



Govern d'Andorra

PROTOCOL DE PROFILAXI DE LA MIGRANYA AMB ANTICOSSOS MONOCLONALS

Ministeri de Salut

Andorra la Vella, 28 de juny del 2021

PROTOCOL ELABORAT PER LA COMISSIÓ DE MEDICAMENTS
D'ALTA COMPLEXITAT.

PROTOCOL APROVAT PEL MINISTERI DE SALUT EN DATA
28/06/2021.

ÚS D'ANTICOSSOS MONOCLONALS PER A LA PROFILAXI DE LA MIGRANYA

I. INTRODUCCIÓ

La migranya és una cefalea primària que incapacita i es manifesta amb crisis d'entre 4 i 72 hores de durada. La cefalea sol ser d'intensitat moderada o greu, de localització unilateral, caràcter pulsatiu, i empitjora amb l'activitat física rutinària. Pot anar acompanyada de nàusees amb fotofòbia o fonofòbia. En un 30% dels pacients la cefalea va precedida de símptomes neurològics focals transitoris (generalment visuals o sensorials) denominats aura.

En funció de la freqüència de les crisis, les migranyes es classifiquen com segueix:

- **Migranya episòdica (ME)** (< 15 dies de cefalea al mes), que pot classificar-se com d'alta freqüència (entre 10 i 14 dies de cefalea al mes) o de baixa freqüència (< de 10 dies de cefalea al mes).
- **Migranya crònica (MC)** (≥ 15 dies de cefalea al mes, dels quals ≥ 8 són de tipus migranyós, durant més de tres mesos).

L'objectiu del **tractament preventiu** és la reducció de la freqüència, intensitat i duració de les crisis de migranya, de manera que millori la qualitat de vida del pacient, i redueixi l'impacte de la migranya en la seva funcionalitat.

Segons les guies de pràctica clínica,^{1,2} les **indicacions per al tractament preventiu convencional** són les següents:

- ≥ 3 crisis al mes
- Si es tenen < 3 crisis al mes en les condicions següents:
 - crisis prolongades que duren dies
 - crisis intenses que interfereixen en la vida habitual amb una resposta inadequada al tractament simptomàtic
 - ús de tractaments simptomàtics ≥ 2 dies per setmana
 - aures prolongades o no típiques
 - presència de crisis epilèptiques
- Quan hi ha un risc d'abús de fàrmacs o si aquest abús ja està present. Queden exclosos els pacients amb cefalea secundària o induïda per abús d'analgèsics.

Es recomana mantenir el tractament preventiu durant sis mesos (un mínim de tres) i després d'entre nou i dotze mesos intentar retirar-lo lentament. Es considera que el tractament profilàctic és efectiu si redueix la freqüència de crisis mensuals ≥ 50% en un període de tres mesos.³

II. ABORDATGE TERAPÈUTIC DE LA MIGRANYA

1. Primeres línies de tractament

Les guies actuals recomanen com a profilaxi de primera línia el tractament amb betablocadors (propranolol, metoprolol), antiepilèptics (topiramata), calciantagonistes (flunarizina) i antidepressius (amitriptilina). Altres fàrmacs amb evidència demostrada però sense indicació són l'àcid valproic, el candesartan, el lisinopril i la venlafaxina. Es recomana triar el tractament segons les comorbiditats, les preferències dels pacients i el perfil de reaccions adverses dels fàrmacs.^{1, 3}

En pacients amb MC sense resposta o que presenten intolerància o contraindicació als tractaments preventius anteriors, està autoritzat el tractament amb toxina botulínica tipus A. Les guies clíniques en recomanen la utilització quan s'ha fracassat amb dos o tres tractaments profilàctics.

2. Tractament amb anticossos monoclonals

En cas de fracàs dels tractaments profilàctics anteriors, hi ha una nova estratègia terapèutica, que són els anticossos monoclonals inhibidors de la via del CGRP (ATC: N02CD).

El CGRP (pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina) modula senyals nociceptius i és un vasodilatador que s'ha associat a la fisiopatologia de la migranya. Els anticossos monoclonals per al tractament preventiu de la migranya inhibeixen la via d'aquest neuropèptid.

III. CRITERIS PER A L'INICI DE TRACTAMENT AMB ANTICOSSOS MONOCLONALS INHIBIDORS DE LA VIA DEL CGRP⁴⁻⁷

Els criteris per a l'inici de tractament finançat^{4, 7} amb anticossos monoclonals són els següents:

1. Pacients que pateixin migranya durant ≥ 8 dies al mes durant els tres mesos previs a l'inici del tractament (ME d'alta freqüència o MC).
2. Pacients que no hagin respost (reducció de $< 50\%$ dels dies de migranya per mes) a almenys tres classes diferents de tractaments profilàctics previs a dosis òptimes durant almenys tres mesos, que no els tolerin o que estiguin contraindicats.
3. En el cas de pacients amb MC, als tractaments profilàctics previs s'han d'incloure tres cicles amb toxina botulínica tipus A (almenys dos cicles amb dosis de 155 unitats).
4. Pacients que hagin estat adherents als tractaments preventius previs.

En iniciar tractament amb Anticossos inhibidors de la via del CGRP, davant la manca d'evidència de la combinació d'un tractament biològic amb un altre medicament profilàctic, es recomana fer una aproximació seqüencial i limitar-ne l'ús segons les necessitats terapèutiques individualitzades.

No es consideren candidats que hagin de rebre AC monoclonals inhibidors de la via del CGPR^{4,5} els pacients següents:

1. Pacients amb risc cardiovascular aterotrombòtic alt (REGICOR \geq 10%) o antecedents d'esdeveniments cardiovasculars o cerebrovasculars (IAM, AVC, AIT, angina de pit inestable...) → Es recomana fer una revisió cardíaca.
2. Dones embarassades o en període de lactància → Cal assegurar mesures anticonceptives i que no hi hagi embaràs.

Avaluació de l'eficàcia

L'avaluació de l'eficàcia es farà al cap de tres mesos d'haver iniciat el tractament.

Es considera que el tractament ha donat fruit quan s'ha produït una reducció de \geq 50% dels dies de migranya per mes.

En pacients amb MC amb un impacte important (HIT-6 $>$ 55) també es considera que hi ha hagut resposta al tractament en les situacions següents:

1. Reducció de \geq 30% dels dies de migranya per mes, i
2. Disminució d'almenys una categoria en l'escala HIT-6* de la discapacitat/impacte.

* Escala HIT-6 (Headache Impact Test) (vegeu l'annex 1).

En cas que no hi hagi resposta, les opcions en funció del fàrmac i la fitxa tècnica podrien ser les següents:

- Erenumab: es pot augmentar la dosi a 140 mg/4 setmanes i revalorar l'eficàcia als tres mesos. En cas que no hi hagi resposta al tractament, s'ha d'interrompre.
- Galcanezumab o fremanezumab: interrompre el tractament.

En cas d'interrupció per manca de resposta cal fer una valoració individual en funció de cada cas i de les noves evidències.

IV. CIRCUIT DE PRESCRIPCIÓ I DISPENSACIÓ

Prescripció

La prescripció dels fàrmacs biològics per a la profilaxi de la migranya la poden dur a terme metges especialistes en neurologia o equips mixtos de neuròlegs i rehabilitadors amb coneixements especialitzats en la malaltia.

La renovació de la prescripció s'ha d'efectuar després de tres mesos de l'inici del tractament, al cap de sis mesos i posteriorment cada any.

Les prescripcions s'han de fer omplint el full de prescripció específic.

Dispensació

La dispensació amb finançament públic dels fàrmacs biològics per a la profilaxi de la migranya només la pot fer el Servei de Farmàcia de l'HNSM. La dispensació s'efectua per a un mes de tractament.

Actualment, els fàrmacs moduladors del CGRP són alternatives terapèutiques similars. Per tant, el Servei de Farmàcia dispensarà el medicament que presenti un millor perfil econòmic i logístic, sense perjudici de possibles excepcions justificades en pacients concrets.

Seguiment

Per renovar la prescripció cal omplir el full de renovació, que inclou els paràmetres següents:

- Mitjana de dies de migranya per mes des del registre previ.
- Si es té MC, discapacitat mesurada amb l'escala HIT-6.
- Perfil d'adherència.
- Motiu de discontinuïtat del tractament, si escau.

Discontinuació del tractament

- Manca o pèrdua de resposta al tractament.

- Pacients que presentin < 4 dies de migranya al mes. En els casos en què el tractament hagi estat efectiu, es recomana valorar-ne l'aturada entre sis i dotze mesos després d'iniciar-lo, com en la resta de fàrmacs preventius de la migranya.
- Toxicitat/intolerància inacceptable.
- Planificació o confirmació d'embaràs.
- Manca d'adherència. En general, es considera manca d'adherència quan el nombre d'administracions és de < 80% del que diu la teoria. En el cas dels anticossos monoclonals per a la profilaxi de la migranya, d'administració mensual, es considera manca d'adherència la no administració d'una dosi de tractament, durant un període de tres mesos.
- Per decisió del pacient.

Farmacovigilància

Cal notificar qualsevol sospita de reacció adversa als medicaments al Centre de Farmacovigilància mitjançant el formulari en línia disponible a la pàgina web del ministeri encarregat de la salut (<http://www.salut.ad/RAM/>).

ANNEX 1. ESCALA HIT-6¹⁰

Escala HIT-6

Fecha: / /

INSTRUCCIONES: En cada pregunta debe marcar con una cruz la casilla que corresponda a su respuesta.

1. Cuando usted tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia el dolor es intenso?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. ¿Con qué frecuencia el dolor de cabeza limita su capacidad para realizar actividades diarias habituales como las tareas domésticas, el trabajo, los estudios o actividades sociales?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Cuando tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia desearía poder acostarse?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido demasiado cansada/o para trabajar o realizar las actividades diarias debido a su dolor de cabeza?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido harta/o o irritada/o debido a su dolor de cabeza?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia el dolor de cabeza ha limitado su capacidad para concentrarse en el trabajo o en las actividades diarias?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Valoración (a completar por el investigador):

Nunca 6 puntos x _____ (n° respuestas)
 Pocas veces 8 puntos x _____ (n° respuestas)
 A veces 10 puntos x _____ (n° respuestas)
 Muy a menudo 11 puntos x _____ (n° respuestas)
 Siempre 13 puntos x _____ (n° respuestas)

Puntuación total:

Descripción e Interpretación de HIT:

El Examen del Impacto del Dolor de Cabeza (HIT) es una herramienta utilizada para medir el impacto que los dolores de cabeza tienen en su capacidad para funcionar en el trabajo, la casa, la escuela y en situaciones sociales. Su puntuación le muestra el efecto que los dolores de cabeza tienen en la vida diaria normal y en su capacidad para funcionar. HIT fue desarrollado por un equipo internacional de expertos en dolores de cabeza de neurología y de medicina de cuidados primarios en colaboración con los psicólogos quienes desarrollaron la herramienta de valoración de la salud SF-36.

Si obtuvo una puntuación de 60 ó más: IMPACTO MUY SEVERO

Sus dolores de cabeza están teniendo un impacto muy severo en su vida. Usted puede estar experimentando dolor que lo inhabilita y otros síntomas que son aún más severos que los de aquellos otros afectados por dolores de cabeza. No permita que sus dolores de cabeza le impidan disfrutar de las cosas importantes en su vida como la familia, el trabajo, la escuela o las actividades sociales. Haga una cita **hoy** para que comente los resultados de su HIT-6 y sus dolores de cabeza con su doctor.

Si obtuvo una puntuación entre 56-59: IMPACTO IMPORTANTE

Sus dolores de cabeza están teniendo un impacto importante en su vida. Como resultado usted puede estar experimentando dolor severo y otros síntomas, ocasionándole que pierda la oportunidad de pasar el tiempo con la familia, el trabajo, la escuela o en actividades sociales. Haga una cita **hoy** para que comente los resultados de su HIT-6 y sus dolores de cabeza con su doctor.

Si obtuvo una puntuación entre 50-55: CIERTO IMPACTO

Sus dolores de cabeza están teniendo un cierto impacto en su vida. Sus dolores de cabeza no deberían hacerle perder la oportunidad de pasar el tiempo con la familia, el trabajo, la escuela o en actividades sociales. Asegúrese de comentar los resultados de su HIT-6 y sus dolores de cabeza en la próxima cita con su doctor.

Si obtuvo una puntuación de 49 ó menos: POCO O NINGÚN IMPACTO

Sus dolores de cabeza están teniendo poco ó ningún impacto en su vida en este momento. Lo alentamos que tome el HIT-6 cada mes para continuar el seguimiento de cómo sus dolores de cabeza afectan su vida.

Cuando su puntuación sea de 50 ó más:

Debería compartir los resultados con su doctor. Los dolores de cabeza que están alterando su vida podrían ser migraña. Lleve consigo el HIT-6 cuando visite a su doctor porque la investigación muestra que cuando los doctores comprenden exactamente qué tan mal afectan los dolores de cabeza la vida de sus pacientes, es más probable que proporcionen un programa de tratamiento exitoso, que pudiera incluir el medicamento. **HIT está disponible también en Internet en www.headachetest.com.** La versión de Internet le permite imprimir el informe personal de sus resultados así como una versión especial detallada de su doctor. No olvide tomar de nuevo el HIT-6 o intentar la versión de Internet para continuar vigilando su progreso.

V. NOTES

- 1) Sociedad Española de Neurología (SEN). *Guías diagnósticas y terapéuticas de la SEN 2016. Guía práctica diagnóstico terapéutico de la Cefalea del adulto y el niño en Urgencias.*
- 2) Societat Catalana de Neurologia. *Guies Mèdiques de la Societat Catalana de Neurologia. Protocol de diagnòstic i tractament de la cefalea.* 2019.
- 3) Evers S., Afra J., Frese A., Goadsby P. J., Linde M., et al. *EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force.* *Eur J Neurol*, 2009, Sep; 16(9):968-81.
- 4) Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús d'erenumab i galcanezumab per al tractament profilàctic de la migranya. Programa d'harmonització farmacoterapèutica Catsalut. Febrer del 2020.
- 5) Aimovig. (CT17223). Paris (France): Hauté Autorité de Santé (HAS). Février 2019.
- 6) *Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de migraña.* Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). IPT, 62/2019. V1. Fecha de publicación: 15 de noviembre de 2019.
- 7) *Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña.* Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). IPT, 63/2019. V1. Fecha de publicación: 15 de noviembre de 2019.
- 8) Fitxa tècnica d'Aimovig® (erenumab). European Medicines Agency (EMA) 2018.
- 9) Fitxa tècnica d'Emgality® (galcanezumab). European Medicines Agency (EMA) 2018.
- 10) Grupo de estudio de cefaleas. Escala Hit-6. http://cefaleas.sen.es/pdf/Escala_HIT6.pdf