

Biologická léčba migrény – dá se pacientům pomoci při neúčinnosti první anti CGRP protilátky změnou terapie?

Kazuistiky z centra pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy FTN Praha

MUDr. Jolana Marková, FEAN

Neurologická klinika 3. LF UK a FTN, Praha

V současné době je dostupná biologická léčba migrény protilátkami proti receptoru CGRP nebo ligandu CGRP pro pacienty, kde selhala profylaktická léčba standardními metodami. Biologická léčba je velmi efektivní a většině pacientů se uleví od bolestí a podstatně zlepší kvalita života. V některých případech se ale zlepšení nedostaví vůbec a/nebo není dostatečné pro další úhradu této léčby a lék není dále poskytován. Pak se často objeví otázka na další postup v léčbě, co dělat v případě, kdy selhala nejmodernější léčba. Teoreticky lze soudit, že pokud se nedostavil efekt blokádou receptoru, mohla by pomoci blokáda ligandu – „switch“ z jednoho preparátu na jiný. Tento postup jsme v centru ve Fakultní Thomayerově nemocnici vyzkoušeli u 15 pacientů. V textu uvádím jako příklad kazuistiky našich tří pacientek. V závěru článku pak i současný názor Ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) na tuto problematiku.

Klíčová slova: migréna, léčba protilátkami proti CGRP (calcitonin gene-related polypeptid), změna léčby – switch, Aimovig, Ajovy, Emgality, Vyepti.

Biological therapy of migraine: can patients who do not respond to the first anti-CGRP antibody be helped by changing treatment?

Case reports from the Headache Center in Thomayer University Hospital, Prague

Currently, biological therapy of migraine with antibodies against the CGRP receptor or CGRP ligand is available for patients in whom prophylactic treatment with standard methods has failed. Biological therapy is very effective, with most patients experiencing pain relief and substantial improvement in the quality of life. In some cases, however, there is either no improvement at all or it is not sufficient for further reimbursement of this treatment, and the drug is no longer provided. Then, the question often arises as to how to proceed with treatment, what to do when the most up-to-date treatment has failed. Theoretically, it could be assumed that if receptor blockade had no effect, blocking the ligand could be of benefit, i.e. switching from one drug to another. This procedure has been tested in 15 patients at our Thomayer University Hospital centre. As an example, case reports of our three female patients are presented. The article is concluded with the current opinion of the Czech State Institute for Drug Control (SUKL) on this issue.

Key words: migraine, treatment with anti-CGRP (calcitonin gene-related polypeptide) antibodies, treatment switch, Aimovig, Ajovy, Emgality, Vyepti.

V centrech pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy se setkáváme často s pacienty, u kterých již byla vyzkoušena téměř všechna dostupná

standardní profylaktická medikace, a přesto efektu v redukci počtu dnů s migrénou za měsíc (MMD) nebylo dosaženo. V těchto případech

je plně indikováno i hrazeno nasazení moderní léčby monoklonálními protilátkami – buď proti receptoru CGRP (calcitonin gene-related po-



MUDr. Jolana Marková, FEAN
Neurologická klinika 3. LF UK a FTN, Praha
jolana.markova@ftn.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(5):385-388

Článek přijat redakcí: 18. 6. 2023

Článek přijat k publikaci: 20. 7. 2023

lypeptid) – erenumab (Aimovig), nebo protilátkou proti ligandu (mediátoru) CGRP – kam patří – v pořadí, jak přicházely na trh v České republice – fremanezumab (Ajovy), galcanezumab (Emgality) a eptinezumab (Vyepti).

CGRP má prokazatelně zásadní úlohu v rozvoji migrenózního děje, který vede k rozvoji intenzivní bolesti. U většiny pacientů je léčba protilátkami proti CGRP (anti CGRP) efektivní a velmi dobře tolerovaná, vede k podstatnému zlepšení kvality života pacientů, atak je méně, jsou méně intenzivní, kratší a daleko lépe zvladatelné nižší dávkou akutní medikace. Často od pacientů slyšíme, že žijí jiný život, nebojí se plánovat rodinné i profesní aktivity bez strachu, že přijde ataka a vše budou muset zrušit. Léčba je zdravotní pojišťovnou nadále hrazena v situaci, kdy dojde alespoň k 50% redukci MMD od třetího měsíce léčby a v dalších měsících efektivita neklesá.

Podle údajů z našeho centra ve Fakultní Thomayerově nemocnici, kde je v tuto dobu léčeno biologickou léčbou více než 300 pacientů, se u asi 10 % pacientů dostatečná efektivita neprokáže a léčbu je nutné pro nesplnění úhradových podmínek ukončit. Někdy efekt není dostatečný již po prvních třech měsících, kdy to pacient celkem pochopí. Někdy je však léčba po dobu půl roku nebo roku uspokojivá, a teprve pak se počet atak opět zvýší a léčba musí být ukončena.

V těchto situacích se všichni pacienti ptají, co tedy bude dále. Někteří se diví nebo se ukončení léčby brání, vždyť ataky jsou prokazatelně kratší, lépe tolerované, s méně intenzivní bolestí, bez zvracení, ale protože frekvence MMD dostatečně nepoklesne, nejsou splněny podmínky pro další úhradu této léčby.

Dovolují si uvést tři klinické případy, kdy u různých pacientek došlo k ukončení léčby z důvodu nedostatečné efektivity a popsat, jak jsme pokračovali dále.

Kazuistika 1 – pacientka 18 let při převzetí do centra v roce 2018

Pacientka s recidivujícími bolestmi hlavy od dětství, přišla poprvé do centra v 18 letech věku. V osobní anamnéze je hypothyreóza na terapii, je sledována a léčena na revmatologii pro eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou. V době předání do centra byla stran

migrény již půl roku na terapii topiramátem 50 mg v dávce 0-0-1, sumatriptan měla jako účinný lék akutní ataky. Dle diáře měla frekvenci atak od 6 do 9 v měsíci (monthly migraine days, MMD). Diagnóza stanovena: **frekventní epizodická migréna bez aury**. Při kontrole za 4 měsíce byla frekvence atak stejná, ale sdělovala, že se jí nedaří ve škole, je zpomalená, informace si nezapamätuje. Proto byl *topiramát* po roce podávání vysazen pro nežádoucí účinek na kognici a byla nasazena léčba *Cinarizinem*. Při další kontrole po třech měsících byl počet MMD beze změny a bylo rozhodnuto o nasazení léčby *Aimovigem*, jedinou protilátkou, která byla v té době v ČR dostupná. Původní počet MMD byl 9, po 3 měsících léčby byla pacientka spokojená, počet atak poklesl na 3-2-2 MMD a v léčbě jsme pokračovali. Dva roky byl efekt terapie *Aimovigem* prokazatelný, pak se stav ale zhoršil, pacientka byla opět opakovaně na pohotovosti s déletrvajícími migrenózními atakami, počet dnů s migrénou byl 6-5-9 MMD za poslední 3 měsíce, proto byla léčba *Aimovigem* ukončena pro nesplnění úhradových podmínek pro nedostatečnou účinnost. Pacientka byla ponechána bez profylaxe. Po 3 měsících byl stav ještě zhoršen, frekvence atak byla 12-10-12 MMD, při každé atace užila sumatriptan – byla tedy splněna kritéria i pro triptanovou medication overuse headache (MOH). Rozhodli jsme se podat jinou protilátku (ZP neměla námitky) a zahájili jsme léčbu *Ajovy*, 1x měsíčně ve stejném režimu jako *Aimovig*. Stav se zlepšil, frekvence zapsaná v diáři byla 5-5-4 MMD. V léčbě *Ajovy* jsme pokračovali, pacientka prodělala i covid, ale covidové bolesti hlavy odezněly uspokojivě a při poslední kontrole v dubnu 2023 byl počet MMD 4-2-4. Pacientka je spokojená, studuje aktuálně medicínu na Lékařské fakultě, s kognicí problémy již nemá.

Kazuistika 2 – pacientka 38 let při převzetí do centra v roce 2012

V osobní anamnéze thyreopatie, užívá Letrox, pracuje jako poštovní doručovatelka. Jako lék akutní ataky užívá Algifen, Ibalgin nebo sumatriptan. Bolesti hlavy měla v té době asi dva roky, charakter ataky splňuje diagnostická kritéria pro migrénu bez aury. Zpočátku

byla ataka tak 2x do měsíce, během dvou let se frekvence zvýšila na skoro 20 dnů v měsíci. Byla vyšetřena na neurologické ambulanci v místě bydliště, nasazen *mirtazapin*, bez efektu. Pro léčbu ataky si brala sumatriptan. Diagnóza tedy stanovena jako **chronická migréna bez aury, triptanová MOH**. Byla nasazena profylaxe *Amitriptylinem* a doporučena redukce užití sumatriptanu, což se částečně zdařilo, na této terapii byla rok. Pak se objevil gynekologický problém, metrorhagie s nutností kyretáže, v období nastupujícího klimaxu. V této době došlo také k akcentaci obtíží. Amitriptylin byl vysazen, nasazena léčba *Depakine chrono*. Po 3 měsících stav bez zlepšení, frekvence atak 6-9-8 MMD, navíc si stěžovala na padání vlasů a léčbu dále nechtěla. Proto navržena změna profylaktické terapie na *Cinarizin*, kdy po 4 měsících udávána intolerance, malátnost a otoky DK. Léčba tedy byla opět vysazena. Provedeno kontrolní MRI a MRAG s negativním nálezem. Pak pacientka více než rok na kontrolu nepřišla. V roce 2017 se dostavila s diářem, frekvence atak byla stabilně 7 až 12 MMD za posledního půl roku. Po dohodě byl nasazen *venlafaxin*. V roce 2018 pak byla zařazena do dvojité slepé klinické studie s *fremanezumabem*, určené pro pacienty, kteří v předcházejícím období selhali na 2–4 profylaktických léčbách. Ve studii bylo dvojité slepé období, kdy pacienti v poměru 1 : 1 : 1 dostávali fremanezumab v různém dávkovacím schématu nebo placebo, následovala pak otevřená fáze studie, kdy všichni pacienti byli aktivně léčeni. Tuto studii pacientka absolvovala celou, její stav se během aktivní léčby fremanezumabem mírně zlepšil, ale po ukončení studie se stav opět zhoršil, proto byl nasazen *venlafaxin*. Po ukončení studie byla ponechána léčba *venlafaxinem*. Při kontrole byla pacientka i přes medikaci *venlafaxinem* depresivní, manžel jí zemřel na onkologické onemocnění, ona dostala covid, vše bylo špatně, frekvence atak za poslední 3 měsíce zaznamenaná 11-12-11 MMD. V té době bylo možné již nasadit biologickou léčbu *Aimovigem*, což jsme učinili, ale účinnost nebyla dostatečná a po 3 měsících s frekvencí 7-10-7 MMD byla léčba ukončena. Poté byl nasazen *topiramát*, který po 3 měsících vysazen pro neefektivitu. V roce 2022 pak, po úvaze, že jinou možnost již nemáme, byla nasazena léčba *Emgality*

INZERCE

s úvodní dávkou 2 amp., pak po 1 amp. každý měsíc. Již při první kontrole přišla úplně jiná pacientka, spokojená, šťastná, frekvence dle diáře 2-0-2 MMD. Tento velmi uspokojivý stav drží až do současnosti, počet MMD nepřevýšil během celého období 3 MMD.

Kazuistika 3 – pacientka 42 let při převzetí do centra v roce 2012

Pacientka bez závažnějších onemocnění v osobní anamnéze. Bolesti hlavy má od puberty, zpočátku většinou vázané na menstruační cyklus, od 30 let zhoršené, asi rok po porodu začala mít častější ataky s vyšší intenzitou bolesti, déletrvající, začala brát i více akutní analgetické medikace – indometacin, sumatriptan a po čase hlavně Relpax. Byla sledována na obvodní neurologické ambulanci, kde byla postupně nasazena profylaxe – *topiramát* (intolerance), *gabapentin* (bez efektu), *levetiracetam* (poté zhoršena), zkusila i *injekce botoxu* (bez efektu), *kyselina valproová* (bez efektu a po půl roce gastrointestinální obtíže).

Při převzetí do centra ve FTN měla dle diáře ataky migrény více než polovinu dnů v měsíci, kdy také užila Relpax. Diagnóza byla stanovena: **chronická migréna bez aury a triptanová MOH**. Pacientka absolvovala detoxifikační pobyt na klinice, pak byla nasazena profylaxe *Amitriptylinem*. Na této terapii byl stav relativně kompenzován, počet MMD od 7 do 10, asi dva roky. Měla i problémy s menstruačním cyklem, byla nasazena hormonální léčba. Rozvinuly se však významné projevy anxiety, proto byl *Amitriptylin* změněn na *venlafaxin*, který pacientka tolerovala, a stav se dále nezhoršoval. Jakmile byla dostupná biologická léčba, pacientka splňovala kritéria pro nasazení, byla zahájena terapie *Aimovigem*. Původní počet MMD při zahájení byl 10. Stav se výrazně zlepšil, frekvence atak byla půl roku od 2 do 4 MMD. Pak ale opět nastala akcentace obtíží a frekvence atak byla zvýšena na 6-6-6 MMD v posledním hodnoceném období. Léčba byla pro nesplnění úhradových kritérií ukončena. Pacientka se tázala, jakou

jinou možnost má, byla informována o možné změně terapie z blokátoru receptoru CGRP na blokátor ligandu – ale s nutností schválení zdravotní pojišťovnou (ZP). Pacientka nechtěla čekat a rozhodla se, že si na první 3 měsíce léčbu zaplatí, mezitím byla odeslána žádost její ZP na § 16. V roce 2022 byla nasazena léčba *Ajovy* s aplikací jedenkrát měsíčně, *venlafaxin* v terapii ponechán. Po prvních 3 měsících byla frekvence 2-2-2 MMD, při poslední kontrole 3-2-2. Zdravotní pojišťovna léčbu schválila na 3 měsíce, takže od druhého období má léčbu hrazenou z prostředků zdravotního pojištění, jen je nutné opakovaně zasílat žádosti, což komplikuje život lékaři centra. Pacientka je velmi spokojená, pracuje a žije podstatně lépe „Žiju úplně jiný život, tohle jsem si nedovedla ani představit“.

Na příkladech, které jsem uvedla, a nejsou jediné (změnu protilátky jsme zatím realizovali u 15 pacientů), vidíme, že změna může v některých případech pomoci. Vždy po ukončení léčby anti CGRP jsme však vyčkali ještě 3 měsíce nebo více bez biologické léčby a teprve pak volili jinou. Odborníci v problematice bolestí hlavy u nás i v zahraničí řeší tuto otázku opakovaně, protože by se dalo předpokládat, že pokud nebude mít efekt protilátka proti receptoru (*Aimovig*), mohla by jej mít protilátka proti ligandu (*Ajovy*, *Emgality*, *Vyepti*). Zatím ale není publikovaná rozsáhlejší práce na toto téma s robustními daty, jak konstatoval ve své revizní zprávě Ústav po kontrole léčiv (SÚKL), a proto není takto změna, „switch“ hrazena standardně ze zdravotního pojištění. U problematických pacientů, kteří neuspějí na první protilátce, je však možné o tuto změnu příslušnou zdravotní pojišťovnu požádat.

Pokud jde o pacienty, kde je prokazatelný efekt léčby, ale setkáme se s nežádoucím účinkem látky, je možné dle názoru SÚKLu léčbu zaměřit. V našem centru jsme se setkali s několika závažnějšími nežádoucími účinky biologické léčby (úporná zácpa, rozsáhlá lokální reakce v místě aplikace, artralgie),

pro které jsme léčbu přerušili a posléze po odeznění problému léčbu změnili.

Cituji vyjádření SÚKLu: „V případě **switche při nedostatečné účinnosti CGRP protilátky není v současnosti dostatek klinických dat o přínosu léčby jinou CGRP protilátkou**, jak bylo podrobně uvedeno výše v části „Charakteristika léčivých látek v rámci skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků“ a ani Ústav v předmětném řízení neshromáždil dostatečná data o terapeutickém přínosu (tj. pokles minimálně o 50 % MMD ve 3. měsíci léčby v porovnání s výchozím stavem) takového léčebného postupu. Ústav proto k rozšíření indikačního omezení u pacientů s nedostatečnou účinností CGRP protilátky nepřistoupil. Ke **switchi v případě NÚ/intolerance Ústav uvádí, že stávající i navrhované indikační omezení předmětných léčivých přípravků umožňuje při výskytu NÚ/intolerance změnu léčby na jinou CGRP protilátku**. Z pohledu Ústavu se jedná o **obecný princip terapeutické zaměnitelnosti** v referenčních skupinách, jak bylo podrobně uvedeno výše v části „Charakteristika léčivých látek v rámci skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků“ a není nutné jej do podmínek úhrady explicitně uvádět. Ústav proto vyhodnotil **switch při NÚ/intoleranci jako postup v léčbě, který je již hrazen ze zdravotního pojištění**.“

Z pohledu lékaře centra mohu závěrem konstatovat, že se vždy snažíme najít pro spolupracujícího pacienta adekvátní léčbu. S nadějí čekáme na výsledky „switche“ v reálné praxi v podmínkách České republiky. Brzy budeme mít k dispozici i data z vlastního registru pacientů s diagnózou migréna na biologické léčbě – **REMIG**, kde jsou jednotlivými centry zaznamenávána data o léčbě, výsledku léčby při každé kontrole, počtu užitých akutních medikací i komorbiditách. Zde budeme moci vyhledat i efekt změny terapie z jedné protilátky na jinou a po statistickém zhodnocení mít pak k dispozici validní data z reálné praxe, která mohou pak sloužit i jako podklad pro jednání s autoritami.

LITERATURA

1. Finální hodnotící zpráva SÚKL: Správné řízení o změně výše a podmínek úhrady z moci úřední skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem monoklonálních

protilátek – antimigrenik (ATC kód N02CD01, N02CD02, N02CD03). Hloubková revize systému úhrad.

2. Nežádal T, Marková J, Bártková A, Klečka I. CGRP protilát-

ky v léčbě migrény – indikační kritéria a terapeutická doporučení pro Českou republiku. *Cesk Slov Neurol N*. 2020; 83/116(4):445-451.