

# MONOKLONSKA PROTITELESA ZA PREPREČEVANJE MIGRENE

## MONOCLONAL ANTIBODIES FOR THE PREVENTION OF MIGRAINE

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Tomaž Bratkovič, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Katedra za farmacevtsko biologijo*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tomaz.bratkovic@ffa.uni-lj.si

## 1 MIGRENA IN CGRP

Migrena je oblika hudega glavobola, ki ga pogosto spremljajo še drugi simptomi, zlasti slabost in bruhanje, zamegljen vid, bledica, občutljivost na zvok in svetlobo ter driska. Ločimo epizodno in kronično migreno; o slednji govorimo, kadar bolnik doživlja 15 ali več migrenskih dni mesečno v vsaj treh zaporednih mesecih. Pri takšni migreni med posameznimi napadi ni popolnega izboljšanja, zato jo smatramo za kronično bolezen. Nekateri bolniki poročajo o senzoričnih oz. motoričnih simptomih pred nastopom glavobola, kar opredeljujemo kot migreno z avro (1). Migrena sodi med najpogostejše nevrološke motnje in močno vpliva na kakovost življenja ter opravilno sposobnost, zato pred-

### POVZETEK

Migrena je pogosta nevrovaskularna motnja, ki močno omeji bolnikovo sposobnost opravljanja vsakodnevnih aktivnosti in zato predstavlja precejšnje zdravstveno in psihološko breme za bolnika kot tudi ekonomsko breme za družbo. Osrednji nevro-modulator, vpleten v patofiziologijo migrene, je peptid, povezan z genom za kalcitonin (CGRP), ki izkazuje vazodilatatorne in nociceptivne učinke. Novo skupino specifičnih zdravilnih učinkovin za preprečevanje migrene predstavljajo štiri terapevtska monoklonska protitelesa, ki vežejo bodisi CGRP ali pripadajoč receptor. Izkazujejo dobro učinkovitost in varnost, poleg tega pa jih zaradi dolge biološke razpolovne dobe apliciramo manj pogosto kot običajna sintezna protimigrenska zdravila. V prispevku predstavljamo pregled reprezentativnih kliničnih raziskav in lastnosti terapevtskih protiteles, usmerjenih proti CGRP in njegovemu receptorju.

### KLJUČNE BESEDE:

migrena, CGRP, monoklonsko protitelo, klinične raziskave, učinkovitost in varnost

### ABSTRACT

Migraine is a common neurovascular disorder that can severely affect patients' ability to perform everyday activities, thus posing tremendous disease burden for the affected patients as well as economic burden for the society. Calcitonin gene-related peptide (CGRP), a neuropeptide with vasodilatory and pronociceptive activity, is considered the main neuromodulator involved in migraine pathophysiology. Four therapeutic monoclonal antibodies targeting either CGRP or its cognate receptor constitute a new specific prophylactic antimigraine drug group, displaying favourable efficacy and safety profiles. In addition, due to long biological half-life, monoclonal antibodies require less frequent dosing compared to conventional synthetic antimigraine drugs. Here, we review the representative clinical trials and discuss the properties of therapeutic anti-CGRP/CGRP-receptor antibodies.

### KEY WORDS:

migraine, CGRP, monoclonal antibody, clinical trials, efficacy and safety



## ALI STE VEDELI?

- Migrena je zapletena in raznolika nevrološka motnja, ki po ocenah prizadene skoraj petino žensk in desettino moških. Bolniki med migrenskimi napadi doživljajo utripajoč glavobol, slabost, pomanjkanje energije, nezmožnost koncentracije, lahko so občutljivi na svetlobo, hrup ali vonjave in imajo prebavne težave.
- Med migrenskimi napadi opažamo povišane plazemske koncentracije nociceptivnega in vazodilatatornega peptida, povezanega z genom za kalcitonin (CGRP). Vse specifične protimigrenske učinkovine zavirajo signalizacijo CGRP v trigeminovaskularnem sistemu, ki procesira bolečino v področju glave.
- Monoklonska protitelesa, ki nevtralizirajo CGRP (galkanezumab, fremanezumab in eptinezumab) ali delujejo kot antagonist receptorja za CGRP (erenumab), znižajo pogostost migrenskih napadov in potrebo po peroralnih zdravilih za blaženje akutnih simptomov migrene.
- Bolniki si podkožne injekcije erenumaba, galkanezumaba in fremanezumaba lahko dajejo sami, eptinezumab pa prejemajo v obliki intravenske infuzije v bolnišnici. Dolga biološka razpolovna doba monoklonskih protiteles omogoča odmerjanje enkrat na mesec (erenumab, galkanezumab, fremanezumab) ali celo enkrat na tri mesece (fremanezumab, eptinezumab).
- Monoklonska protitelesa proti CGRP ali njegovemu receptorju izkazujejo ugoden varnostni profil. Med najpogostejše neželene učinke sodijo reakcije na mestu injiciranja, okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis in zaprtje.

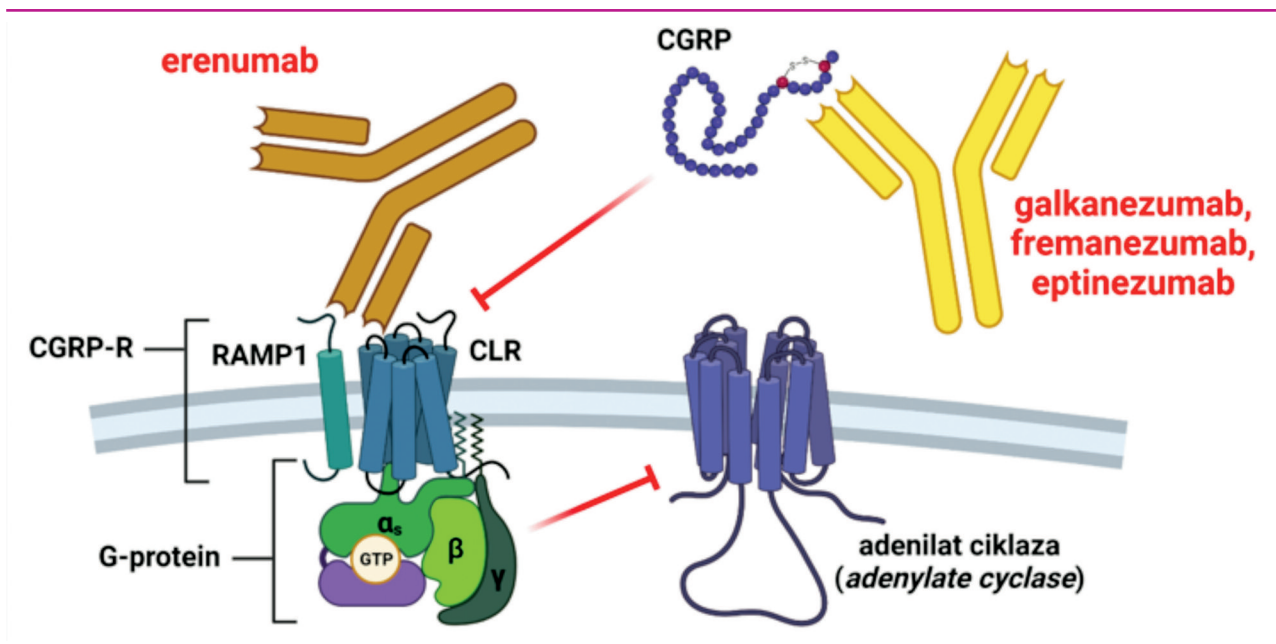
stavlja visoko zdravstveno in psihološko breme za bolnika in svojce kot tudi finančno breme za celotno družbo. Pogosteje prizadene ženske – z različnimi vrstami migrene se po ocenah sooča približno 19 % žensk in 10 % moških (2). Etiologija migrene ni povsem pojasnjena. V migrenske napade je vpletenih več dejavnikov, kot so dilatacija intrakranialnih arterij, aktivacija in senzitivizacija trigeminovaskularnih poti (sistema občutljivostnih vlaken trivejnega živca, ki oživčujejo možganske žile, s povezavami z možgansko skorjo, hipotalamusom ter možganskim deblom) ter genetski faktorji (3). Migreno povezujemo z nizkimi plazemskimi koncentracijami serotonina in visokimi koncentracijami peptida, povezanega z genom za kalcitonin (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*). Osrednjo vlogo CGRP v patofiziologiji migrene potrjujejo številni izsledki raziskav, opravljenih v zadnjem desetletju. Tako infuzija CGRP izzove vazodilatacijo

in sproži napade migrene (4), med migrenskimi napadi pa pride do porasta koncentracije CGRP v možganskem krvnem obtoku (5).

CGRP je nevromodulatoren peptid, ki ga gradi 37 aminokislinskih ostankov in nastane v procesu alternativnega spajanja eksonov gena za kalcitonin/CGRP. Obsežno se izraža v centralnem in perifernem živčevju ter vpliva na delovanje gladkih in skeletnih mišic, miokarda, endokrinega in gastrointestinalnega sistema. V trigeminovaskularnem sistemu z vezavo na pripadajoče receptorje na ganglijskih nevronih, celicah glije, endotelijskih, imunskih in gladkomišičnih celicah v steni žil sproži raznovrstne procese, kot so vazodilatacija, degranulacija mastocitov, nevrogena vnetna reakcija ter sledeča periferna in centralna senzitivizacija, kar privede do vnetne senzibilizacije trigeminalnih nociceptorjev (6). Receptor za CGRP je netipičen s proteinom  $G_s$  sklopljen receptor, saj je za znotrajceličen prenos signala potrebna heterodimerizacija receptorske komponente CLR (*calcitonin receptor-like receptor*) s proteinom RAMP1 (*receptor activity-modifying protein 1*), pri čemer pride do aktivacije adenilat ciklaze in indukcije sinteze sekundarnega prenašalca cikličnega adenozin monofosfata (slika 1). Receptorski kompleks CLR-RAMP1 (CGRP-R) je soroden receptorjem za amilin ( $AMY_{1-3}$ ) in CGRP je sposoben tudi aktivacije  $AMY_1$  (1). Vse specifične učinkovine za blaženje migrene zavirajo signalizacijo CGRP v trigeminovaskularnem sistemu. Derivati ergot-alkaloidov, triptani (agonisti podtipov serotoninskih receptorjev 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> in 5-HT<sub>1F</sub>; npr. sumatriptan) in ditani (selektivni agonisti 5-HT<sub>1F</sub>; lasmiditan) zavirajo sproščanje neuropeptidov CGRP in substance P v trigeminovaskularnem sistemu (1, 7, 8). Novejše učinkovine izkazujejo neposredno antagonistično delovanje na receptor za CGRP (sintezni gepanti (v ZDA odobrena ubrogepant in rimegepant) in monoklonsko protitelo erenumab) ali preprečujejo prenos signala z vezavo CGRP (monoklonska protitelesa galkanezumab, fremanezumab in eptinezumab) (6).

## 2 MEHANIZEM DELOVANJA MONOKLONSKIH PROTITELES ZA PREPREČEVANJU MIGRENE

**Erenumab** je človeško monoklonsko protitelo razreda IgG2, ki je usmerjeno proti receptorju CGRP-R. Deluje kot receptorski antagonist, hkrati pa z vezavo na receptor izzove tudi njegovo internalizacijo (posledica je manjša prisotnost receptorja na površini celic). Preostala tri mono-



Slika 1: Mehanizma delovanj monoklonskih protiteles za preprečevanje migrene. Erenumab je antagonist receptorja za CGRP (CGRP-R). Galcanezumab, fremanezumab in eptinezumab z vezavo CGRP preprečijo njegovo interakcijo z receptorjem CGRP-R. Za risanje slike smo uporabili BioRender.com.

Figure 1: Mechanisms of action of monoclonal antibodies for the prevention of migraine. Erenumab is a CGRP receptor (CGRP-R) antagonist. Galcanezumab, fremanezumab and eptinezumab sequester CGRP, thereby preventing CGRP-R activation. Created with BioRender.com.

klonska protitelesa – **galkanezumab** (IgG4), **fremanezumab** (IgG2) in **eptinezumab** (IgG1) – so humanizirana in vežejo CGRP, s čimer preprečijo njegovo interakcijo z receptorjem (slika 1). Ne prehajajo krvno-možganske pregrade, zato izkazujejo zgolj periferno delovanje, so izjemno specifična in imajo dolgo biološko razpolovno dobo (cca. mesec dni) (1). Eptinezumab apliciramo intravensko v obliki infuzije, ostale pa s podkožnimi injekcijami.

### 3 UČINKOVITOST PROTIMIGRENSKIH MONOKLONSKIH PROTITELES

Vsa štiri monoklonska protitelesa so v kliničnih raziskavah izkazala učinkovitost za preprečevanje migren. Pri bolnikih z *epizodno* migreno, ki so prejeli protitelesa proti CGRP ali CGRP-R, se je pogostost migren, definirana kot število mesečnih migrenskih dni (MMD), v povprečju znižala za 1,8 do 4,7 dni (oz. za 0,7 do 1,9 dni relativno glede na kontrolne skupine, ki so prejemale placebo). Pri bolnikih s *kronično* migreno so poročali o znižanju števila MMD za 4,6 do 8,2 dni (oz. za 1,7 do 2,8 dneva relativno glede na

kontrolne skupine) (9). Neposredne primerjave učinkovitosti med posameznimi monoklonskimi protitelesi so težavne zaradi razlik v zasnovi kliničnih raziskav in poročanja rezultatov (10), a so ti rezultati v splošnem primerljivi z učinkovitostjo drugih protimigrenskih zdravil, kot so topiramát, propranolol in onabotulinum toksin A (11). Izbrane značilnosti protimigrenskih monoklonskih protiteles so predstavljene v preglednici 1.

Smernice Evropske federacije za glavobol (*European Headache Federation, EHF*) priporočajo predpisovanje monoklonskih protiteles proti CGRP ali njegovemu receptorju bolnikom z epizodično ali kronično migreno, ki se niso odzvali na predhodne poskuse zdravljenja z vsaj dvema profilaktičnima zdraviloma ali pri katerih zaradi neželenih učinkov, pridruženih bolezni ali pomanjkanja sodelovanja konvencionalno zdravljenje ni primerno (16). Zdravljenje uvede specialist nevrolog ali algolog, ki bolnika v sodelovanju z zdravnikom družinske medicine tudi spremlja.

#### 3.1 ERENUMAB

Učinkovitost erenumaba za preprečevanje *epizodnih* migren so potrdili v treh kliničnih raziskavah tretje faze. V raziskavi STRIVE (NCT02456740) (12) je sodelovalo 955 bolnikov

Preglednica 1: Pregled glavnih značilnosti monoklonskih protiteles za preprečevanje migrene (povzeto po (1)).

Table 1: Main characteristics of antibodies for migraine prevention (adapted from (1)).

Zdravilna učinkovina (tržno ime)	Erenumab (Aimovig)			Fremanezumab (Ajovy)			Galkanezumab (Emgality)			Eptinezumab (Vyepiti)		
<b>Odobritev (ZDA/EU)</b>	maj 2018/jul. 2018			sep. 2018/mar. 2019			sep. 2018/nov. 2018			feb. 2020/jan. 2022		
<b>Indikacija</b>	profilaksa migrene pri odraslih, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec											
<b>Odmerjanje in način uporabe</b>	70 ali 140 mg na 4 tedne v obliki podkožne injekcije			225 mg na 4 tedne ali 675 mg vsake 3 mesece v obliki podkožne injekcije			120 mg na 4 tedne z začetnim polnilnim odmerkom 240 mg v obliki podkožne injekcije			100 ali 300 mg na 3 mesece v obliki intravenske infuzije		
<b>Razpolovni čas</b>	~28 dni			~31 dni			~27 dni			~27 dni		
<b>Reprezentativna klinična raziskava *</b>	NCT02456740 (12)			NCT02629861 (13)			NCT02614183 (14)			NCT02559895 (15)		
<b>Povprečno število MMD</b>	placebo	70 mg	140 mg	placebo	225 mg	675 mg	placebo	120 mg	240 mg	placebo	100 mg	300 mg
<b>Izhodiščna vrednost</b>	8,2	8,3	8,3	9,1	8,9	9,2	9,1	9,2	9,1	8,4	8,7	8,6
<b>Po zdravljenju</b>	6,4	5,1	4,6	6,5	4,9	5,3	6,3	4,5	4,5	5,2	4,8	4,3
<b>Najpogostejši neželeni učinki **</b>	reakcije na mestu injiciranja, zaprtje, mišični spazmi			reakcije na mestu injiciranja			reakcije na mestu injiciranja, nazofaringitis			okužbe zgornjih dihal, preobčutljivostne reakcije		
<b>Delež bolnikov z ADA (%)</b>	4–8			0,3–0,7			3–5			<8		

ADA – protitelesa proti učinkovini (angl. anti-drug antibodies); MMD – število mesečnih migrenskih dni (angl. monthly migraine days)

\* izbrane so reprezentativne klinične raziskave, v katerih so vrednotili učinkovitost zdravil za blaženje epizodne migrene

\*\* neželeni učinki z vsaj 2% višjo pogostostjo kot pri placebo, zaznani v več kliničnih raziskavah

starosti od 18 do 65 let, ki so imeli 3 mesece pred randomizacijo povprečno 4 do 15 glavobolov mesečno. Tretjina udeležencev je prejela placebo, po tretjina pa podkožne injekcije s 70 ali 140 mg erenumaba vsak mesec, pri čemer so vsi bolniki lahko sočasno prejeli še eno od konvencionalnih protimigrenskih zdravil. Izhodiščno povprečno število MMD je bilo v vseh skupinah primerljivo (8,2–8,3 ( $\pm$  2,5)). V obdobju med 4 in 6 meseci terapije se je število MMD v primerjavi s kontrolno skupino ( $-1,8 \pm 0,2$  dni) v

skupini, ki je prejela po 70 mg erenumaba, znižalo za 1,4 dneva (95% interval zaupanja (IZ) =  $-1,9$  do  $-0,9$ ,  $p < 0,001$ ; absolutno znižanje za  $3,2 \pm 0,2$  dni), v skupini, zdravljeni s po 140 mg erenumaba, pa za 1,9 dneva (95% IZ =  $-2,3$  do  $-1,4$ ,  $p < 0,001$ ; absolutno znižanje za  $3,7 \pm 0,2$  dni). V obeh testnih skupinah je prišlo tudi do statistično značilnega znižanja mesečnega števila dni, ko so bolniki uporabljali specifična protimigrenska zdravila za akutne simptome, in izboljšanja ocene zmožnosti opravljanja vsa-

kodnevnih aktivnosti. Podobno zasnovana raziskava ARISE (NCT02483585) (17) je zajela 577 odraslih bolnikov, ki so jih randomizirali v dve skupini (placebo ali 70 mg erenumaba enkrat mesečno). V testni skupini je prišlo po 3 mesecih do relativnega znižanja števila MMD za 1 dan (95% IZ = -1,6 do -0,5,  $p < 0,001$ ; absolutno znižanje za  $2,9 \pm 0,2$  dni) glede na kontrolno skupino ( $-1,8 \pm 0,2$ ). Raziskava LIBERTY (NCT03096834) (18) je zajela zgolj bolnike, ki so jih predhodno neuspešno zdravili z 2 do 4 profilaktičnimi zdravili. 246 udeležencev, randomiziranih v razmerju 1:1, je 3 mesece prejelo bodisi placebo ali po 140 mg erenumaba enkrat mesečno. V skupini, zdravljeni z erenumabom, je 36 udeležencev (30 %) doseglo vsaj 50-odstotno znižanje števila MMD glede na izhodiščno vrednost; v kontrolni skupini je bilo takih sodelujočih le 17 (14 %; razmerje obetov 2,7 (95% IZ = 1,4–5,2),  $p = 0,002$ ).

Erenumab je v klinični raziskavi druge faze (NCT02066415) (19) izkazal učinkovitost tudi za preprečevanje *kronične* migrene. 667 odraslih prostovoljcev, ki so imeli v zadnjih treh mesecih pred vključitvijo v raziskavo 15 ali več glavobolov mesečno in vsaj 8 migrenskih dni, so randomizirali v razmerju 3:2:2. Prva skupina je 12 tednov enkrat mesečno prejela placebo, preostali dve pa po 70 ali 140 mg erenumaba. Izhodiščne vrednosti MMD so znašale 17,8–18,2 ( $\pm 4,7$ ) in so se v obeh testnih skupinah znižale za 6,6 dni (relativno znižanje glede na kontrolno skupino za 2,5 dneva (95% IZ = -3,5 do -1,4,  $p < 0,0001$ )). Ashina in sod. (20) so dokazali učinkovitost erenumaba za skupine bolnikov s kronično migreno, ki se niso odzivali na predhodna preventivna zdravljenja z enim ali več zdravili iz skupin antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, antiepileptikov, tricikličnih antidepresivov, zaviralcev privzema serotonina, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, antagonistov angiotenzinskih receptorjev in zaviralcev angiotenzin-konvertaze.

### 3.2 GALKANEZUMAB

Učinkovitost galkanezumaba za preprečevanje *epizodnih* migren so potrdili v dveh kliničnih raziskavah tretje faze. Raziskava EVOLVE-1 (NCT02614183) (14) je zajela 858 bolnikov, starih od 18 do 65 let, ki so imeli migrene vsaj eno leto (4 do 14 glavobolov mesečno in najmanj 2 napada migrene mesečno v zadnjih treh mesecih). Prostovoljce so randomizirali v razmerju 2 : 1 : 1; prva skupina je 6 mesecev prejela placebo, preostali dve pa podkožne injekcije s 120 mg (s prvim polnilnim odmerkom 240 mg) ali 240 mg galkanezumaba vsak mesec. Sočasna terapija z enim od konvencionalnih protimigrenskih zdravil je bila omejena na največ 3 dni mesečno. Izhodiščno povprečno število MMD

je bilo v vseh skupinah primerljivo ( $9,1-9,2 (\pm 3,1)$ ). Po 6 mesecih terapije se je število MMD v primerjavi s kontrolno skupino (-2,8 dni) v skupini, ki je prejela po 120 mg galkanezumaba, znižalo za 1,9 dneva (95% interval zaupanja (IZ) = -2,5 do -1,4,  $p < 0,001$ ; absolutno znižanje za 4,7 dni), v skupini, zdravljeni s po 240 mg galkanezumaba, pa za 1,8 dneva (95% IZ = -2,3 do -1,2,  $p < 0,001$ ; absolutno znižanje za 4,6 dni). V obeh testnih skupinah je prišlo tudi do statistično značilnega znižanja mesečnega števila dni, ko so bolniki uporabljali specifična protimigrenska zdravila za akutne simptome, ter izboljšanja ocene kakovosti življenja in zmožnosti opravljanja vsakodnevnih aktivnosti. V raziskavi z enakim načrtom EVOLVE-2 (NCT02614196) (21) je sodelovalo 915 odraslih bolnikov. V testnih skupinah je prišlo glede na kontrolno skupino ( $-1,8 \pm 0,2$ ) do relativnega znižanja števila MMD za 2 dni (120 mg galkanezumaba; 95% IZ = -2,6 do -1,5,  $p < 0,001$ ; absolutno znižanje za  $4,3 \pm 0,3$  dni) oz. za 1,9 dni (240 mg galkanezumaba; 95% IZ = -2,4 do -1,4,  $p < 0,001$ ; absolutno znižanje za  $4,2 \pm 0,3$  dni).

Potrdili so tudi učinkovitost galkanezumaba za preprečevanje *kronične* migrene (REGAIN, NCT02614261) (22). 1117 bolnikov z diagnozo kronične migrene so randomizirali v 3 skupine v razmerju 2 (placebo) : 1 (120 mg galkanezumaba s polnilnim odmerkom 240 mg) : 1 (240 mg galkanezumaba), ki so zdravilo prejemale enkrat na mesec v obdobju 3 mesecev. Povprečna izhodiščna vrednost MMD za vse udeležence raziskave je znašala 19,4 in se je po treh mesecih zdravljenja v skupinah, ki sta prejemale galkanezumab, znižala bolj kot v kontrolni skupini ( $-2,7 \pm 0,4$ ) – 120 mg:  $-4,8 \pm 0,4$  (relativno na kontrolno skupino -2,1 (95% IZ = -2,9 do -1,3,  $p < 0,001$ )); in 240 mg:  $-4,6 \pm 0,4$  (relativno na kontrolno skupino -1,9 (95% IZ = -2,7 do -1,1,  $p < 0,001$ )).

### 3.3 FREMANEZUMAB

Učinkovitost fremanezumaba so ocenjevali v dveh trimesečnih kliničnih raziskavah tretje faze. Prva raziskava (NCT02629861) (13) je zajela 875 odraslih bolnikov (18 do 70 let) z diagnozo *epizodne* migrene (6 do 14 dni z glavobolom na mesec in vsaj 4 migrenskimi dnevi). Tretjina je prejela placebo, tretjina po 225 mg fremanezumaba enkrat na mesec, tretjina pa le začetni odmerek 675 mg fremanezumaba (in placebo injekciji na tedna 4 in 8). Po 12 tednih se je število MMD v kontrolni skupini znižalo z izhodiščne vrednosti 9,1 na 6,5, v skupini z nižjim odmerkom fremanezumaba z 8,9 na 4,9 (relativno znižanje glede na placebo za 1,5 (95% IZ = -2,0 do -0,9,  $p < 0,001$ )) in v skupini, ki je prejela enkrat visok odmerek monoklon-

skega protitelesa, z 9,2 na 5,3 (relativno znižanje glede na placebo za 1,3 (95% IZ = -1,8 do -0,7,  $p < 0,001$ )). Podobno sta se pri terapiji s framanezumabom statistično značilno znižali povprečni mesečni števili dni glavobolov (za 1,5 relativno na kontrolno skupino), medtem ko je bil delež bolnikov z vsaj 50-odstotnimi odzivi v številu MMD višji (44,4 % oz. 47,7 % proti 27,9 %, obakrat  $p < 0,001$ ).

Učinkovitost fremanezumaba za preprečevanje *kronične* migrene so proučevali v klinični raziskavi HALO (NCT02621931) (23), v okviru katere je 1130 bolnikov z diagnozo kronične migrene prejelo placebo ali monoklonsko protitelo po enakih shemah, kot je opisano zgoraj. Izhodiščna povprečna mesečna števila dni glavobola v skupinah so znašala 12,8-13,3 in so se po 3 mesecih zdravljenja v kontrolni skupini znižala za  $2,5 \pm 0,3$  dni, v skupini z nižjim odmerkom fremanezumaba za  $4,6 \pm 0,3$  (relativno znižanje glede na placebo za  $2,1 \pm 0,3$ ) in v skupini, ki je prejela enkratni visok odmerek monoklonskega protitelesa, za  $4,3 \pm 0,3$  (relativno znižanje glede na placebo za  $1,8 \pm 0,3$ ; obakrat  $p < 0,001$ ). Vrednosti MMD sta se v skupinah, zdravljenih s fremanezumabom, relativno na kontrolno skupino znižali za  $1,8 \pm 0,4$  (nižji odmerek) oz.  $1,7 \pm 0,4$  (višji odmerek; obakrat  $p < 0,001$ ).

### 3.4 EPTINEZUMAB

Eptinezumab je najnovejšo protimigrensko monoklonsko protitelo, ki se je v kliničnih raziskavah PROMISE-1 in -2 izkazalo kot učinkovito za preprečevanje epizodne in kronične migrene. V raziskavo PROMISE-1 (NCT02559895) (15) so vključili 888 bolnikov starosti med 18 in 75 let z diagnozo *epizodne* migrene. Prostovoljce, ki med raziskavo niso smeli jemati drugih profilaktičnih protimigrenskih zdravil, so randomizirali v razmerju 1:1:1:1. Posamezne skupine so prejemale placebo ali eptinezumab (30, 100 ali 300 mg) v obliki enournih infuzij vsakih 12 tednov v obdobju 9 mesecev. V odmerkih 100 in 300 mg (ne pa tudi 30 mg) je eptinezumab v obdobju 12 tednov izzval statistično značilno znižanje števila MMD napram placebo: relativni znižanji za 0,69 (95% IZ = -1,25 do -0,12,  $p=0,0182$ ) oz. 1,11 dneva (95% IZ = -1,68 do -0,54,  $p<0,0001$ ). Prejemniki eptinezumaba so z večjo verjetnostjo dosegli več kot 75% odziv v obdobju prvih 4 tednov (razmerji obetov 1,75 ( $p = 0,0112$ ) oz. 1,82 ( $p = 0,0066$ )) in prvih 12 tednov (razmerji obetov 1,47 (n. s.) in 2,18 ( $p = 0,0007$ )) v primerjavi s kontrolno skupino. V raziskavi PROMISE-2 (NCT02974153) (24) so vrednotili učinkovitost eptinezumaba za preprečevanje *kronične* migrene. Raziskava je zajela 1072 bolnikov, ki so doživljali med 15 in 25 mesečnih glavobolov (povprečno 16,1) in

več kot 8 migrenskih dni mesečno. Udeleženci, randomizirani v razmerju 1 : 1 : 1, so dvakrat (v razmiku 12 tednov) prejeli infuzijo placeba ali eptinezumaba (100 ali 300 mg). Zdravljenje z eptinezumabom je izzvalo statistično značilno znižanje števila MMD v obdobju 12 tednov v primerjavi s placebo: relativni znižanji za 2,0 (95% IZ = -2,9 do -1,2,  $p < 0,0001$ ) oz. 2,6 dneva (95% IZ = -3,4 do -1,7,  $p < 0,0001$ ). Podobno se je znižalo povprečno mesečno število dni glavobolov (za 1,7 (95% IZ = -2,6 do -0,9) oz. 2,3 dneva (95% IZ = -3,2 do -1,4)).

## 4 VARNOST PROTIMIGRENSKIH MONOKLONSKIH PROTITELES

Monoklonska protitelesa proti CGRP ali CGRP-R so v okviru kliničnih raziskav izkazala ugoden varnostni profil. Pogostost in resnost neželenih učinkov v kliničnih raziskavah sta bila v splošnem primerljiva med prejemniki protiteles in udeleženci kontrolnih skupin. Najpogostejši neželeni učinki, ki jih povezujemo z monoklonskimi protitelesi proti CGRP in CGRP-R, so reakcije na mestu injiciranja (za monoklonska protitelesa, ki jih dajemo v obliki podkožnih injekcij; bolečina, pruritis, rdečina, zatrdlina), okužbe zgornjih dihal in nazofaringitis, utrujenost ter slabost (6). Seznam neželenih učinkov erenumaba so naknadno dopolnili z zaprtjem (tudi obstipacijo, ki v redkih primerih zahteva hospitalizacijo in celo kirurški poseg) (25), mišičnimi spazmi in hipertenzijo (26). Pri infuzijah eptinezumaba so poročali o redkih infuzijskih reakcijah, ki zahtevajo takojšnjo prekinitev aplikacije zdravila in podporno zdravljenje. V eni od kliničnih raziskav, v kateri so vrednotili učinkovitost in varnost fremanezumaba (23), so zaznali prehoden porast plazemskih koncentracij jetrnih encimov pri treh udeležencih kontrolne skupine in petih prejemnikih monoklonskega protitelesa. Vsi so sočasno jemali tudi nesteroidne protivnetne učinkovine ali paracetamol, zato gre opažen vpliv na jetra bolj verjetno pripisati sočasni terapiji. Protitelesa se namreč metabolizirajo do krajših peptidov in aminokislin in tako nimajo toksičnih presnovkov. Poleg tega ne inducirajo ali zavirajo jetrnih encimov in izkazujejo izjemno visoko selektivnost, zato jih v splošnem povezujemo z manj neželenimi učinki v primerjavi s konvencionalnimi sintezniimi učinkovini (1). Smernice EHF tako dopuščajo možnost sočasne prejemanja peroralnih profilaktičnih zdravil, sploh kadar je monoterapija z biološkim zdravilom nezadovoljivo učinkovita (16), saj interakcij ne pričakujemo.

Protitelesa ne prehajajo krvno-možganske pregrade in tako učinke izkazujejo le periferno, četudi sta CGRP in njegov receptor obsežno prisotna tudi v centralnem živčnem sistemu. Neželenih učinkov v centralnem živčnem sistemu tako ni pričakovati. CGRP s svojim vazodilatatornim delovanjem nudi zaščito pred možgansko in srčno ishemijo, zato nekateri avtorji opozarjajo na morebitno povišano verjetnost infarktov pri bolnikih, ki bi brez zaviranja signalizacije CGRP doživeli le prehodni in blagi ishemični dogodek (27, 28). Erenumab izkazuje navzkrižno vezavo na receptor za amilin  $AMY_1$  (29), zato obstaja teoretična možnost za pojav nepričakovanih neželenih učinkov, ki se utegnejo izkazati šele pri dolgotrajni uporabi te razmeroma nove biološke učinkovine. Amilin je hormon trebušne slinavke, ki uravnava energijsko homeostazo (zavira občutenje lakote in obvešča centralno živčevje o energijskih zalogah (količini maščevja) ter spodbuja porabo energije) (30), zato je teoretično mogoče, da erenumab vpliva na raznolike metabolične funkcije. Ker so podatki o uporabi protiteles proti CGRP in njegovemu receptorju pri nosečnicah ter bolnikih s srčno-žilnimi in metabolnimi boleznimi (hiperlipidemije, sladkorna bolezen) omejeni, jih tem skupinam iz previdnostnih razlogov ne predpisujemo.

Proteinske učinkovine so potencialno imunogene in v okviru kliničnih raziskav so potrdili prisotnost protiteles proti anti-migrenskim monoklonskim protitelesom pri različnih deležih prejemnikov (preglednica 1). Klinična pomembnost teh protiteles ni znana, a v splošnem protitelesa proti učinkovini lahko negativno vplivajo na farmakokinetiko (skrajšajo biološko razpolovno dobo) in farmakodinamiko zdravil (nevtalizirajo učinkovino).

V nasprotju z nekaterimi konvencionalnimi zdravili za blaženje glavobolov in profilakso migren (npr. tistih, ki vsebujejo nesteroidne protivnetne učinkovine, triptane in ergotamin) monoklonska protitelesa proti CGRP ali njegovemu receptorju ne izzovejo glavobola zaradi čezmernega uživanja zdravil (*medication-overuse headache*) (31). Nedavna raziskava je potrdila, da sta erenumab in galkanezumab primerljivo učinkovita za preprečevanje kronične migrene pri bolnikih, ki pogosto jemljejo zdravila za akutne glavobole in migreno skozi daljše obdobje, kot pri bolnikih, ki po njih posegajo manj (32).

## 5 SKLEP

Monoklonska protitelesa predstavljajo pomembno prelomnico v profilaktičnem zdravljenju migrene predvsem na ra-

čun zahtev po manj pogostem apliciranju zdravila, kar izhaja iz dolge biološke razpolovne dobe teh učinkovin. Vsa štiri monoklonska protitelesa delujejo že hitro po aplikaciji in znižajo pogostost migren (merjeno s številom mesečnih migrenskih dni) za 45 % (mediana), medtem ko je v okviru kliničnih raziskav v kontrolnih skupinah, ki so prejele placebo, tudi prišlo do znižanja pogostosti migren za relativno visokih 25 % (10). Z dolgotrajno uporabo protiteles za preprečevanje migrene je razmeroma malo izkušenj, a dostopni podatki iz nadaljevalnih odprtih kliničnih raziskav nakazujejo, da ohranjajo učinkovitost tudi skozi večletno obdobje terapije, medtem ko je profil neželenih učinkov primerljiv s tistim, opisanim v kliničnih raziskavah (6, 33).

## 6 LITERATURA

1. Gonzalez-Hernandez A, Marichal-Cancino BA, Villalon CM. The impact of CGRP monoclonal antibodies on prophylactic antimigraine therapy and potential adverse events. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021; 17(10): 1223-1235.
2. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17(11): 939-953.
3. Goadsby PJ, Holland PR. An update: pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 2019; 37(4): 651-671.
4. Villalon CM, Olesen J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. *Pharmacol Ther* 2009; 124(3): 309-323.
5. Sarchielli P, Alberti A, Codini M, et al. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalalgia* 2000; 20(10): 907-918.
6. Chiang CC, Schwedt TJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeted therapies as preventive and acute treatments for migraine-The monoclonal antibodies and gepants. *Prog Brain Res* 2020; 255: 143-170.
7. Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, et al. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia* 2005; 25(3): 179-183.
8. Labastida-Ramirez A, Rubio-Beltran E, Haanes KA, et al. Lasmiditan inhibits calcitonin gene-related peptide release in the rodent trigeminovascular system. *Pain* 2020; 161(5): 1092-1099.
9. Yuan H, Spare NM, Silberstein SD. Targeting CGRP for the prevention of migraine and cluster headache: A narrative review. *Headache* 2019; 59 Suppl 2: 20-32.
10. Tfelt-Hansen P, Diener HC, Steiner TJ. Problematic presentation and use of efficacy measures in current trials of CGRP monoclonal antibodies for episodic migraine prevention: A mini-review. *Cephalalgia* 2020; 40(1): 122-126.
11. Drella K, Kokoti L, Deligianni CI, et al. Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A systematic review and



- likelihood to help or harm analysis. *Cephalalgia* 2021; 41(7): 851-864.
12. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377(22): 2123-2132.
  13. 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(19): 1999-2008.
  14. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75(9): 1080-1088.
  15. Ashina M, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020; 40(3): 241-254.
  16. 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.
  17. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: A phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38(6): 1026-1037.
  18. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018; 392(10161): 2280-2287.
  19. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16(6): 425-434.
  20. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2018; 38(10): 1611-1621.
  21. 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): 1442-1454.
  22. 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.
  23. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377(22): 2113-2122.
  24. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020; 94(13): e1365-e1377.
  25. Haanes KA, Edvinsson L, Sams A. Understanding side-effects of anti-CGRP and anti-CGRP receptor antibodies. *J Headache Pain* 2020; 21(1): 26.
  26. Saely S, Croteau D, Jawidzik L, et al. Hypertension: A new safety risk for patients treated with erenumab. *Headache* 2021; 61(1): 202-208.
  27. MaassenVanDenBrink A, Meijer J, Villalon CM, et al. Wiping out CGRP: Potential cardiovascular risks. *Trends Pharmacol Sci* 2016; 37(9): 779-788.
  28. de Boer I, MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM. The potential danger of blocking CGRP for treating migraine in CADASIL patients. *Cephalalgia* 2020; 40(14): 1676-1678.
  29. Bhakta M, Vuong T, Taura T, et al. Migraine therapeutics differentially modulate the CGRP pathway. *Cephalalgia* 2021; 41(5): 499-514.
  30. Hay DL, Chen S, Lutz TA, et al. Amylin: pharmacology, physiology, and clinical potential. *Pharmacol Rev* 2015; 67(3): 564-600.
  31. Gonzalez-Hernandez A, Marichal-Cancino BA, MaassenVanDenBrink A, et al. Side effects associated with current and prospective antimigraine pharmacotherapies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14(1): 25-41.
  32. Caronna E, Gallardo VJ, Alpuente A, et al. Anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine with medication overuse: real-life effectiveness and predictors of response at 6 months. *J Headache Pain* 2021; 22(1): 120.
  33. Vandervorst F, Van Deun L, Van Dycke A, et al. CGRP monoclonal antibodies in migraine: an efficacy and tolerability comparison with standard prophylactic drugs. *J Headache Pain* 2021; 22(1): 128.