

Migraine Medical Updates



ברוכים הבאים לגיליון הראשון של **Migraine Medical Updates** הניוזלטר מבית פיזר בנושא מיגרנה.

רופאים ורופאות יקרים, שמי דנה דוידוביץ, ואני היועצת הרפואית לתחום המיגרנה בפיזר.

אני שמחה להציג בפניכם את הניוזלטר המדיקלי החדש שלנו, ה- **Migraine Medical Updates**, בו אעדכן אתכם בפרסומים אחרונים, חדשות מהכנסים הגדולים בתחום ובמידע העדכני ביותר בנוגע לתרופות שלנו בפיזר בתחום המיגרנה.



בגיליון ראשון זה תמצאו;

עיקרי מאמר פרקטי חדש אשר פורסם ב *Annals of Emergency Medicine* ועוסק בחשיבות ניהול ומניעת מיגרנה בחדר המיון.

המלצות חדשות של המכון הבריטי הלאומי למצוינות בבריאות ובטיפול ה- NICE, לשימוש ברימג'פנט כטיפול אקוטי ומניעתי למיגרנה.

סקירת מאמר חדש אשר פורסם ב *Neurology and Therapy*, ראשון מסוגו בתחום המיגרנה, בו נעשתה השוואה ישירה של היעילות במניעת מיגרנה אפיזודית של רימג'פנט (טיפול פומי, אנטגוניסט לרצפטור ל CGRP לטיפול אקוטי ומניעתי במיגרנה) אל מול גלקוזמאב (נוגדן חד שבטי אשר ניתן בהזרקה למניעת מיגרנה).

קריאה מהנה,

דנה דוידוביץ, DVM

יועצת רפואית מיגרנה, פיזר ישראל

Danna-li.davidovici@pfizer.com

052-3552788

מאמר חדש אשר פורסם ב **Annals of Emergency Medicine** עוסק בחשיבות ניהול ומניעת מיגרנה בחדר המיון. להלן עיקרי הדברים ובסופם קישור למעוניינים בהעמקת הקריאה.

מיגרנה, הינה גורם מוביל לנכות ברחבי העולם, והתקף מיגרנה חריף הינה אחת התלונות הנפוצות ביותר לביקור בחדר המיון.

השפעתה של מיגרנה על צריכת שירותי בריאות ועלויות נלוות הינה משמעותית, בארה"ב העלות השנתית של ביקורי חדר מיון בשל מיגרנה נאמד בכ 700 מיליון דולר.

מרבית החולים אשר מגיעים לחדר המיון בתלונה על התקף מיגרנה אקוטי, ניסו טרם הגעתם שימוש במשככי כאב ללא מרשם, אך ללא הועיל.

על אף היות מיגרנה מחלה נפוצה ומגבילה, עדיין ישנם פערים קיימים בניהול וטיפול במיגרנה בהגעה לחדר המיון. מטרת הטיפול מעבר לניסיון ההקלה המיידית בכאב, לא תמיד ברורות והשימוש באופיאטים לשם כך עדיין נפוץ. בשנים האחרונות נוספו קבוצות תראפויטיות חדשות לטיפול ומניעת מיגרנה אשר להן תפקיד מפתח בניהול הטיפול לאחר השחרור מחדר המיון, ביניהם קבוצת הג'פנטים וקבוצת הדיטאנים*
*קבוצת הדיטאנים אינם זמינים כרגע בארץ ולכן לא יורחב לגביהם.

אבחון מיגרנה

הצעד הראשון באבחון מיגרנה הוא שלילת גורמים שניוניים לכאב הראש.

תגובה לטיפול והקלה בכאב אינן יכולות כשלעצמן להבחין בין כאב ראש ראשוני או שניוני.

אבחנה של מיגרנה לרוב תשען על היסטוריה הכוללת התקפים חוזרים ונשנים ולכן יתר זהירות צריכה להנקט עם הצגה ראשונה של כאב ראש החשוד כמיגרנה.

Sign or Symptom (SNNOOP10)

Systemic signs and symptoms

Neurological deficits or altered mental status

Neoplasm history

Secondary Headaches to Consider

Central nervous system infection
Intracranial malignancy
Metabolic, endocrine, vascular, or inflammatory disorders

Stroke
Trauma
Intracranial mass
Meningitis or encephalitis
Intracranial hemorrhage
Posterior reversible encephalopathy syndrome
Cavernous venous sinus thrombosis
Carbon monoxide poisoning

Cerebral neoplasm or metastasis



Sign or Symptom (SNNOOP10)	Secondary Headaches to Consider
Onset-thunderclap	Subarachnoid hemorrhage Cavernous venous sinus thrombosis Reversible cerebral vasoconstriction syndrome Posterior reversible encephalopathy syndrome Pituitary apoplexy Colloid cyst (intracranial hypotension)
Onset-age >50 years	Giant cell arteritis Intracranial mass
Papilledema	Elevated intracranial hypertension
Positional	Intracranial hypotension (worse when standing) Intracranial hypertension (worse when supine)
Precipitated by Valsalva	Elevated intracranial hypertension Chiari malformation
Precipitated by exertion	Dissection Reversible cerebral vasoconstriction syndrome Subarachnoid hemorrhage
Painful eye with autonomic features	Cavernous sinus thrombosis Orbital apex syndrome Acute angle closure glaucoma Intracranial lesions (posterior fossa or pituitary)
Posttraumatic onset	Subdural hematoma Dissection Intracranial hypotension
Pulsatile tinnitus	Idiopathic intracranial hypertension Vascular disorders
Pregnancy or postpartum	Pre-eclampsia/eclampsia Cavernous venous sinus thrombosis Reversible cerebral vasoconstriction syndrome Posterior reversible encephalopathy syndrome Pituitary apoplexy Postdural puncture headache
Pathology of the immune system	Opportunistic infections
Progressive or pattern change	Neoplasms Vascular intracranial disorders Other secondary causes

*Adapted from Cortel-LeBlanc MA, Orr SL, Dunn M, James D, Cortel-LeBlanc A. Managing and Preventing Migraine in the Emergency Department: A Review. Ann Emerg Med. 2023;82(6):732-751.



אבחון מיגרנה בחדר המיון

האבחנה תתבצע לפי הקריטריונים של ה- ICHD-3 כמופיע בטבלה:

Common Migraine Types		
Migraine Without Aura	Migraine With Aura (Typical)	Vestibular Migraine
A. At least 5 episodes fulfilling criteria B-D	A. At least 2 episodes fulfilling criteria B and C	A. At least 5 episodes fulfilling criteria C and D
B. Headache lasts 4-72 h	B. At least 1 of the following reversible symptoms:	B. History of migraine with or without aura
C. Headache has at least 2 of the following:	1. Visual	C. Vestibular symptoms of moderate or severe intensity, lasting between 5 min and 72 h
1. Unilateral location	2. Sensory	D. At least half of episodes are associated with at least 1 of the following:
2. Pulsating quality	3. Speech and/or language	
3. Moderate or severe intensity	4. Motor	
4. Aggravated by routine physical activity	5. Brainstem	
D. At least 1 of the following:	6. Retinal	1. Headache with at least 2 of the following:
1. Nausea and/or vomiting	C. At least 3 of the following:	a) Unilateral
2. Photophobia and phonophobia	1. Aura spread gradually over at least 5 minutes	b) Pulsating
E. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis	2. At least 2 aura symptoms occur in succession	c) Moderate-severe
	3. Each individual aura symptom lasts 5-60 min	d) Aggravated by routine activity
	4. At least 1 aura symptom is unilateral	2. Photophobia and phonophobia
	5. At least 1 aura symptom is a positive phenomenon	3. Visual aura
	6. Headache accompanies aura or occurs within 60 min of aura	E. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis
D. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis		

*Adapted from Cortel-LeBlanc MA, Orr SL, Dunn M, James D, Cortel-LeBlanc A. Managing and Preventing Migraine in the Emergency Department: A Review. Ann Emerg Med. 2023;82(6):732-751.



אבחנה בין מיגרנה לשבץ

לעיתים, מאפיינים קליניים של מיגרנה עם אאורה עלולים להעלות חשד לשבץ.

מאפייני מטופל אשר לרוב מתאימים יותר לאירוע מיגרנה עם אאורה בהשוואה לשבץ כוללים גיל צעיר, היעדר גורמי סיכון צרברווסקולריים, מין נקבה, היסטוריה קודמת של מיגרנות וסימפטומים ברמת חומרה נמוכה.

המופע הזמני/ חולף של מאפייני האאורה, עשויים גם הם לסייע באבחנה משבץ או אירוע איסכמי חולף (TIA – Transient Ischemic Attack), כמופיע בטבלה:

Characteristic	Migraine Aura [†]	Stroke or TIA
Onset	Gradual	Sudden
Course	Symptoms typically progress in succession Headache follows aura	Symptoms typically occur simultaneously
Duration	Typically less than 30 min	Variable
Visual Symptoms	Positive phenomena: Flashing lights Zigzag lines Scintillating scotoma typically expands gradually or propagates	Negative phenomena: Vision loss (quadrantanopia, hemianopia, blindness)
Sensory Symptoms	Positive phenomena: Paresthesias (pins-and-needles)	Negative phenomena: Sensory loss
Speech and Language Symptoms	Typically mild: Word-finding difficulty Paraphasic errors	Typically more pronounced: Large spectrum of aphasic disturbances: Receptive and expressive Paraphasic errors Dysarthria
Brainstem Symptoms	Very rare, less than 0.1% [‡] : Present in migraine with brainstem aura	20% of stroke or TIA [§] : Present in posterior circulation stroke or TIA
Motor Weakness	If present, it tends to be milder Isolated weakness as in hemiplegic migraine exceedingly rare (<0.01%) ^{, ¶}	Tends to be more severe Common

TIA, Transient ischemic attack.

[†] Viana M, Sances G, Linde M, et al. Clinical features of migraine aura: results from a prospective diary-aided study. *Cephalalgia*. 2017;37(10):979-989.

[‡] Yamani N, Chalmer M, Olesen J. Migraine with brainstem aura: defining the core syndrome. *Brain*. 2029;142(12):3868-3875.

[§] Gulli G, Marquadt L, Rothwell P, and Markus H. Stroke risk after posterior circulation stroke/transient ischemic attack and its relationship to site of vertebrobasilar stenosis. *Stroke*. 2013;44:598-604.

[|] Thomsen L, Eriksen M, Roemer S, Andersen I, Olesen J, and Russell M. *Brain*. 2002;125(Pt 6):1379-1391.

[¶] Thomsen L, and Olesen J. Sporadic hemiplegic migraine. *Cephalalgia*. 2004;24:1016-1023.

*Adapted from Cortel-LeBlanc MA, Orr SL, Dunn M, James D, Cortel-LeBlanc A. Managing and Preventing Migraine in the Emergency Department: A Review. *Ann Emerg Med*. 2023;82(6):732-751.



כאשר ישנו ספק באבחנה, יש לשלול אירוע שבץ על ידי שימוש באמצעי הדמייה או ייעוץ נירולוג. הדמייה של מערכת העצבים אינה מומלצת עבור חולים עם כאב ראש יציב אשר עומד בקריטריונים המתאימים למיגרנה.

הפרעות כאב ראש ראשוניות נוספות

Tension Type Headache, הינה הפרעת כאב ראש ראשונית נפוצה יותר ממיגרנה באוכלוסיה הכללית אך פחות נפוצה כאבחנה בחדר מיון בשל סימפטומים קלים יותר בהשוואה למיגרנה.

ניתן לנסות ולבדל בין מיגרנה ל Tension Type Headache על בסיס לקיחת היסטוריה, כמפורט בטבלה:

Features	Migraine	Tension-Type Headache
Duration	4-72 hours	30 min to 7 day
Location	Unilateral	Bilateral
Quality	Pulsating or throbbing	Steady, pressing, or squeezing
Severity	Moderate to severe	Mild to moderate
Aggravation	Routine physical activity	None
Associated Symptoms	Photophobia AND Phonophobia OR Nausea OR vomiting	Max <u>one</u> of: Photophobia or Phonophobia
Aura	In migraine with aura	None

*Adapted from Cortel-LeBlanc MA, Orr SL, Dunn M, James D, Cortel-LeBlanc A. Managing and Preventing Migraine in the Emergency Department: A Review. Ann Emerg Med. 2023;82(6):732-751.

כאב ראש על רקע שימוש יתר בתרופות (MOH – Medication Overuse Headache)

הוא כאב ראש כרוני יומיומי אשר מתפתח בחולים עם כאב ראש ראשוני אשר עושים שימוש תכוף במשככי כאבים למשך תקופה של 3 חודשים ויותר.

הסיכון לפתח MOH עולה כאשר נעשה שימוש למשך 3 חודשים ויותר:

באקמול על נגזרותיו/ NSAIDs, 15 יום/ חודש, או יותר.

או

בתשלובות של אקמול/ NSAIDs עם קפאין/ טריפטנים/ אופיאטים, 10 ימים/ חודש או יותר.

*חשוב לציין שהמלצות הקווים המנחים הן להמנע משימוש באופיאטים בטיפול במיגרנה.



ניהול אקוטי של מיגרנה

מטרות הטיפול במיגרנה בחדר המיון הן הקלת הכאב, הקלת הסימפטומים הנלווים למיגרנה ומתן אפשרות לחולים לחזור לתפקוד תקין.

מרבית החולים המגיעים אל חדר המיון עם מיגרנה, ניסו משככי כאבים כגון אקמול ונגזרותיו/ NSAIDs, ללא הועיל. בהתקפים חמורים יש להציע למטופל טריפטנים, אנטגוניסטים לדופאמין או NSAIDs בדרכי מתן לא פומיות כגון עירוי. **דרכי מתן לא פומיות** עדיפות במקרים אלו בשל תחילת השפעה מהירה יחסית וסבילות באלו אשר סובלים מבחילה נלווית לכאב הראש עצמו.

קבוצה תראפויטית חדשה - Gepants

ארבעה ג'פנטים הוכחו עד כה כטיפול יעיל במיגרנה; רימג'פנט (מאושר לטיפול אקוטי ולמניעת מיגרנה), אוברוג'פנט (לטיפול אקוטי), אתוג'פנט (לטיפול מניעתי) וזבג'פנט – אשר אינו זמין בארץ כרגע ולכן לגביו לא יורחב.

יש להמנע משימוש בג'פנטים במטופלים אשר נוטלים במקביל מעכבים חזקים של CYP3A4.

בניגוד לטריפטנים, הג'פנטים אינם גורמים לכיווץ כלי דם ואין להם התווית נגד לשימוש בחולים מיגרנה עם יתר לחץ דם בלתי נשלט, מחלות קרדיווסקולריות/ צרברווסקולריות או מחלת עורקים פריפרי (PAD- Peripheral Artery Diseases).

*הג'פנטים הינם אנטגוניסטים לרצפטור לחלבון ה-CGRP אשר הינו בעל תפקיד בהרחבת כלי דם. בעת הפרעה לפעילותו ישנו עיכוב של הרחבת כלי דם לכן מומלץ להמנע משימוש בג'פנטים באלו אשר נמצאים בסיכון גבוה לשבץ.

תרופות מהן יש להמנע

ל American College of Emergency Physicians המלצה ברמה A להמנע משימוש באופיאטים וברביטורטים בטיפול בכאבי ראש.

השימוש באופיאטים/ ברביטורטים במיגרנה נמצא כמעלה סיכון ל MOH, החמרה למיגרנה כרונית (=עליה בתדירות ההתקפים), איכות חיים ירודה, עליה בביקורים החוזרים בחדר המיון וחשיפת החולה לפוטנציאל התמכרות.

בהתחשב בזמינותם של טיפולים אקוטיים אחרים למיגרנה, ולאור היעדר יתרון מוכח ביעילות במקביל לעלייה ברורה בנזק הפוטנציאלי של תרופות אלו, אין להם מקום ותפקיד בפרוטוקול טיפול במיגרנה בחדר המיון.



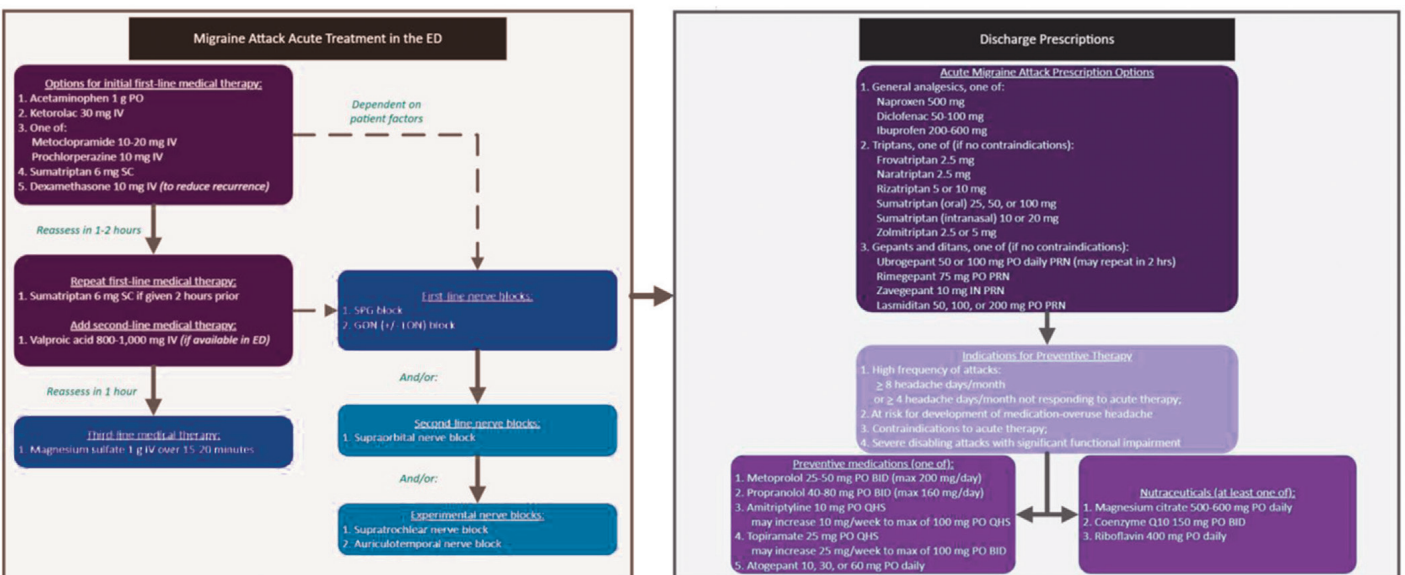
מניעת התקפי מיגרנה חוזרים

בנוסף לטיפול בהתקף המיגרנה האקוטי, ניהול המיגרנה בחדר המיון צריך לשאוף להפחתת תדירות ההתקפים של החולה, הפחתת נטל הסימפטומים הנלווים והפחתת הסיכון של החולה לפתח מיגרנה כרונית על רקע טיפול לא יעיל או לא מתאים. מתן הנחיות המשך ומרשם לטיפול הן אקוטי והן מניעתי למטופלים המתאימים בעת השחרור, אשר ישמשו אותם בביתם בעת הצורך, עשוי למנוע חזרתיות ההתקפים, להפחית חומרתם ולמנוע ביקורים חוזרים בחדר המיון.

מקרים בהם יש להמליץ על טיפול מונע:

- תדירות התקפים גבוהה - 8 או יותר ימי כאב ראש/ חודש או 4 ויותר ימי כאב ראש אשר מגבילים ואינם מגיבים לטיפול אקוטי.
- חולים אשר נמצאים בסיכון לפתח MOH
- חולים אשר להם התווית נגד לטיפול אקוטי
- תדירות התקפים נמוכה-בינונית אך השפעתם של ההתקפים מגבילה ופוגעת בתפקוד החולה

בבחירת הטיפול המונע המומלץ יש לקחת בחשבון את העדפת המטופל, התחלואות הנלוות, פרופיל היעילות בטיחות של התרופה ואינטראקציות בין תרופתיות אפשריות.



*Adapted from Cortel-LeBlanc MA, Orr SL, Dunn M, James D, Cortel-LeBlanc A. Managing and Preventing Migraine in the Emergency Department: A Review. Ann Emerg Med. 2023;82(6):732-751.



שחרור חולי מיגרנה מחדר המיון: הנחיות וייעוץ

על המטופלים אשר החלו טיפול מונע עם שחרורם מחדר המיון להמשיך מעקב מסודר בקהילה אצל רופא המשפחה במידה והטיפול יעיל עבורם, או לפנות לייעוץ נוירולוג במידה והטיפול אינו מספק מענה הולם, על מנת שזה בתורו ימליץ על אופציות טיפוליות מתקדמות כגון בוטוקס או תרופות חוסמות מסלולי CGRP כדוגמת הג'פנטים. מתן הנחיות המשך ומרשם לטיפול הן אקוטי והן מניעתי למטופלים המתאימים בעת השחרור, אשר ישמשו אותם בביתם בעת הצורך, עשוי למנוע חזרתיות ההתקפים, להפחית חומרתם ולמנוע ביקורים חוזרים בחדר המיון. ייעוץ לחולים לגבי המנעות מטריגרים ידועים, הקפדה על אורחות חיים ושימוש זהיר במשככי כאבים, עשויים להפחית את נטל המחלה על חיי היום יום של המטופלים ואת הנטל על מערכת הבריאות בכללותה.

Treating an Acute Migraine Attack	
1. General pain medications	<p>Maximum 15 days per month (if taking only ONE), or 10 days per month (if taking TWO).</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Acetaminophen 1,000 mg <input type="checkbox"/> Naproxen 500 mg or Ibuprofen 200, 400 or 600 mg or Diclofenac 50, 75, or 100 mg
2a. Migraine-specific medications: triptans	<p>Take at the onset of symptoms and repeat the dose in 2 hours if your symptoms persist. Maximum 10 days per month.</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Frovatriptan 2.5 mg <input type="checkbox"/> Naratriptan 2.5 mg <input type="checkbox"/> Rizatriptan 5 or 10 mg <input type="checkbox"/> Sumatriptan (oral) 25, 50, or 100 mg <input type="checkbox"/> Sumatriptan (intranasal) 10 or 20 mg <input type="checkbox"/> Zolmitriptan 2.5 or 5 mg
2b. Other migraine-specific medications: gepants and ditans	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ubrogepant 50 or 100 mg once, may repeat in 2 hours (max 8 days per month) <input type="checkbox"/> Rimegepant 75 mg once daily as needed (max 18 days per month) <input type="checkbox"/> Zavegepant 10 mg intranasal once daily as needed (max 8 days per month) <input type="checkbox"/> Lasmiditan 50, 100, or 200 mg once daily as needed (max 4 days per month)
Lifestyle Modifications to Prevent a Migraine Attack	
1. Limit or avoid	<ul style="list-style-type: none"> - Caffeine, max 2 days per week - Alcohol - Dehydration: consume 1-2 litres of water per day - Hunger: consume protein with breakfast within 1 hour of waking and keep snacks
2. Sleep Hygiene	<ul style="list-style-type: none"> - Keep a regular sleep schedule, aiming for a full night rest - Avoid naps - Avoid using screens late at night
3. Physical activity	<ul style="list-style-type: none"> - Routine physical activity: 150 minutes per week in at least 10 minute intervals
4. Ergonomics	<ul style="list-style-type: none"> - Adjust home and office settings to minimize eye strain - Rule of 20s: every 20 minutes look 20 feet away for 20 seconds
Medications to Prevent a Migraine Attack	
1. Nutraceuticals	<p>Take at least one of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Magnesium citrate 500 to 600 mg daily <input type="checkbox"/> Coenzyme Q10 150 mg twice daily <input type="checkbox"/> Riboflavin (vitamin B2) 400 mg daily
2. Preventive Medications	<p>These daily medications reduce the frequency and severity of migraine attacks.</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Metoprolol 25 to 100 mg twice daily (side effects: dizziness, low energy, low blood pressure) <input type="checkbox"/> Propranolol 40 to 80 mg twice daily (side effects: dizziness, low energy, low blood pressure) <input type="checkbox"/> Amitriptyline 10 mg at night; may increase by 10 mg/week, max of 100 mg/night (side effects: sleepiness, fatigue, weight gain, mood disturbance) <input type="checkbox"/> Topiramate 25 mg at night; may increase by 25 mg/week, max of 100 mg/night (avoid in pregnancy; side effects: tingling, drowsiness, feeling "in a fog", weight-loss, kidney stones, glaucoma) <input type="checkbox"/> Atogepant 10, 30, or 60 mg once daily (side effects: nausea, tiredness, and constipation)

*Adapted from Cortel-LeBlanc MA, Orr SL, Dunn M, James D, Cortel-LeBlanc A. Managing and Preventing Migraine in the Emergency Department: A Review. Ann Emerg Med. 2023;82(6):732-751.



ולסיכום

מיגרנה הינה תלונה נפוצה בעת הגעה לחדר המיון ומהווה תחלואה רחבת היקף. המטרה העיקרית בטיפול במיגרנה בחדר המיון היא הקלת הכאב, הסימפטומים הנלווים תוך שימוש בטיפולים אשר יעילותם ובטיחותם הוכחה מחקרית בהתוויה. אופיאטים לא מיועדים לטיפול במיגרנה בחדר המיון. למטופלים המתאימים יש להציע ולרשום טיפול מניעתי למיגרנה בעת שחרורם, על מנת להפחית את תדירות וחומרת ההתקפים. קבוצות תראפויטיות חדשות כגון קבוצת הג'פנטים נחשבות תרופות מבטיחות לטיפול ומניעת מיגרנה אשר הוכחו יעילות, זאת על אף שטרם נבדקו במסגרת חדרי מיון.

קישור למאמר המלא

המכון הבריטי הלאומי למצוינות בבריאות ובטיפול ה NICE פרסם זה מכבר עדכון להנחיות הטיפול האקוטי במיגרנה והטיפול למניעת מיגרנה.

בעדכונים אלו, כותבי ה NICE כוללים בהמלצותיהם את רימג'פנט הן כטיפול אקוטי במיגרנה והן כטיפול למניעת מיגרנה.

להלן עיקרי ההמלצות:

רימג'פנט לטיפול אקוטי במיגרנה

- רימג'פנט מומלצת כאופציית טיפול אקוטית למיגרנה עם או ללא אאורה במבוגרים, במידה ו:
- נוסו לפחות 2 סוגי טריפטנים ללא הצלחה או גרמו לתופעות לוואי או שקיימת להם התווית נגד.
 - NSAIDs / אקמול נוסו ולא הביאו ליעילות מספקת

להעמקת הקריאה

רימג'פנט למניעת מיגרנה אפיזודית

רימג'פנט מומלצת כאופציה טיפולית למניעת מיגרנה אפיזודית במבוגרים אשר סובלים מלפחות 4 ופחות מ15 התקפי מיגרנה בחודש ובמידה ולפחות 3 טיפולי מניעה קודמים לא הועילו.

להעמקת הקריאה



מחקר חדש שפורסם ב *Neurology and Therapy*, ה **CHALLENGE-MIG**, מציג השוואה ישירה אשר נעשתה בין שני חסמי **CGRP**; רימג'פנט (ג'פנט) וגלקנזומאב (נוגדן חד שבטי) במניעת מיגרנה אפיזודית.

עד כה לא נעשו מחקרים אשר משווים באופן ישיר את יעילות חסמי CGRP שונים במניעת מיגרנה ומכאן חשיבותו של מחקר זה.

מטרת המחקר היתה להשוות את יעילות התרופות בהפחתת מספר ימי המיגרנה החודשיים ולקבוע האם גלקנזומאב יעילה יותר בהשוואה לרימג'פנט במניעת מיגרנה אפיזודית. קביעה זו נועדה על מנת לאפשר לרופאים לקבל החלטות טיפוליות מבוססות עובדות ומחקר.

המחקר הינו מחקר קליני, פאזה רביעית, רנדומלי, כפול סמיות אשר נמשך 3 חודשים בין דצמבר 2021 למאי 2023 ב-75 אתרים ברחבי ארצות הברית.

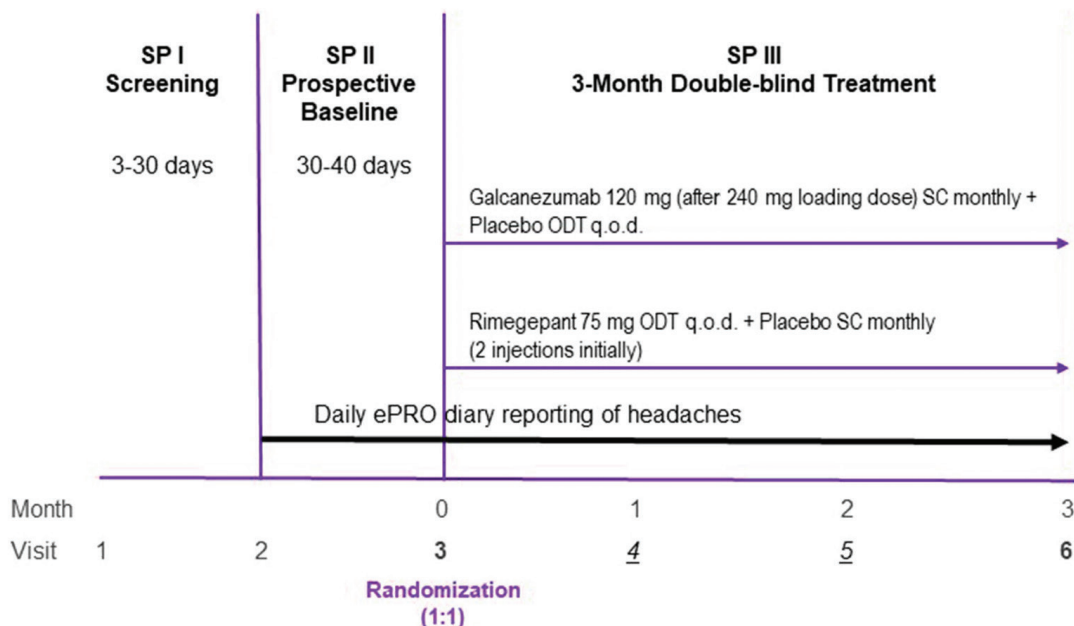
תקופת המחקר הראשונה (SP1) שימשה להערכה קלינית ו"ניקוי" מתרופות אשר השימוש בהן בתקופת המחקר אסור. בתקופת המחקר השניה (SP2) המשתתפים במחקר החלו לתעד ביומן דיגיטלי את ימי כאב הראש שלהם. תקופה זו שימשה כמצב הבסיס אליו תעשה ההשוואה.

תקופת המחקר השלישית (SP3) היא תקופת הטיפול כפול הסמיות. אורכה 3 חודשים.

פרוטוקול המחקר אפשר למשתתפים שימוש בתרופות אקוטיות למיגרנה (כגון אקמוול, NSAIDs טריפטנים וכו') לפי צורך, מלבד שימוש בג'פנטים.

שימוש באופיאטים וברביטורטים הוגבל ללא יותר מ 4 ימים בחודש. מנה של סטרואידים בהזרקה הוגבלה גם היא, ללא יותר מפעם אחת בתקופת המחקר ובמסגרת שירותי רפואת חירום.

כמפורט בתרשים הבא:



*Adapted from Schwedt, Todd J., et al. "Comparing the Efficacy and Safety of Galcanezumab Versus Rimegepant for Prevention of Episodic Migraine: Results from a Randomized, Controlled Clinical Trial." *Neurology and Therapy* (2023): 1-21.



התוצא העיקרי שנבדק היה אחוז המטופלים אשר חוו 50% הפחתה בימי המיגרנה החודשיים בהשוואה לתקופת התצפית.

התוצאים המשניים שנבדקו היו השינוי הממוצע הכללי בתקופת המחקר בהשוואה לתקופת התצפית, בפרמטרים הבאים:

- ימי המיגרנה החודשיים לאורך 3 חודשי המחקר ובחודש הראשון, השני והשלישי.
 - ימי המיגרנה החודשיים בהם נעשה שימוש בתרופות אקוטיות למיגרנה.
 - תוצאות שאלון לאומדן איכות חיים בחודש השלישי למחקר.
 - 75% ו-100% הפחתה בימי המיגרנה החודשיים במהלך 3 חודשי המחקר.
- תוצאות המחקר מובאות בטבלה להלן:

Endpoint	Treatment ^a	N	% response rate (SE)/ LSMean change from baseline (SE)	Odds ratio/LSMean change difference (95% CI) ^b
Primary endpoint: C 50% response ^c	Galcanezumab Rimegepant	269 284	62.0 (2.0) 61.0 (2.0)	1.1 (0.8, 1.4) ^d
Key secondary endpoints ^e				
Number of monthly migraine headache days ^f	Galcanezumab Rimegepant	269 284	- 4.8 (0.17) - 4.4 (0.16)	- 0.4 (- 0.8, 0.1)
≥ 75% response ^c	Galcanezumab Rimegepant	269 284	37.0 (2.0) 33.0 (2.0)	1.2 (0.9, 1.6)
Number of monthly migraine headache days at month 3 ^g	Galcanezumab Rimegepant	249 259	- 5.1 (0.2) - 4.9 (0.2)	- 0.2 (- 0.7, 0.4)
Number of monthly migraine headache days at month 2 ^g	Galcanezumab Rimegepant	256 268	- 4.8 (0.2) - 4.4 (0.2)	- 0.4 (- 0.9, 0.2)
Number of monthly migraine headache days at month 1 ^g	Galcanezumab Rimegepant	266 275	- 4.3 (0.2) - 3.8 (0.2)	- 0.6 (- 1.1, 0)
Number of monthly migraine headache days with acute medication use ^f	Galcanezumab Rimegepant	269 284	- 4.0 (0.1) - 3.5 (0.1)	- 0.5 (- 0.9, - 0.1)
MSQ-RF-R score at month 3 ^g	Galcanezumab Rimegepant	271 269	31.9 (1.2) 26.7 (1.2)	5.2 (1.9, 8.6)
100% response ^c	Galcanezumab Rimegepant	269 284	18.0 (2.0) 15.0 (2.0)	1.3 (0.9, 1.8)

CI confidence interval, LS^{Mean} least squares mean, MSQ-RF-R Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire-Role Function-Restrictive, ODT orally disintegrating tablet, SC subcutaneous, SE standard error

^aParticipants in the galcanezumab group received galcanezumab 120 mg and placebo ODT; participants in the rimegepant group received 75 mg rimegepant and SC placebo injection, ^bOdds ratio is provided for response measures. For the other measures, the LS^{Mean} change difference is provided, ^cProportions of participants with the percentage reduction in monthly migraine headache days from baseline across the 3-month double-blind period, ^dP = 0.70, ^eOutcomes presented in order of pre-defined multiple testing procedure, ^fLS^{Mean} change from baseline across the 3-month double-blind period, ^gLS^{Mean} change from baseline to specified timepoint

*Adapted from Schwedt, Todd J., et al. "Comparing the Efficacy and Safety of Galcanezumab Versus Rimegepant for Prevention of Episodic Migraine: Results from a Randomized, Controlled Clinical Trial." *Neurology and Therapy* (2023): 1-21.



גלקנזומאב לא הדגימה עליונות על רימג'פנט בתוצא הראשוני של 50% הפחתה במספר ימי המיגרנה החודשיים בהשוואה לתקופת התצפית.

הפחתה של 50% בימי המיגרנה החודשיים נצפתה בקרב 62% מהמטופלים בזרוע של גלקנזומאב ובקרב 61% מהמטופלים בזרוע של רימג'פנט ללא הבדל מובהק בין הזרועות.

לאור שיטת המחקר pre-specified multiple testing procedure וכשלון התוצא הראשוני שנבדק, התוצאים המשניים לא יכולים להחשב מובהקים סטטיסטית.

בפרמטר הבטיחות, תופעות לוואי על רקע הטיפול דווחו על ידי 21% מהמטופלים, ללא הבדל מובהק בין זרועות הטיפול.

Variable, n (%)	Galcanezumab ^a 120 mg, N = 287	Rimegepant ^b 75 mg, N = 293
Serious adverse events	0	1 (0.3)
Participants with ≥ 1 TEAE	60 (20.9)	60 (20.5)
Discontinuation from study due to an AE	2 (0.7)	4 (1.4)
TEAEs occurring in three or more participants (overall)		
COVID-19	12 (4.2)	5 (1.7)
Nausea	3 (1.0)	4 (1.4)
Fatigue	2 (0.7)	4 (1.4)
Injection-site pain	2 (0.7)	4 (1.4)
Nasopharyngitis	1 (0.3)	5 (1.7)
Influenza	3 (1.0)	2 (0.7)
Anemia	3 (1.0)	1 (0.3)
Migraine	0	4 (1.4)
Sinusitis	1 (0.3)	3 (1.0)
Constipation	3 (1.0)	0
Diarrhea	2 (0.7)	1 (0.3)
Hypertension	1 (0.3)	2 (0.7)
Upper respiratory tract infection	1 (0.3)	2 (0.7)
Vertigo	2 (0.7)	1 (0.3)

AE adverse event, COVID coronary virus disease, ODT orally disintegrating tablet, SC subcutaneous, TEAE treatment-emergent adverse event

^aParticipants received galcanezumab 120 mg and placebo ODT, ^bParticipants received 75 mg rimegepant and SC placebo injection

*Adapted from Schwedt, Todd J., et al. "Comparing the Efficacy and Safety of Galcanezumab Versus Rimegepant for Prevention of Episodic Migraine: Results from a Randomized, Controlled Clinical Trial." *Neurology and Therapy* (2023): 1-21.



מסקנות המחקר הן שגלקנזומאב אינה עליונה על רימג'פנט, משמע שתי התרופות הדגימו יעילות דומה בתוצא העיקרי והן שתיהן יעילות כטיפול מונע בחולים עם מיגרנה אפיזודית. ממצאי היעילות והבטיחות של שתי התרופות במחקר זה דומות לתוצאות המחקרים הקליניים הקודמים אשר פורסמו.

קישור למאמר המלא

מקווה שנהניתם מהגיליון הראשון של **Migraine Medical Updates**

בגיליון הבא אסקור פרסומים ועדכונים מכנסים בינלאומיים שעתידיים להעריך בחודשים הקרובים.

נתראה ב **Migraine Medical Updates** הבא

דנה דוידוביץ

יועצת רפואית לתחום המיגרנה

פייזר ישראל



לדיווח תופעות לוואי ISR.AEReporting@pfizer.com

לדיווח על תלונת איכות israelProdComplaints@pfizer.com

המידע בדיוור זה מיועד רק לאנשי מקצוע בתחום הבריאות בישראל

כל הזכויות שמורות

פייזר פרמצבטיקה ישראל בע"מ, רח' שנקר 9, הרצליה פיתוח 46725, טל': 09-970-0500, www.pfizer.co.il