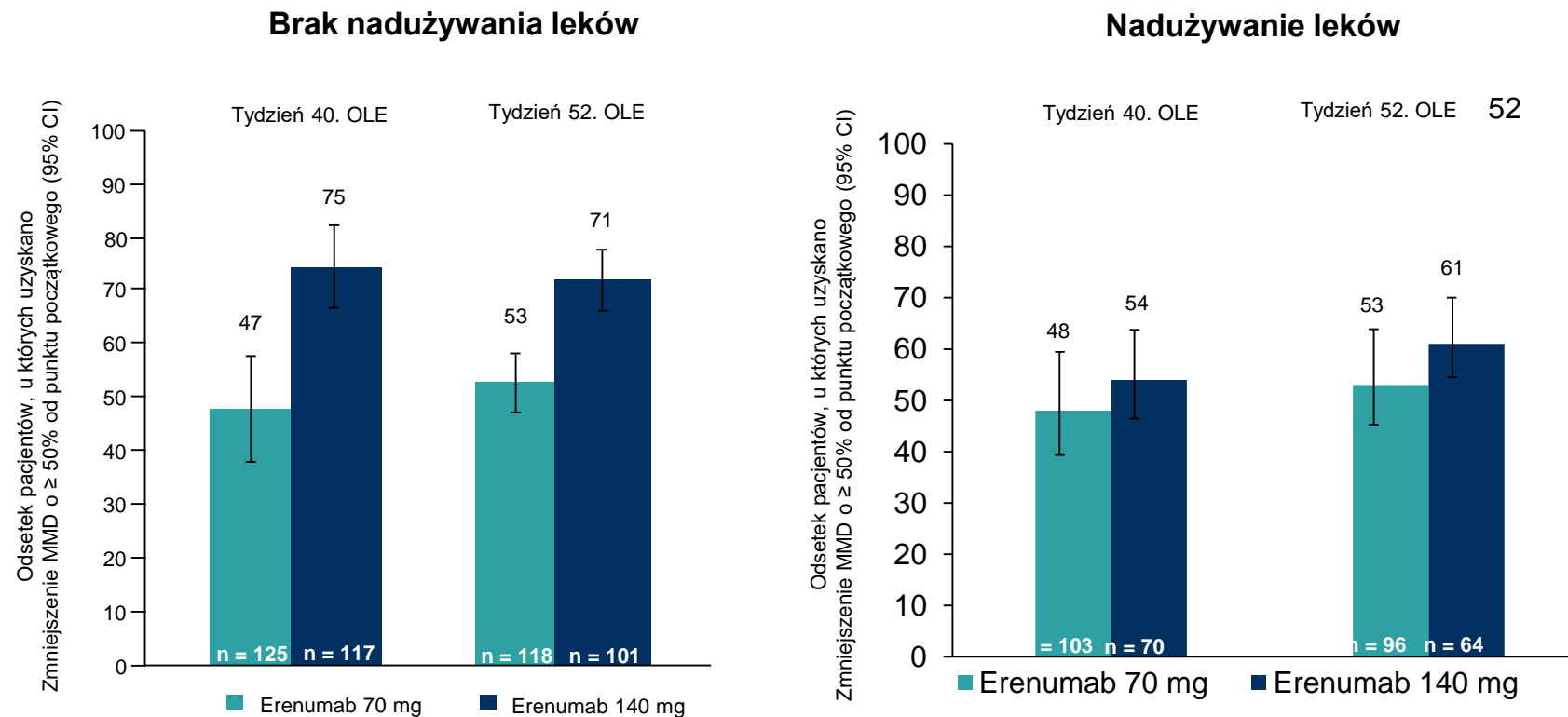
* $p = 0,016$; * $p < 0,001$; * $p = 0,020$; † $p = 0,002$; † $p = 0,010$; † $p = 0,005$; † $p = 0,004$; † $p = 0,007$ w por. z placebo. QM = Q4W. MMD = liczba dni z migreną w miesiącu (ang. *monthly migraine days*), Q4W = co 4 tygodnie, QM = raz w miesiącu. Tepper i wsp. Zaprezentowano podczas: 59. dorocznego zjazdu naukowy Amerykańskiego Towarzystwa Bólów Głowy; 8 czerwca 2017 r., Boston, Massachusetts, Stany Zjednoczone.

Punkty końcowe w ocenie skuteczności

Badanie o zasadniczym znaczeniu dot. migreny przewlekłej, analiza w podgrupach danych z fazy przedłużenia prowadzonej metodą otwartej próby (nadużywanie leków)

- W grupach przyjmujących erenumab w dawce 70 mg i 140 mg zmniejszenie MMD o $\geq 50\%$ uzyskano odpowiednio u 48% i 54% pacjentów w tygodniu 40. oraz u 53% i 61% chorych w tygodniu 52. w przypadku pacjentów nadużywających leków.

Pacjenci, u których uzyskano zmniejszenie MMD o $\geq 50\%$ od punktu początkowego spośród osób, które ukończyły trwającą 52 tygodnie OLE



MMD = liczba dni z migreną w miesiącu (ang. *monthly migraine days*); OLE = faza przedłużenia prowadzona metodą otwartej próby (ang. *open-label extension*);
CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*).
Tepper i wsp. Zaprezentowano podczas: 60. dorocznego zjazdu naukowego Amerykańskiego Towarzystwa Bólów Głowy (ang. *American Headache Society, AHS*);
28 czerwca–1 lipca 2018 roku; San Francisco, Kalifornia, Stany Zjednoczone. Plakat PF109LB.

Bezpieczeństwo erenumabu było podobne do placebo

- Profil działań niepożądanych erenumabu badano u > 2600 pacjentów
- Ból w miejscu iniekcji w badaniach występował rzadko
 - W przypadku migreny przewlekłej: placebo, 1%; erenumab 70 mg, 4%; erenumab 140 mg, 4%
 - W przypadku migreny epizodycznej: placebo, < 1%; erenumab 70 mg, 3,2%; erenumab 140 mg, < 1%
- W przypadku stosowania erenumabu raportowano o niewielkiej możliwości wystąpienia przeciwciał przeciwko erenumabowi i przeciwciał neutralizujących; nie odnotowano wpływu na skuteczność ani bezpieczeństwo
- 90% pacjentów ukończyło 6-miesięczny okres leczenia metodą podwójnie ślepej próby w badaniu STRIVE, co potwierdza tolerancję i łatwość stosowania erenumabu

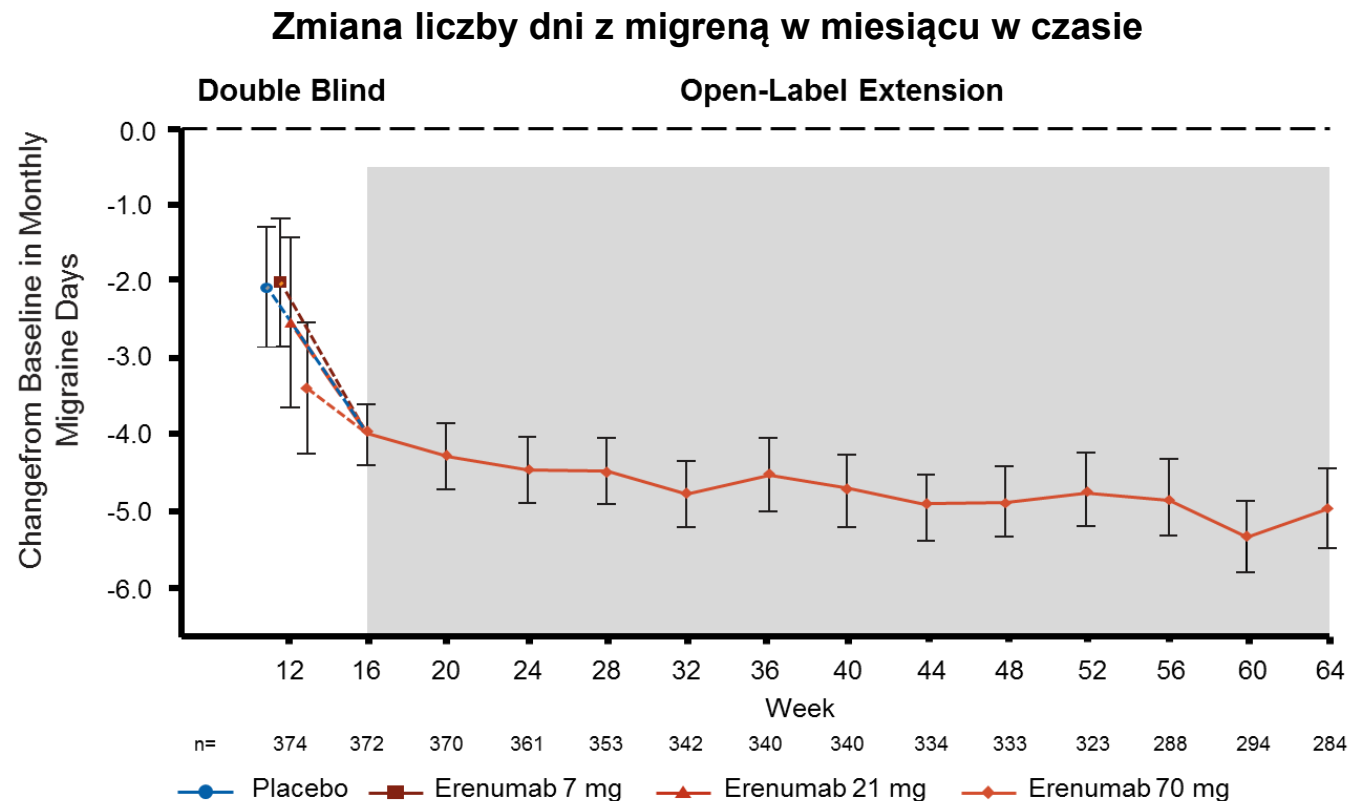
AE = działanie niepożądane.

130. Dane własne.

234. Tepper S, et al. *Lancet Neurol.* 2017;16:425-434.

Erenumab charakteryzował się długoterminową i trwałą skutecznością w przypadku migreny epizodycznej w ciągu 1 roku

- W otwartej fazie przedłużonej badania 2 fazy dotyczącego migreny epizodycznej skuteczność utrzymywała się do 64 tygodni




Podsumowanie

Zmniejszenie średniej MMD u pacjentów leczonych erenumabem w dawce 70 mg utrzymywało się w ciągu co najmniej 1 roku leczenia otwartego

Dodatkowe zmniejszenie MMD stwierdzono po zmianie leczenia z placebo lub niższej dawki erenumabu (7 mg, 21 mg) na erenumab w dawce 70 mg po 12 tygodniach

W tygodniu 64 odpowiedzi $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% uzyskano odpowiednio


u 65%, 42% i 26% pacjentów

Stosowanie erenumabu skutkowało trwałą, stabilną i istotną klinicznie poprawą w zakresie miar upośledzenia sprawności, wpływu bólu głowy i jakości życia związanej z migreną

Profile bezpieczeństwa stosowania i tolerancji erenumabu podczas fazy OLE przy medianie ekspozycji na lek wynoszącej 575 dni (zakres: 28–822) były podobne do obserwowanych w fazie prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby; zasadniczo były one podobne do profilu bezpieczeństwa i tolerancji placebo

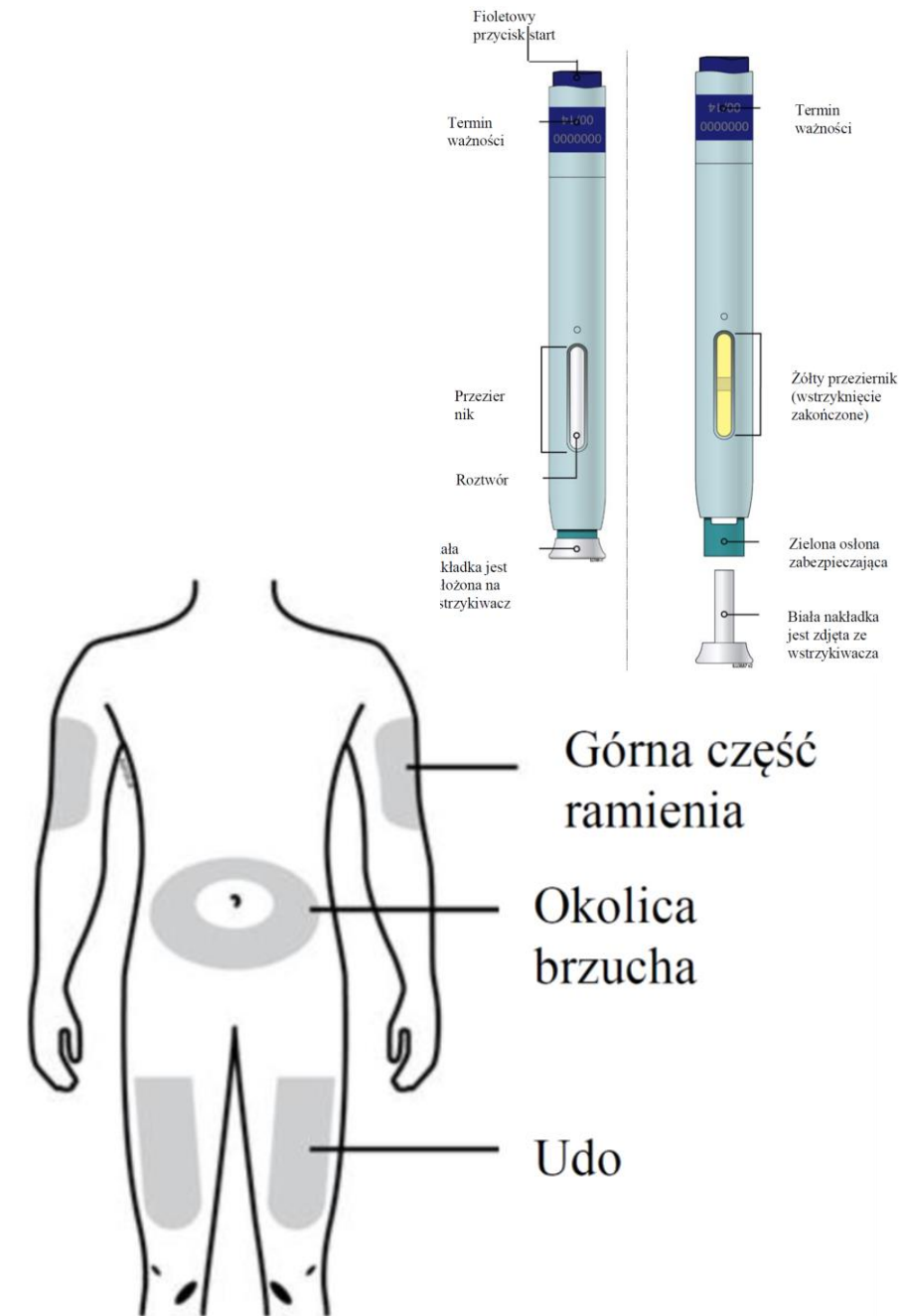
Wyniki te przemawiają na korzyść dalszego prowadzenia badań nad erenumabem jako potencjalną opcją terapeutyczną w profilaktyce migreny

EM = migrena epizodyczna (ang. episodic migraine); MMD = liczba dni z migreną w miesiącu (ang. monthly migraine days); OLE = otwarta faza przedłużenia badania (ang. open-label extension).

1. Ashina N. et al. Poster P003. EHMTIC 2016, Glasgow, Scotland; September 15–18, 2016.

Istotne informacje z ChPL i ulotki dla pacjenta

- Leczenie jest przeznaczone dla pacjentów, u których w chwili rozpoczynania leczenia erenumabem występują przynajmniej 4 dni z migreną na miesiąc (nie tylko migrena przewlekła!!!)
- Zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 70mg erenumabu co 4 tygodnie (Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z podania dawki 140 mg co 4 tygodnie)
- Nie przerywać leczenia przed upływem 3 m-cy (3 cykle)



Efekty długoterminowej terapii

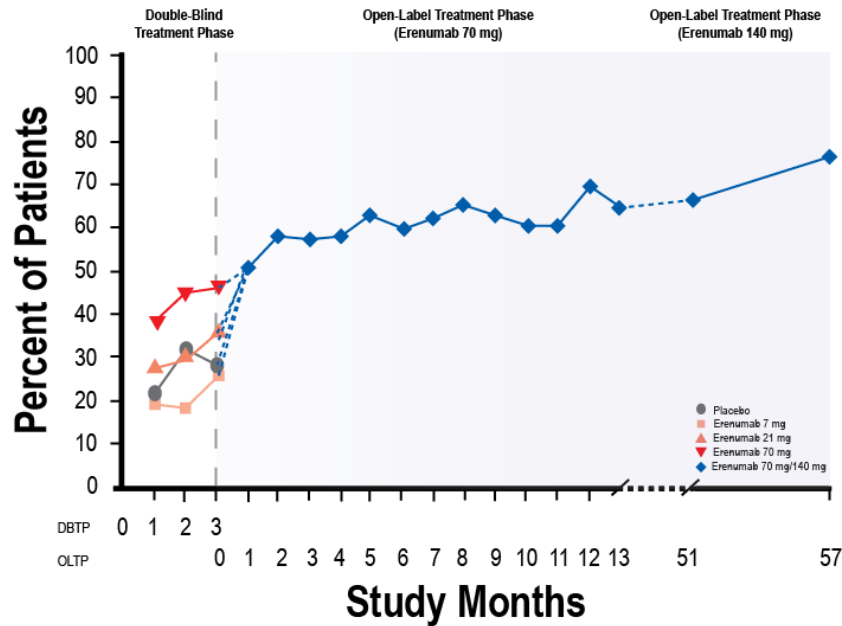
Sustained Efficacy and Long-Term Safety of Erenumab in Patients With Episodic Migraine: 4+-Year Results of a 5-Year, Open-Label Treatment Period

Messoud Ashina,¹ Peter J. Goadsby,² Uwe Reuter,³ Stephen Silberstein,⁴ David W. Dodick,⁵ Denise E. Chou,⁶ Shaloo Pandhi,⁷ Fei Xue,⁶ Feng Zhang,⁶ Sunfa Cheng,⁶ Daniel D. Mikol⁶

¹Department of Neurology, Danish Headache Center, Rigshospitalet Glostrup, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ²NIHR-Wellcome Trust King's Clinical Research Facility, King's College, London, UK; ³Department of Neurology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ⁴Jefferson Headache Center, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA; ⁵Department of Neurology, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, USA; ⁶Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA; ⁷Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

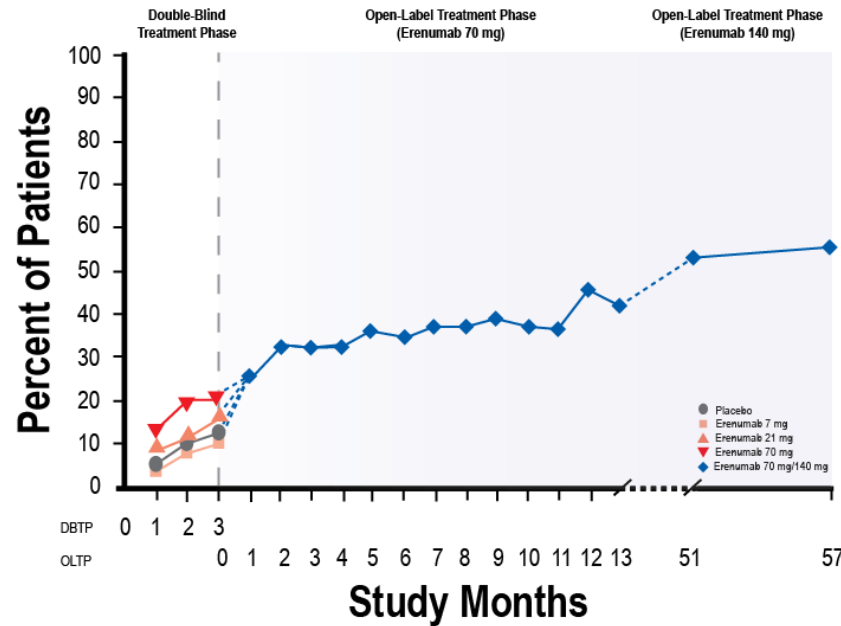
≥ 50%, ≥ 75%, and 100% Reduction in Monthly Migraine Days Over Time

≥ 50% Reduction From Baseline in MMD



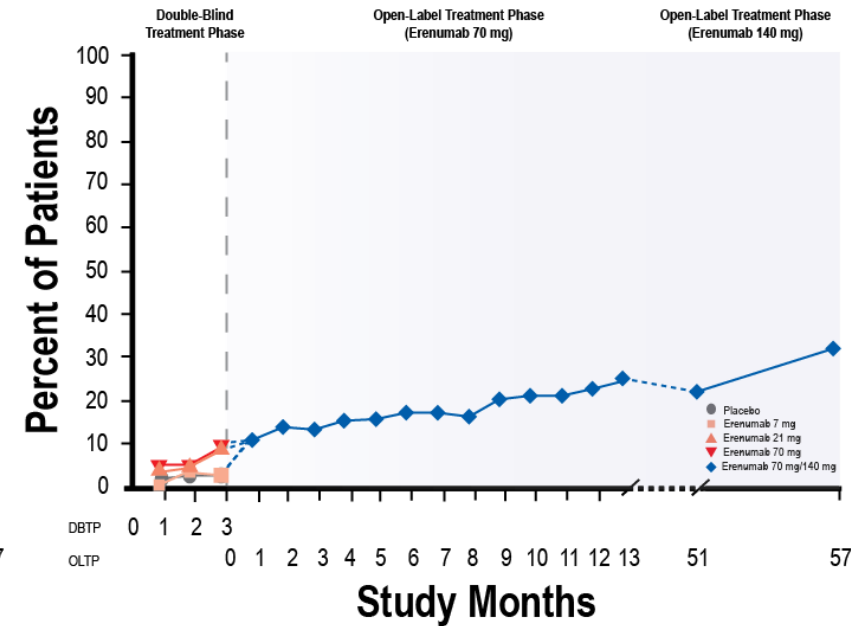
76.5%
achieved ≥ 50% response at
Year 4.5 of OLTP

≥ 75% Reduction From Baseline in MMD



55.7%
achieved ≥ 75% response at
Year 4.5 of OLTP

100% Reduction From Baseline in MMD

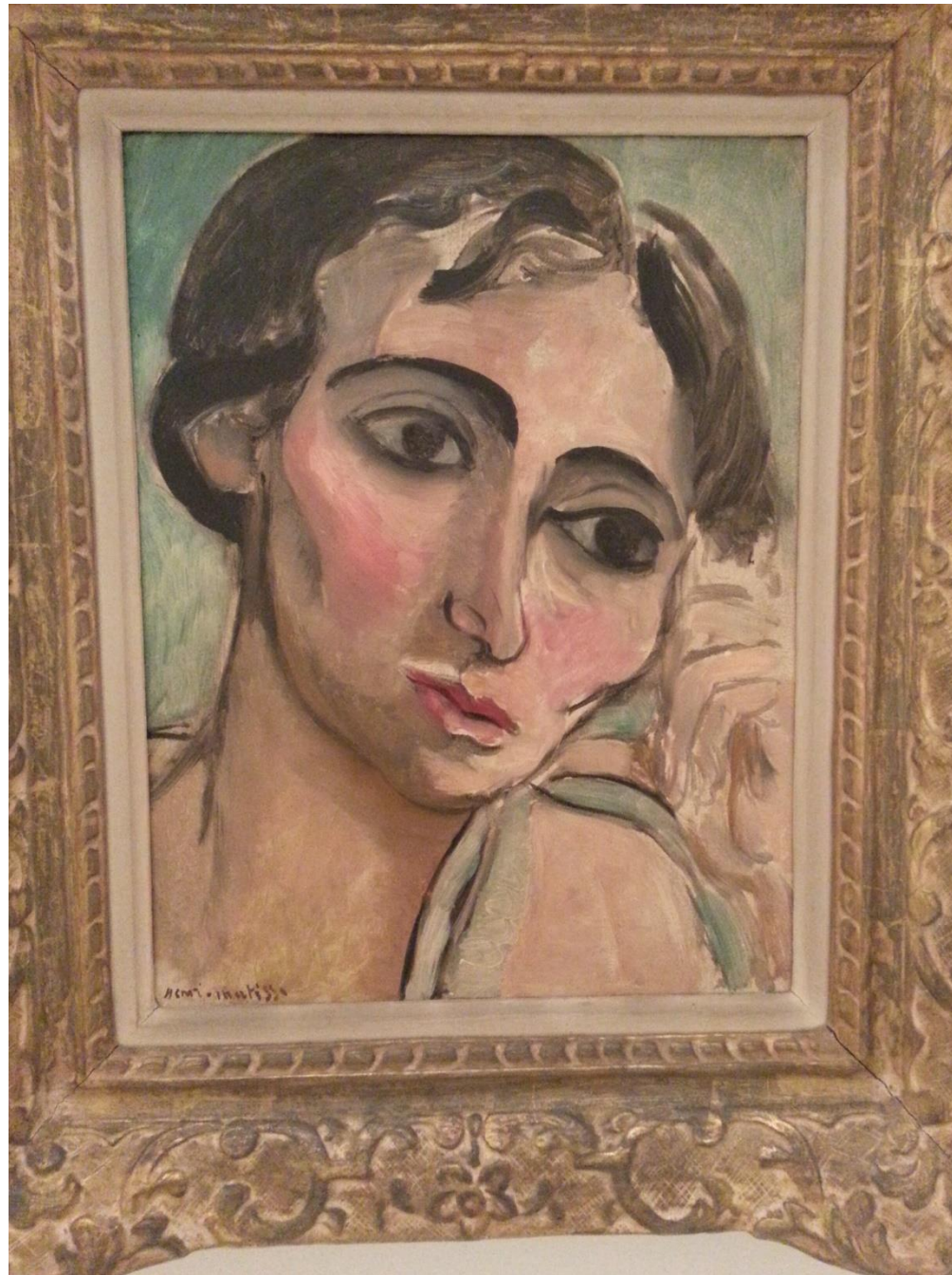


32.9%
achieved 100% response at
Year 4.5 of OLTP

Podsumowanie

- W ponad 4 letniej terapii chorzy kontynuowali leczenie erenumabem z dobrą poprawą (brak efektu wyczerpania skuteczności terapii):
 - redukcja 5.8 dni migrenowych w m-cu (z 8.8 w punkcie startowym badania)
 - 76.5% chorych osiągnęło $\geq 50\%$ odpowiedź, 55.7% osiągnęło poprawę $\geq 75\%$, a **32.9% nawet 100% poprawę** w redukcji ilości dni z migreną w m-cu
 - Redukcja ilości dni, kiedy konieczne było zażywanie leków p-migrenowych (leczenie ataku) - 4.6 (z 6.2 dni wyjściowo)
- Erenumab był dobrze tolerowany i bezpieczny, p-ciała neurotralizujące występowały u $<0,8\%$ chorych i ich podwyższone miana pojawiały się przejściowo

Dziękuję



Matisse
Portrait of the woman
1917