



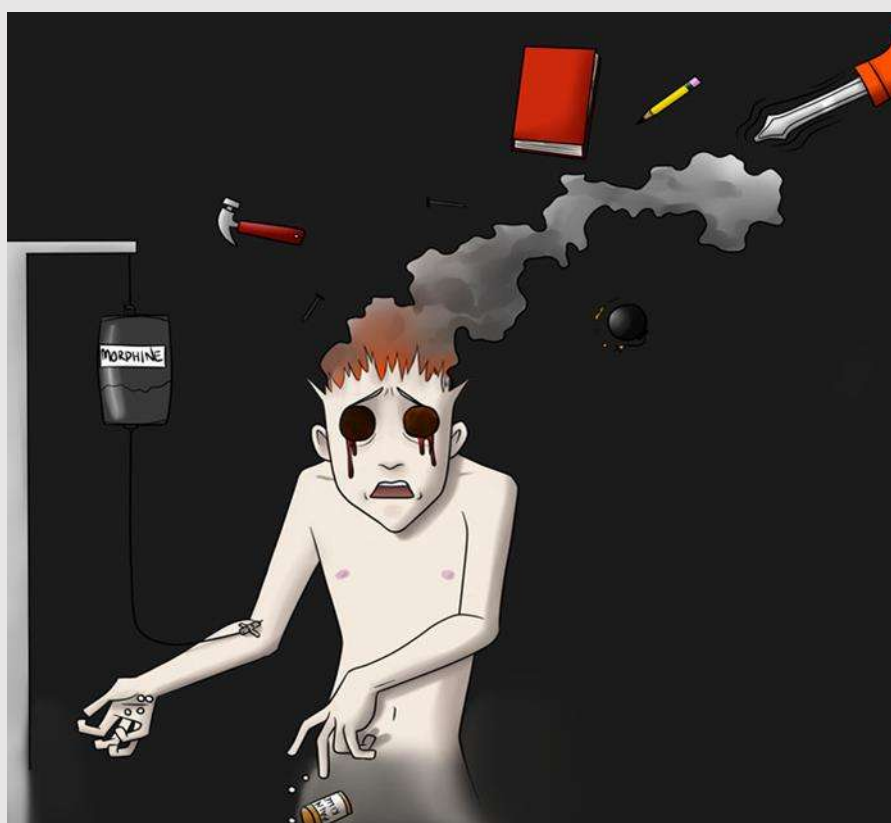
Allegato al N. 9 - Marzo 2021

AINATnews

PERIODICO SCIENTIFICO E DI INFORMAZIONE
DELL' ASSOCIAZIONE ITALIANA NEUROLOGI AMBULATORIALI TERRITORIALI

INSERTO SPECIALE

LE NUOVE TERAPIE PER L'EMICRANIA



UN ANTICORPO CI SALVERA'?

GIANLUCA COPPOLA, CARLO LISOTTO

www.ainat.it

LE NUOVE TERAPIE PER L'EMICRANIA

SOMMARIO

GLI ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-CGRP

Gianluca Coppola, pag. 2

GEPANTI

Carlo Lisotto, pag. 8

DITANI ET AL.

Carlo Lisotto, pag. 21

In copertina: Brady, Headache, tecnica mista



GLI ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-CGRP (mAbs)

UN ANTICORPO CI SALVERA' ?

Gianluca Coppola

Sapienza Università di Roma – Polo Pontino, Latina

Secondo il Global Burden of Disease Study, l'emicrania è una delle quattro principali cause di disabilità a livello mondiale [1]. Tra le varie patologie dolorose, l'emicrania si distingue per essere una patologia cronica in natura, ma con una manifestazione episodica accessuale. Annualmente, solo l'1-3% della popolazione emicranica evolve da una forma episodica a una forma cronica di questa malattia [2], cioè, le cefalee si manifestano almeno 15 giorni al mese per almeno 3 mesi, con almeno 8 giorni di cefalea con evidenti caratteristiche emicraniche. L'alta frequenza iniziale di cefalea e l'uso eccessivo di farmaci sintomatici sono i principali fattori di rischio di cronicità dell'emicrania [3].

L'emicrania è attualmente considerata un disturbo cerebrale. Molti gruppi di ricerca indipendenti hanno osservato che il cervello dei pazienti con emicrania elabora in maniera anomala tutte le informazioni sensoriali [4]. Tuttavia, qualunque sia l'origine di queste anomalie funzionali cerebrali, perché l'emicrania si manifesti clinicamente è richiesta l'accensione del sistema trigemino centrale e periferico [5]. Un fenomeno elettrico corticale chiamato Cortical Spreading Depression (CSD), manifesta nell'emicrania con aura o silente nell'emicrania senza aura [6], un malfunzionamento dei sistemi di controllo del dolore discendenti dalla corteccia frontale [7] e dal tronco cerebrale [8,9], e anormale nel controllo talamico [10–12]- da soli o in combinazione - sembrano essere i principali fattori intercritici permissivi perché inizi la cascata preictale di eventi che porta alla sensitizzazione sequenziale dei nocicettori trigeminovascolari di primo e/o secondo ordine con conseguente innesco di una sensitizzazione centrale transitoria (attacco di emicrania episodica) o persistente (nell'attacco senza fine dell'emicrania cronica) [5,13]. Il polipeptide che sembra giocare un ruolo principale in questo processo è il Calcitonin Gene Related Peptide, peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) [14]. È interessante notare come recettori per il CGRP sono stati scoperti non solo a livello delle terminazioni periferiche trigeminali, ma anche a livello del nucleo trigeminale caudale e del grigio periacqueduttale. A supporto di questa visione dell'inizio di un attacco ci sono le evidenze di un aumento di concentrazione del CGRP nel sangue refluo giugulare o nel plasma durante un attacco di emicrania [15,16], l'evidenza che la concentrazione di CGRP nel plasma diminuisce parallelamente all'intensità della cefalea



durante il trattamento con sumatriptan e che questa diminuzione di CGRP predice l'efficacia della terapia [17]. Proprio in virtù di queste evidenze scientifiche sul ruolo del CGRP nello scatenamento dell'attacco di emicrania, si è iniziato a sperimentare una nuova classe di farmaci antagonisti del CGRP, dapprima come terapia sintomatica dell'attacco, poi come terapia di profilassi. Sfortunatamente al momento i tentativi di messa in commercio di molecole anti-CGRP per il trattamento dell'attacco acuto di emicrania sono falliti a causa degli effetti collaterali rilevati durante i trials clinici [14]. Diverso invece è stato l'approccio al trattamento di profilassi.

Grazie agli studi sul modello animale prima e a quelli sull'uomo dopo, sono disponibili gli anticorpi monoclonali anti-CGRP (mAbs). Queste terapie biologiche, insieme ad i triptani, sono le uniche espressamente pensate e commercializzate sulla base di evidenze di fisiopatologia dell'emicrania. Al momento quattro molecole sono state commercializzate o sono in procinto di esserlo: l'erenumab (l'unica anti-recettore del CGRP), l'eptinezumab, il galcanezumab ed il fremanezumab (queste ultime contro la molecola del CGRP). L'efficacia clinica di queste molecole è molto promettente e con un basso numero di pazienti da trattare necessario per ottenere un esito clinico positivo (number needed to treat). Il primo di questi mAbs ad essere stato approvato negli Stati Uniti dalla Food and Drug Administration ed in Europa dall'EMA per il trattamento preventivo dell'emicrania negli adulti è stato l'erenumab (nome commerciale Aimovig®). Da dicembre 2018 è il primo anticorpo monoclonale indicato per la profilassi dell'emicrania disponibile anche in Italia in fascia C, tra i farmaci non negoziati (CNN). A seguire, più recentemente sono disponibili anche Fremanezumab (nome commerciale Agiovy®) e Galcanezumab (nome commerciale Emgality®). Al momento attuale, l'AIFA ha dato il via alla dispensazione gratuita delle tre molecole previa compilazione di un piano terapeutico. La loro dispensazione però è soggetta a delle restrizioni, come l'essere afflitti da un numero minimo di giorni con emicrania/mese negli ultimi 3 mesi, un certo livello di disabilità legato all'emicrania e la mancata risposta ad almeno 3 classi farmacologiche (+ tossina botulinica tipo A per la forma cronica).

Tutti i mAbs sono somministrati sottocute, con auto-iniettori o con siringhe precaricate, ogni 4 settimane, ogni mese o, addirittura, ogni 3 mesi a seconda della molecola. I mAbs sono indicati per la profilassi dell'emicrania in adulti che hanno almeno quattro giorni di emicrania al mese, quindi indipendentemente dall'essere episodici o cronici. Il galcanezumab è l'unico che necessita di una dose di carico (240 mg), mentre l'erenumab è l'unico per viene venduto in 2 dosaggi (70 e 140mg). Negli studi di fase 2 e 3 sull'emicrania cronica ed episodica, tutti i mAbs sono associati ad una significativa riduzione dei giorni di emicrania mensile, ai giorni con disabilità mensili e del consumo di farmaci sintomatici per il trattamento dell'attacco di emicrania rispetto al placebo [18–23]. Gli effetti benefici sotto forma di riduzione dei giorni mensili con emicrania sono stati osservati anche a lungo termine (più di 12 mesi). Inoltre,



questi effetti benefici sono stati riscontrati anche nei pazienti in cui multipli trattamenti preventivi sono risultati inefficaci o non tollerati [24]. In studi controllati verso placebo nella prevenzione dell'emicrania, gli eventi avversi riportati nel gruppo verum erano simili a quelli riportati nel gruppo placebo [25].

In sostanza, rispetto alle terapie farmacologiche consolidate per il trattamento preventivo dell'emicrania, i mAbs hanno diversi vantaggi. Hanno un'elevata specificità del bersaglio con un potenziale minimo di tossicità fuori bersaglio, sono degradati all'interno del sistema reticoloendoteliale, non si sottopongono al metabolismo epatico o alla clearance renale, e non competono per i siti di legame, di conseguenza, il potenziale di interazione con altri farmaci è minimo. Poiché sono molecole di grandi dimensioni, richiedono la somministrazione parenterale in quanto sono proteine che, se somministrate per via orale, sarebbero catabolizzate dai peptidi nel tratto gastrointestinale. A causa delle loro grandi dimensioni, non attraversano la barriera ematoencefalica in quantità apprezzabili e quindi gli effetti collaterali e la tossicità del sistema nervoso centrale dovrebbero essere minimi. Proprio per questo motivo si suppone che il sito di azione principale dei mAbs sia quello periferico e cioè le terminazioni sensitive del sistema trigemino-vascolare che si sfoccano sulle arteriole meningehe [26]. L'effetto modulatorio esercitato a livello periferico potrebbe ripercuotersi positivamente a livello centrale [27]. La lunga emivita dei mAbs (3-6 settimane) comporta una somministrazione meno frequente (mensile o trimestrale) rispetto ai farmaci preventivi orali che richiedono invariabilmente un dosaggio giornaliero. A differenza dei farmaci preventivi assunti per via orale, i mAbs sono potenziali induttori di immunogenicità, potrebbero stimolare lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti ed indurre reazioni di ipersensibilità del sito di iniezione. Tuttavia, è bene sottolineare come questi mAbs sono stati appositamente progettati per ridurre al minimo l'attivazione del sistema immunitario.

Sono necessari studi ulteriori per comprendere meglio se questo tipo di trattamento possa indurre tachifilassi a lungo termine, se sono egualmente efficaci nell'emicrania con e senza aura, se sono in grado di modificare il decorso della malattia, se a lungo termine siano in grado di indurre anticorpi antifarmaco e se possano indurre una up-regolazione del recettore del CGRP.

Bibliografia

1. Feigin, V.L.; Nichols, E.; Alam, T.; Bannick, M.S.; Beghi, E.; Blake, N.; Culpepper, W.J.; Dorsey, E.R.; Elbaz, A.; Ellenbogen, R.G.; et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* **2019**, *18*, 459–480, doi:10.1016/S1474-4422(18)30499-X.



2. Scher, A.I.; Stewart, W.F.; Ricci, J.A.; Lipton, R.B. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* **2003**, *106*, 81–89.
3. Katsarava, Z.; Schneeweiss, S.; Kurth, T.; Kroener, U.; Fritsche, G.; Eikermann, A.; Diener, H.-C.; Limmroth, V. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* **2004**, *62*, 788–790.
4. Coppola, G.; Parisi, V.; Di Renzo, A.; Pierelli, F. Cortical pain processing in migraine. *J. Neural Transm.* 2020, *127*, 551–566.
5. Burstein, R.; Yarnitsky, D.; Goor-Aryeh, I.; Ransil, B.J.; Bajwa, Z.H. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann. Neurol.* **2000**, *47*, 614–24.
6. Lambert, G.A.; Truong, L.; Zagami, A.S. Effect of cortical spreading depression on basal and evoked traffic in the trigeminovascular sensory system. *Cephalalgia* **2011**, *31*, 1439–1451.
7. Lev, R.; Granovsky, Y.; Yarnitsky, D. Orbitofrontal disinhibition of pain in migraine with aura: an interictal EEG-mapping study. *Cephalalgia* **2010**, *30*, 910–918.
8. Welch, K.M.A.; Nagesh, V.; Aurora, S.K.; Gelman, N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: Cause or the burden of illness? *Headache* **2001**, *41*, 629–637, doi:10.1046/j.1526-4610.2001.041007629.x.
9. Stankewitz, A.; Aderjan, D.; Eippert, F.; May, A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *J. Neurosci.* **2011**, *31*, 1937–1943.
10. Magon, S.; May, A.; Stankewitz, A.; Goadsby, P.J.; Tso, A.R.; Ashina, M.; Amin, F.M.; Seifert, C.L.; Chakravarty, M.M.; Müller, J.; et al. Morphological Abnormalities of Thalamic Subnuclei in Migraine: A Multicenter MRI Study at 3 Tesla. *J. Neurosci.* **2015**, *35*, 13800–13806.
11. Coppola, G.; Tinelli, E.; Lepre, C.; Iacovelli, E.; Di Lorenzo, C.; Di Lorenzo, G.; Serrao, M.; Pauri, F.; Fiermonte, G.; Bianco, F.; et al. Dynamic changes in thalamic microstructure of migraine without aura patients: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Eur. J. Neurol.* **2014**, *21*, 287-e13, doi:10.1111/ene.12296.
12. Porcaro, C.; Di Lorenzo, G.; Seri, S.; Pierelli, F.; Tecchio, F.; Coppola, G. Impaired brainstem and thalamic high-frequency oscillatory EEG activity in migraine between attacks. *Cephalalgia* **2017**, *37*, 915–926, doi:10.1177/0333102416657146.
13. Burstein, R.; Jakubowski, M.; Garcia-Nicas, E.; Kainz, V.; Bajwa, Z.; Hargreaves, R.; Becerra, L.; Borsook, D. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann. Neurol.* **2010**, *68*, 81–91, doi:10.1002/ana.21994.



14. Tepper, S.J. History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. *Headache* 2018, 58, 238–275.
15. Gallai, V.; Sarchielli, P.; Floridi, A.; Franceschini, M.; Codini, M.; Glioti, G.; Trequattrini, A.; Palumbo, R. Vasoactive Peptide Levels in The Plasma of Young Migraine Patients With and Without Aura Assessed Both Interictally and Ictally. *Cephalalgia* 1995, 15, 384–390, doi:10.1046/j.1468-2982.1995.1505384.x.
16. Sarchielli, P.; Alberti, A.; Codini, M.; Floridi, A.; Gallai, V. Nitric Oxide Metabolites, Prostaglandins and Trigeminal Vasoactive Peptides in Internal Jugular Vein Blood During Spontaneous Migraine Attacks. *Cephalalgia* 2000, 20, 907–918, doi:10.1046/j.1468-2982.2000.00146.x.
17. Juhasz, G.; Zsombok, T.; Jakab, B.; Nemeth, J.; Szolcsanyi, J.; Bagdy, G. Sumatriptan Causes Parallel Decrease in Plasma Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Concentration and Migraine Headache During Nitroglycerin Induced Migraine Attack. *Cephalalgia* 2005, 25, 179–183, doi:10.1111/j.1468-2982.2005.00836.x.
18. Dodick, D.W.; Ashina, M.; Brandes, J.L.; Kudrow, D.; Lanteri-Minet, M.; Osipova, V.; Palmer, K.; Picard, H.; Mikol, D.D.; Lenz, R.A. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018, 38, 1026–1037, doi:10.1177/0333102418759786.
19. Dodick, D.W.; Silberstein, S.D.; Bigal, M.E.; Yeung, P.P.; Goadsby, P.J.; Blankenbiller, T.; Grozinski-Wolff, M.; Yang, R.; Ma, Y.; Aycardi, E. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine. *JAMA* 2018, 319, 1999, doi:10.1001/jama.2018.4853.
20. Skljarevski, V.; Oakes, T.M.; Zhang, Q.; Ferguson, M.B.; Martinez, J.; Camporeale, A.; Johnson, K.W.; Shan, Q.; Carter, J.; Schacht, A.; et al. Effect of Different Doses of Galcanezumab vs Placebo for Episodic Migraine Prevention. *JAMA Neurol.* 2018, 75, 187, doi:10.1001/jamaneurol.2017.3859.
21. Tepper, S.; Ashina, M.; Reuter, U.; Brandes, J.L.; Doležil, D.; Silberstein, S.; Winner, P.; Leonardi, D.; Mikol, D.; Lenz, R. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017, 16, 425–434, doi:10.1016/S1474-4422(17)30083-2.
22. Silberstein, S.D.; Dodick, D.W.; Bigal, M.E.; Yeung, P.P.; Goadsby, P.J.; Blankenbiller, T.; Grozinski-Wolff, M.; Yang, R.; Ma, Y.; Aycardi, E. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 2113–2122, doi:10.1056/NEJMoa1709038.
23. Detke, H.C.; Goadsby, P.J.; Wang, S.; Friedman, D.I.; Selzler, K.J.; Aurora, S.K. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled



- REGAIN study. *Neurology* **2018**, *91*, E2211–E2221, doi:10.1212/WNL.0000000000006640.
24. Reuter, U.; Goadsby, P.J.; Lanteri-Minet, M.; Wen, S.; Hours-Zesiger, P.; Ferrari, M.D.; Klatt, J. 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*, 2280–2287, doi:10.1016/S0140-6736(18)32534-0.
25. Raffaelli, B.; Neeb, L.; Reuter, U. Monoclonal antibodies for the prevention of migraine. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2019, *19*, 1307–1317.
26. Edvinsson, L. Role of cgrp in migraine. In *Handbook of Experimental Pharmacology*; Springer New York LLC, 2019; Vol. 255, pp. 121–130.
27. Ziegeler, C.; Mehnert, J.; Asmussen, K.; May, A. Central effects of erenumab in migraine patients: An event-related functional imaging study. *Neurology* **2020**, *95*, e2794–e2802, doi:10.1212/WNL.0000000000010740.



I GEPANTI: UNA NUOVA CLASSE DI FARMACI PER IL TRATTAMENTO SINTOMATICO DELL'EMICRANIA

Carlo Lisotto

Centro Cefalee, Azienda Sanitaria Friuli Occidentale (ASFO), Pordenone

Introduzione

Il campo della ricerca che ha fornito a partire già dalla metà degli anni '80 del secolo scorso i risultati più significativi, da considerarsi tout court basilari per l'attuale radicale evoluzione del trattamento dell'emicrania, riguarda il CGRP, neuropeptide composto da 37 aminoacidi. Tale sostanza è implicata nella fisiopatologia dell'emicrania sia a livello centrale che periferico (1). Il rilascio di CGRP dalle terminazioni delle fibre trigeminali nocicettive attivate provoca edema e vasodilatazione, determinando l'infiammazione neurogenica caratteristica del dolore emicranico. Il CGRP a tutt'oggi costituisce il *biomarker* di emicrania più significativo; sono stati riscontrati livelli elevati di tale sostanza nella vena giugulare esterna omolaterale alla sede del dolore e nella saliva durante le crisi di emicrania episodica e in fase intercritica nell'emicrania cronica (2). La somministrazione di CGRP può scatenare crisi di cefalea, con caratteristiche di tipo emicranico in soggetti già affetti da tale disturbo (cefalea codificata al punto 8.1.7 nella Classificazione ICHD-3). Dopo tale scoperta di capitale importanza per la comprensione della fisiopatologia dell'emicrania, con implicazioni che si sono rivelate estremamente innovative in campo terapeutico, la ricerca si è inizialmente focalizzata sulla sintesi di sostanze antagoniste recettoriali del CGRP per il trattamento sintomatico dell'emicrania, come alternativa ai triptani, anche in virtù dell'assenza di effetti vascolari. Tali molecole sono state denominate gepanti; il primo composto studiato è stato il BIBN 4096 BS (olcegepant), la cui efficacia in infusione endovenosa è risultata significativamente superiore al placebo in un lavoro pubblicato nel 2004 (3). La ricerca tuttavia è stata abbandonata per la scarsa biodisponibilità di tale molecola per via orale. I *trials* clinici con un diverso antagonista CGRP per uso orale, telcagepant, sono iniziati nel 2008 (4). La molecola, alla dose di 300 mg, è risultata parimenti efficace ma meglio tollerata rispetto a zolmitriptan 5 mg. Tuttavia, nei mesi precedenti la sua possibile immissione in commercio, prevista nel 2011, è stata segnalata una significativa epatotossicità (con incremento degli enzimi epatici ALT, AST e GGT) in pazienti che avevano assunto il farmaco in attacchi ripetuti e ravvicinati. Il composto è stato pertanto ritirato quando sembrava ormai pronto per l'utilizzo nella pratica clinica. Uno studio "postumo" ha confermato l'ottima tollerabilità cardiovascolare di telcagepant, che non ha provocato alcun evento avverso in pazienti con storia clinica di cardiopatia ischemica (5). Nel 2011 sono stati pubblicati due studi clinici con due nuovi antagonisti recettoriali del CGRP. Nel primo studio, condotto con la sostanza BI44370TA, è stata riportata con la dose di 400 mg una



percentuale di *pain-free* a 2 ore statisticamente superiore al placebo (6). Di questo composto, inaspettatamente, non è più stata fornita alcuna comunicazione, verosimilmente per il riscontro di epatotossicità. Nel secondo studio, che ha utilizzato l'antagonista CGRP MK-3207, è stata dimostrata una significativa superiorità in termini di *pain-free* a 2 ore rispetto al placebo (7), ma sono emersi precocemente gli stessi effetti epatotossici di telcagepant, per cui lo sviluppo di tale molecola è stato abbandonato. Dato il fallimento di tali studi a causa della tossicità epatica, ma in considerazione del ruolo cruciale svolto dal CGRP nella fisiopatologia dell'emicrania, la ricerca si è successivamente indirizzata verso molecole del tutto diverse per la prevenzione dell'emicrania. A partire dal 2014 sono stati pubblicati i primi studi sugli anticorpi monoclonali anti-CGRP e anti-complesso recettoriale del CGRP, che hanno attualmente rivoluzionato la terapia di profilassi, in considerazione della loro grande efficacia e ottima tollerabilità. Nel medesimo anno, tuttavia, è ripresa anche la ricerca sui gepanti, denominati di seconda generazione, nel tentativo di trovare nuove molecole con assenza o minima epatotossicità (10). A tale fine è stato utilizzato, per valutare la possibile sofferenza epatica, un nuovo sistema tossicologico quantitativo, denominato DILIsym, che valuta l'entità dello stress ossidativo, la funzione mitocondriale e l'omeostasi dei sali biliari. È stato pubblicato uno studio di fase II-b, condotto su 885 pazienti, con una nuova piccola molecola a basso peso molecolare, BMS-927711. Il *trial* randomizzato, in doppio cieco, controllato verso sumatriptan 100 mg e placebo, ha evidenziato una percentuale di *pain-free* a 2 ore significativamente superiore al placebo per i dosaggi di 75 mg, 150 mg e 300 mg e sovrapponibile a quella ottenuta con sumatriptan 100 mg (8). La tollerabilità è stata ottima, senza alcun *dropout* dal *trial*; non è stata riscontrata significativa epatotossicità. Gli studi sono pertanto proseguiti e tale composto nei *trials* successivi è stato denominato rimegepant. Nel 2016 è stato pubblicato uno studio con un nuovo gepante, ubrogepant (MK-1602). Tale sostanza, alla dose di 100 mg, è risultata significativamente superiore al placebo in termini di *pain-free* a 2 ore, con ottima tollerabilità e buona sicurezza, in particolare a livello epatico (9). A partire dal 2018 sono stati avviati altri *trials* con un ulteriore gepante orale, atogepant, studiato tuttavia per la terapia preventiva dell'emicrania episodica (11, 12). È infine in fase di studio un gepante di terza generazione, vazegepant, prodotto dall'Azienda Bioheaven, testato in acuto per via orale, nasale e sottocutanea (13).

Ubrogepant

Sono stati condotti con tale gepante 3 grandi *trials* su ampia casistica, che hanno dimostrato la sua efficacia significativamente superiore al placebo. Il primo studio randomizzato e controllato, *dose-finding* di fase II-b, è stato condotto nel 2016 su 640 pazienti affetti da emicrania, testando le dosi del farmaco di 1, 10, 25, 50 e 100 mg verso placebo (9). Una differenza significativa in termini di *pain-free* a 2 ore in confronto a placebo è stato riscontrato solo con la dose di 100 mg (25.5% vs 8,9%, $P < 0.001$). La scomparsa del dolore a 2 ore con la dose di 25 mg si è verificata in 21.4% ($P < 0.013$) e in 21.0% dei casi con 50 mg ($P = 0,02$). Negli studi ACHIEVE I e ACHIEVE II, pubblicati nel 2019, sono state



ulteriormente studiate le dosi di 25, 50 e 100 mg in pazienti con emicrania episodica. Sono stati arruolati soggetti di età 18-75 anni con una storia di emicrania da almeno un anno; sono stati esclusi pazienti con emicrania cronica, ipertensione arteriosa e importanti fattori di rischio vascolare, mentre sono stati inclusi soggetti con moderato rischio cardiovascolare (10, 11). I due obiettivi primari in entrambi gli studi sono stati la scomparsa del dolore a 2 ore e la risoluzione del sintomo emicranico più fastidioso (*most bothersome symptom*, MBS), tra nausea, fotofobia e fonofobia. Obiettivi secondari sono stati *pain-relief* a 2 ore, *sustained pain-free* 2-24 ore e *sustained pain relief* 2-24 ore. In tutti i pazienti sono stati valutati la risposta ai triptani e al trattamento preventivo, se assunti in precedenza. È stato raccomandato l'uso del farmaco in fase precoce (*early treatment*), prima che il dolore diventi di intensità severa. I pazienti potevano assumere un farmaco *rescue* in caso di persistenza del dolore a 2 ore, potendo scegliere il farmaco in studio (ubrogepant o placebo, con nuova randomizzazione a placebo o ubrogepant alla stessa dose) o un farmaco diverso. La seconda randomizzazione prevedeva la riassunzione di placebo nei pazienti che avevano già assunto placebo come prima dose. Lo studio ACHIEVE I è stato condotto su 1436 pazienti randomizzati 1:1:1 a ubrogepant 50 mg, ubrogepant 100 mg, o placebo (14). Nel gruppo ubrogepant 50 mg, in 81 pazienti su 423 (19.2%) il dolore è scomparso a 2 ore, a fronte di 54 su 456 (11.8%) trattati con placebo ($P = 0.002$). Con la dose di 100 mg la risposta *pain-free* a 2 ore è stata riscontrata in 95 casi su 448 (21.2%) ed è risultata statisticamente significativa ($P < 0.001$). Nei pazienti che avevano assunto ubrogepant, la scomparsa dell'MBS è avvenuta in 38.6% di casi con 50 mg e 37.7% con 100 mg, in confronto a 27.8% nel gruppo placebo ($P = 0.002$ per entrambe le dosi). Con le due diverse dosi i pazienti hanno ottenuto *pain-relief* a 2 ore e *sustained pain-relief* 2-24 ore in modo significativo verso placebo ($P = 0.0002$). La risposta *sustained pain-free* 2-24 ore è invece stata ottenuta solo con la dose di 100 mg (15.4% vs placebo 8.6%, $P = 0.004$). Ubrogepant 100 mg non è risultato superiore al placebo per quanto concerne la scomparsa di fotofobia. L'assunzione del farmaco *rescue* entro 24 ore si è verificata nel 54.6% dei casi trattati con 50 mg e in 54.0% con 100 mg. Nei soggetti trattati con placebo la percentuale è risultata significativamente superiore, 72.4%, $P < 0.001$ vs entrambe le dosi di ubrogepant). I *nonresponders* sono risultati 51.5% (207/402) nel gruppo placebo, 52.3% (179/342) nel gruppo ubrogepant 50 mg e pertanto 53.3% (353/448) hanno assunto la seconda dose di farmaco in studio. Nel gruppo ubrogepant 50 mg, per la seconda dose 72 soggetti sono stati randomizzati a placebo e 107 a ubrogepant 50 mg. La scomparsa del dolore a 2 ore è stata superiore nei pazienti che hanno assunto ubrogepant 50 mg (32.1%) rispetto a placebo come seconda dose (19.2%), differenza tuttavia non significativa ($P = 0.08$). Nel gruppo *nonresponder* a 100 mg, 100 soggetti hanno assunto placebo e 88 sono stati randomizzati alla seconda dose di ubrogepant 100 mg. Come per la dose di 50 mg, non è stata riscontrata una differenza significativa rispetto al placebo: *pain-free* a 2 ore con ubrogepant 100 mg 26.5% verso placebo 24.1%, $P = 0.78$. Nello studio ACHIEVE II i pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a ubrogepant 25 mg, ubrogepant 50 mg e placebo. Lo studio ha incluso per l'analisi di efficacia 1355 soggetti (15). La scomparsa del dolore a 2 ore è stata ottenuta sia con la dose di 25 mg (20.7%, $P = 0.03$) che con quella di 50



mg (21.8%, $P = 0.01$), in confronto a placebo (14.3%). Solo con ubrogepant 50 mg (38.9%) si è verificata invece la scomparsa di MBS a 2 ore, rispetto a placebo (27.4%, $P = 0.01$). Come nel *trial* ACHIEVE I con ubrogepant 50 mg sono risultate significativamente aumentate verso placebo le risposte *pain-relief* a 2 ore ($P = 0.01$), *sustained pain-relief* 2-24 ore ($P = 0.01$) e *sustained pain-free*, mentre la riduzione della nausea a 2 ore non è risultata significativa ($P = 0.95$). Ubrogepant 25 mg non è stato confrontato con placebo in questi obiettivi secondari, a causa della non significativa scomparsa di MBS a 2 ore ($P = 0.07$). L'impiego del farmaco *rescue* è risultato pressoché sovrapponibile allo studio ACHIEVE I. Nel gruppo placebo 312 pazienti (68.4%) ne hanno fatto uso in modo significativamente superiore in confronto con il gruppo ubrogepant 25 mg (59.1%, $P = 0.005$) e 50 mg (53.0%, $P = 0.0001$). Tra i *nonresponders*, hanno assunto la seconda dose del farmaco in studio 51.7% (202/391) dei soggetti nel gruppo placebo, 52.2% (180/345) nel gruppo ubrogepant 25 mg e 49.3% (179/363) nel gruppo ubrogepant 50 mg. Una significativa risposta *pain-free* a 2 ore è stata ottenuta nei soggetti che hanno assunto come seconda dose ubrogepant 50 mg (36.1%, in confronto a placebo 19.0%, $P = 0.04$), mentre con ubrogepant 25 mg la differenza non è stata significativa (30.0% verso placebo 22.7%, $P = 0.3$). Un'analisi combinata che ha incluso gli studi ACHIEVE I e ACHIEVE II ha potuto meglio valutare la risposta in 1144 pazienti che hanno assunto la seconda dose del farmaco non avendo risposto alla prima o in caso di recidiva della cefalea (16). L'analisi ha evidenziato una significativa risposta *pain-free* a 2 ore nei soggetti che hanno assunto come seconda dose ubrogepant 50 mg (34%, 53/156), in confronto ai soggetti randomizzati a placebo dopo aver assunto la prima dose di ubrogepant 50 mg (19%, 25/131, $P = 0.0057$). Le differenze non sono invece risultate significative con le dosi di 25 mg e di 100 mg. In considerazione della epatotossicità associata all'impiego dei gepanti di prima generazione, è stato condotto uno studio in doppio cieco, randomizzato 1:1 a ubrogepant o placebo, per valutare sicurezza e tollerabilità del composto, focalizzato in particolare sulla funzionalità epatica (17). Sono stati studiati 516 soggetti sani, di età 18-50 anni. I 256 soggetti trattati con il farmaco hanno assunto alternativamente ubrogepant alla dose di 100 mg al dì per 2 giorni consecutivi, seguiti da 2 giorni di placebo, per 8 settimane. È stato osservato in 7 casi un aumento delle transaminasi, 5 nel gruppo placebo e 2 nei soggetti trattati con ubrogepant. Tale screezio epatitico è stato transitorio e si è risolto spontaneamente, senza sintomatologia clinica, confermando in tal modo la sicurezza di impiego di tale molecola a livello epatico. Alcuni dei pazienti arruolati negli studi ACHIEVE I e II sono stati studiati in un *trial* in aperto di estensione per 52 settimane per valutare la sicurezza a lungo termine di ubrogepant (18). I 1230 soggetti sono stati randomizzati 1:1:1 a ubrogepant 50 mg, ubrogepant 100 mg o consueta terapia sintomatica. Nel corso dello studio sono state trattate 21.454 crisi di emicrania con 31.968 dosi di ubrogepant. Gli eventi avversi più comuni sono risultati nausea, sonnolenza, xerostomia e naso-faringite; non è stata riscontrata epatotossicità. In una metanalisi sui *trials* finora condotti (19), tali effetti collaterali sono stati riscontrati più frequentemente con ubrogepant 100 mg (16.3% vs 9.4% con 50 mg and 12.8% con placebo). Nel corso del 62nd Virtual Annual Scientific Meeting of the American Headache Society, tenutosi in giugno



2020, sono stati presentati come *abstracts* ulteriori dati clinici. In una sottoanalisi dello studio di estensione in aperto di 52 settimane è stata valutata l'efficacia a lungo termine di ubrogepant. La scomparsa del dolore a 2 ore è stata ottenuta nel 23% delle crisi trattate con la dose di 50 mg e nel 25% con 100 mg. Una seconda dose di farmaco è stata assunta nel 36% degli attacchi con 50 mg e nel 34% con 100 mg. Un farmaco *rescue* si è reso necessario nel 13% delle crisi trattate con 50 mg e nel 12% con 100 mg. In una ulteriore sottoanalisi del medesimo studio è stata valutata la risposta al gepante quando il dolore è lieve, rispetto a quando è moderato/severo, come in studi precedenti condotti con i triptani. La risposta è stata valutata come scomparsa del dolore e di MBS a 2 ore. L'efficacia è risultata superiore quando l'assunzione del farmaco è avvenuta in fase lieve, rispetto alla fase di dolore moderato/severo. *Pain-free* a 2 ore per ubrogepant 50 mg in 39% vs 19%, $P < 0.0001$ e 43% vs 21%, $P < 0.0001$ per ubrogepant 100 mg. Con entrambe le dosi assenza di fotofobia in 55% vs 34% dei casi, $P < 0.0001$. Assenza di fonofobia in 64% vs 42% con ubrogepant 50 mg, $P < 0.0001$ e 70% vs 45% con 100 mg, $P < 0.0001$. Assenza di nausea in 83% vs 67% con 50 mg, $P < 0.0001$ e 82% vs 45% con 100 mg, $P < 0.0001$. Analogamente ai triptani, l'assunzione quando il dolore è lieve sembra offrire ai pazienti un evidente beneficio clinico, rispetto a quando il dolore è lieve/moderato. Sono stati infine valutati in uno studio in aperto 40 pazienti in trattamento preventivo con erenumab e galcanezumab, a cui è stato somministrato in acuto ubrogepant 100 mg. Non sono state riscontrate differenze per quanto concerne tollerabilità e sicurezza del farmaco tra i pazienti senza prevenzione e quelli in profilassi con anticorpi monoclonali anti-CGRP. Alla luce dei risultati dei *trials* condotti, ubrogepant è stato il primo gepante approvato dall'FDA in data 23/12/2019 con nome commerciale Ubrelvy (Allergan, ora acquisita da AbbVie), disponibile in compresse da 50 e 100 mg (20).

Rimegepant

Rimegepant è il secondo gepante approvato dall'FDA per il trattamento sintomatico dell'emicrania. L'approvazione è avvenuta in data 27/02/2020, con nome commerciale Nurtec ODT (Biohaven), disponibile in compresse orosolubili da 75 mg (21). In realtà nella maggioranza dei *trials* registrativi è stata utilizzata la formulazione tradizionale in compresse. Il primo studio, randomizzato e controllato *dose-finding* di fase 2-b, è stato condotto nel 2014, testando le dosi di 10, 25, 75, 150, 300 e 600 mg (8). Sono stati arruolati 799 pazienti con una storia di almeno un anno di emicrania, con risposta positiva ai triptani; le diverse dosi del farmaco sono state comparate con placebo e sumatriptan 100 mg. I pazienti nel gruppo rimegepant 75 mg (31.4%, $P < 0.001$), rimegepant 150 mg (32.9%, $P < 0.001$) e rimegepant 300 mg (29.7%, $P = 0.002$) sono risultati *pain-free* a 2 ore in modo significativamente superiore al placebo (15.3%), con una risposta comparabile a quella ottenuta con sumatriptan 100 mg (35%). Tra le dosi testate, la più efficace è risultata quella di 75 mg. Degli 85 pazienti trattati con tale dose, 28.2% hanno presentato la scomparsa del dolore, nausea, fotofobia e fonofobia a 2 ore in confronto a placebo 11.8%, $P < 0.001$. Le



dosi di 150 e 300 mg si sono rivelate meno tollerate, con elevata incidenza di eventi avversi, in particolare nausea, vomito e vertigini. In base a questo studio pilota, nei *trials* successivi è stata impiegata la dose di 75 mg. Sono stati condotti con medesimo disegno due *trials* randomizzati e controllati di fase III, gli studi 301 e 302. Sono stati esclusi i pazienti con fattori di rischio cardiovascolare. Gli obiettivi primari in entrambi i *trials* sono stati *pain-free* e scomparsa di MBS a 2 ore. È stato concesso ai pazienti l'utilizzo solo della prima dose del farmaco in studio; l'uso di un farmaco *rescue* dopo le prime 2 ore dall'assunzione del farmaco in studio veniva considerato un fallimento terapeutico. Lo studio 301 ha incluso 1162 pazienti (22), sottoposti al trattamento di un singolo attacco di emicrania. Entrambi gli obiettivi primari sono stati raggiunti: scomparsa del dolore e di MBS a 2 ore, rispettivamente 19.6% e 37.6% nel gruppo rimegepant compresse 75 mg in confronto a placebo, rispettivamente 12.0% ($P < 0.001$) e 25.2% ($P < 0.001$). L'uso di un farmaco *rescue* entro 24 ore dall'assunzione del farmaco in studio è risultato inferiore nel gruppo rimegepant (21%) rispetto al gruppo placebo (37%). Nello studio 302 sono stati randomizzati 1186 pazienti, 594 sono stati trattati con rimegepant e 592 con placebo (23). I risultati sono risultati pressoché sovrapponibili allo studio 301: scomparsa del dolore e di MBS a 2 ore con rimegepant rispettivamente in 19.2% e 36.6% rispettivamente, rispetto a placebo 14.2% ($P = 0.0298$) e 27.7% ($P = 0.0016$). Tra gli obiettivi secondari, il parametro *sustained pain-free* 2-24 ore è risultato significativamente superiore nel gruppo trattato con il farmaco (12.3% vs 7.1%). L'assunzione di un farmaco *rescue* a 24 ore si è verificata più frequentemente nei soggetti trattati con placebo (31.8%), rispetto ai pazienti che assunto rimegepant (20.4%, $P < 0.0001$). Non è stata evidenziata epatotossicità; gli eventi avversi più frequenti sono risultati nausea e infezione delle vie urinarie, riscontrati in meno del 2% dei casi. Un terzo studio con analogo disegno è stato condotto utilizzando rimegepant compresse orosolubili (studio 303). Sono stati randomizzati 1466 pazienti, di cui 732 sono stati assegnati al farmaco e 734 a placebo; hanno concluso lo studio 1351 soggetti, di cui 669 hanno assunto il farmaco e 682 placebo (24). Sono stati raggiunti gli obiettivi primari (identici agli studi 301 e 302) e secondari (*sustained pain relief* e *sustained pain-free* 2-24 ore e 2-48 ore) in modo statisticamente significativo. Solo la scomparsa della nausea a 2 ore, nel confronto tra i due gruppi, non è risultata significativa. I risultati degli studi condotti con le compresse tradizionali sono stati confermati anche nello studio con le compresse orodispersibili. Le percentuali di scomparsa del dolore e di MBS a 2 ore sono risultate significativamente superiori nel gruppo trattato con rimegepant 75 mg, rispettivamente 21.2% vs 10.9%, $P < 0.0001$ e 35.1% vs 26.8%, $P = 0.0009$. Già a 60 minuti il sollievo dal dolore (*pain relief*) è apparso significativamente superiore nel gruppo trattato (36.8% vs 31.2% nel gruppo placebo, $P < 0.05$). La rapidità di azione delle compresse orosolubili appare superiore rispetto alle compresse tradizionali, di almeno 30 minuti valutando la risposta *pain relief* a 2 ore. L'obiettivo secondario *sustained pain-free* a 48 ore è stato significativamente maggiore nei soggetti che hanno assunto il farmaco (13.5% vs 5.4%). L'impiego di una sostanza *rescue* a 24 ore è avvenuto meno frequentemente nei soggetti che hanno assunto il farmaco (14.2% vs 29.2%, differenza di rischio =15.0%, 95% CI = 10.7-19.3). Come nello studio 302 non è stata notata alcuna



epatotossicità e l'occorrenza di effetti collaterali (nausea, infezione delle vie urinarie) è apparsa sovrapponibile al gruppo placebo. Un ulteriore studio ha valutato complessivamente i risultati dei 3 *trials* effettuati, focalizzato specificamente sulla scomparsa della nausea a 2 ore (25). Tale obiettivo è stato raggiunto (rimegepant 75 mg 48.8% vs placebo 43.5%, $P = 0.0128$), analizzando i 3507 pazienti che hanno partecipato ai 3 studi. È stato effettuato uno studio in aperto a lungo termine a 52 settimane (studio 201, NCT03266588) per valutare la sicurezza a lungo termine di rimegepant 75 mg in 1789 pazienti con emicrania episodica a frequenza 2-14 giorni al mese (26). Un sottogruppo di 283 pazienti con frequenza di crisi 4-14 al mese è stato trattato con rimegepant a giorni alterni per 12 settimane; sono state assunte complessivamente 11.239 dosi del farmaco. Non è stato osservato alcun evento avverso, in particolare epatotossicità. Nel 43% dei soggetti trattati è stata segnalata la riduzione di $\geq 50\%$ dei giorni mensili di emicrania (MMD). Anche alla luce di tali dati, è in corso uno studio randomizzato e controllato di fase 3 con rimegepant 75 mg a giorni alterni nel trattamento preventivo dell'emicrania (studio NCT03732638). Dati preliminari forniti dall'Azienda produttrice (Biohaven Pharmaceuticals) riportano una riduzione dei giorni mensili di emicrania (MMD), che rappresenta l'obiettivo primario del *trial*. La riduzione è stata di 4.5 giorni nei 348 pazienti trattati con il farmaco, rispetto a 3.7 giorni nei 347 soggetti che hanno assunto placebo, $P = 0.0176$. In una sottoanalisi dello studio 201 sono state valutate la tollerabilità e la sicurezza di rimegepant in pazienti con 2-8 attacchi di emicrania al mese già in trattamento di profilassi con anticorpi monoclonali anti-CGRP (27). I soggetti in terapia con anticorpi erano 13 (11 donne e 2 uomini), 7 con erenumab, 4 con fremanezumab e 2 con galcanezumab. Rimegepant è stato assunto al bisogno, fino a una dose al dì, per un periodo di 12 settimane; in totale sono state assunte 224 dosi, con una media di 7.8 dosi al mese. Pur nella esigua casistica, la tollerabilità e la sicurezza di rimegepant in pazienti in trattamento concomitante con anticorpi sono risultate favorevoli. Solo due pazienti hanno riferito una lieve nasofaringite, non è stata riscontrata epatotossicità. Nel corso del 62nd Virtual Annual Scientific Meeting of the American Headache Society, tenutosi in giugno 2020, sono stati presentati come *abstracts* ulteriori dati clinici. In una sottoanalisi degli studi 301 e 302 l'efficacia di rimegepant è stata valutata in pazienti che stavano assumendo triptani o che avevano sospeso tali farmaci per insoddisfacente risposta (Lipton RB). La percentuale di soggetti che avevano interrotto l'uso di triptani era 34.2% nel gruppo di trattamento e 36.2% nel gruppo placebo. I pazienti che invece assumevano ancora triptani erano 29.2% nel gruppo trattato e 31.8% nel gruppo placebo. Nei soggetti che avevano sospeso i triptani, la scomparsa di dolore e di MBS a 2 ore è risultata significativamente superiore vs placebo, rispettivamente 20.6 vs 11.8% e 38,0% vs 23.5%, $P < 0.0001$. Nei pazienti ancora in trattamento con triptani la risposta è stata ancora superiore: *pain-free* e scomparsa di MBS a 2 ore vs placebo, rispettivamente 21.2 vs 8.6% ($P < 0.00001$) e 38.2% vs 21.8% ($P < 0.00001$). Nello studio 201, rimegepant ha migliorato i punteggi della scala emicrania-specifica relativa alla qualità di vita vs placebo, $P < .00001$ (Harris L), nonché ha ridotto significativamente l'assenteismo dal lavoro e la perdita di produttività, $P < 0.0001$ (L'Italien GJ) e il punteggio MIDAS nel periodo 12-52 settimane, $P < 0.0001$ (L'Italien GJ). Il farmaco si è rivelato sicuro anche nei



soggetti a rischio cardiovascolare, per i quali sono controindicati i triptani (Hutchinson S). Nello studio 201, inoltre, sono stati valutati la preferenza vs i farmaci precedentemente assunti e il parametro PGIC (*Patient Global Impression of Change*) vs *baseline* (Turner IM). La preferenza per rimegepant vs i precedenti sintomatici (triptani inclusi) è stata espressa da 79% dei pazienti alla settimana 24 e da 80% alla settimana 52. Nella scala PGIC, un cambiamento in senso migliorativo è stato riferito da 89% dei pazienti alla settimana 24 e da 91% alla settimana 52. È stata effettuata infine una *network* metanalisi degli studi randomizzati e in doppio cieco finora effettuati con i ditani e gepanti, specificamente rimegepant 75 mg vs ubrogepant 50 e 100 mg e vs lasmiditan 50, 100 e 200 mg (Johnston KM). Per tutti i farmaci il parametro *sustained pain-free* 2-24 ore vs placebo è risultato significativamente superiore, pur con alcune differenze tra le 3 molecole. In dettaglio, *sustained pain-free* 2-24 ore + 10.4% per rimegepant vs lasmiditan 50 mg, + 9,3% vs 100 mg e + 8.4% vs ubrogepant 50 mg. Nessuna differenza invece vs lasmiditan 200 mg e ubrogepant 100 mg. Per quanto concerne l'incidenza di eventi avversi, in particolare vertigini e sonnolenza, rimegepant è risultato più tollerato rispetto a lasmiditan: -11.5% vs 100 mg e -13.6% vs 200 mg.

Vazegepant

Un ulteriore gepante di terza generazione, vazegepant, sintetizzato dall'Azienda Bioheaven, è in corso di studio e sarà disponibile anche in una formulazione in spray nasale. È stato effettuato uno studio randomizzato e controllato, *dose-finding*, di fase II-III (BHV3500-201), non ancora pubblicato, utilizzando la formulazione in spray nasale. Dati preliminari forniti dall'Azienda indicano che sono state testate dosi da 5 a 20 mg; l'efficacia è stata determinata valutando i medesimi obiettivi primari e secondari stabiliti negli altri *trials* condotti con i gepanti. Le dosi di 10 mg e di 20 mg sono risultate significativamente più efficaci rispetto al gruppo placebo, in particolare *pain-free* a 2 ore con 10 mg 22.5%, $P = 0.0113$ e con 20 mg 23.1%, $P = 0.0055$ vs 15.5% con placebo). Come per le compresse orosolubili di rimegepant, anche per la formulazione in spray nasale è stata notata una rapida efficacia, già evidente a 60 minuti dall'assunzione; non sono ancora disponibili i dati sulla risposta *sustained pain-free* 2-48 ore. Gli eventi avversi sono quelli prevedibili con l'impiego di uno spray nasale: disgeusia in 16% dei casi (4% con placebo) e *discomfort* nasale in 5% (0.2% con placebo).

Atogepant

Questo gepante, prodotto dall'Azienda Farmaceutica AbbVie, è stato studiato in 834 pazienti in prevenzione dell'emicrania episodica a frequenza 4-14 giorni al mese da almeno un anno in un *trial* di fase 2b/3 randomizzato e in doppio cieco (28). Sono stati sottoposti a *screening* 1772 pazienti di età 18-75 anni, di cui randomizzati 834; di questi soggetti 232 (28%) avevano assunto in precedenza un trattamento di profilassi. Sono state testate varie dosi del farmaco in 825 soggetti: 186 sono stati trattati con placebo, 93 con atogepant 10 mg al dì, 183



con 30 mg al dì, 186 con 60 mg al dì, 86 con 30 mg x 2 al dì e 91 con 60 mg x 2 al dì. L'obiettivo primario è consistito nella riduzione di MMD a 12 settimane; sono state valutate anche la tollerabilità e la sicurezza. È stata notata una significativa riduzione di MMD vs placebo con tutte le dosi impiegate: atogepant 10 mg al dì -4.0 ($P = 0.024$), 30 mg al dì -3.8 ($P = 0.039$), 60 mg al dì -3.6 ($P = 0.039$), 30 mg x 2 al dì -4.2 ($P = 0.0034$) e 60 mg x 2 al dì -4.1 ($P = 0.0031$), placebo -2.9 . Gli eventi avversi più comuni sono stati: nausea (variabile da 5% con 10 mg a 12% con 60 mg al dì vs 5% con placebo) e astenia (variabile da 1% con 10 mg a 10% con 60 mg x 2 al dì vs 3% con placebo). In generale, effetti collaterali sono stati riportati in 18% dei casi con 10 mg, fino a 26% con 60 mg x 2 al dì verso 16% con placebo. L'interruzione del trattamento per eventi avversi si è verificata nel 5% dei pazienti trattati con il farmaco verso 3% con placebo. È stato recentemente ultimato (il 19 giugno 2020, in piena fase di pandemia da Covid-19) un ulteriore *trial* (NCT03777059, denominato studio *Advance*) di fase 3, condotto in 910 pazienti con emicrania episodica (4-14 attacchi al mese), impiegando le dosi di 10 mg, 30 mg e 60 mg al dì, per un periodo di studio di 12 settimane. Il lavoro non è ancora stato pubblicato, ma i dati sono stati comunicati a fine luglio 2020 in una conferenza stampa dell'Azienda AbbVie. L'obiettivo primario di riduzione di MMD è stato raggiunto con tutte e 3 le dosi, mentre con le dosi di 30 mg e 60 mg al dì sono stati raggiunti anche i 6 obiettivi secondari (4 con la dose di 10 mg). La riduzione di MMD è risultata di 3.69, 3.86 e 4.20, rispettivamente con le dosi di 10 mg, 30 mg e 60 mg, verso placebo 2.48 ($P < 0.0001$ con tutte e 3 le dosi). Il più rilevante tra gli obiettivi secondari è consistito nella riduzione di $\geq 50\%$ di MMD. Tale obiettivo è stato raggiunto nel 55.6%, 58.7% e 60.8% dei casi, rispettivamente con le dosi di 10 mg, 30 mg e 60 mg e nel 29.0% dei soggetti nel gruppo placebo ($P < 0.0001$ per tutte e 3 le dosi). I più comuni eventi avversi sono risultati stipsi (6.9-7.7% tra le 3 dosi vs 0.5% nel gruppo placebo), nausea (4.4-6.1% vs 1.8% con placebo) e infezione delle vie aeree superiori (3.9-5.7% vs 4.5% placebo). Tali effetti collaterali sono risultati di entità lieve e non hanno determinato in alcun caso l'interruzione dello studio, ovvero non vi sono stati *dropouts*; non è stata evidenziata epatotossicità. Nel corso del 62nd Virtual Annual Scientific Meeting of the American Headache Society, tenutosi in giugno 2020, è stato presentato un *abstract* sulla sicurezza del farmaco. In tale studio, randomizzato e in doppio cieco, sono stati trattati per 28 giorni 34 soggetti sani volontari (23 con atogepant 170 mg/die e 11 con placebo); non è stata riscontrata epatotossicità (Min K). Il farmaco è in attesa dell'approvazione FDA.

In conclusione, stiamo assistendo a una autentica rivoluzione, ad una nuova era nel trattamento di profilassi e sintomatico dell'emicrania, grazie rispettivamente agli anticorpi monoclonali anti-CGRP e in futuro ad atogepant e ai gepanti. Finora, in tutti gli studi condotti, questi ultimi farmaci, antagonisti orali del recettore per il CGRP, si sono rivelati efficaci e ben tollerati. È prevedibile che tali nuovi composti potranno rappresentare una valida alternativa ai triptani, specie nei pazienti *nonresponder*, o che presentino controindicazioni all'uso di tali farmaci per intolleranza o rischio cardiovascolare. In futuro si renderanno molto opportuni *trials* randomizzati e controllati comparativi diretti verso i triptani su ampia casistica, nonché ulteriori studi di sicurezza a lungo termine, in particolare



di tipo cardiovascolare. Sarà interessante inoltre valutare il rischio di insorgenza di cefalea da uso eccessivo di farmaci, specie in confronto con i triptani. Saranno inevitabili anche studi di farmaco-economia, in considerazione degli elevati costi dei gepanti che, anche per tale motivo, costituiranno il trattamento di seconda scelta per il trattamento di crisi emicraniche di intensità moderata/severa. Gli attuali costi in USA ammontano a 896.80 \$ per 10 compresse di Ubrelvy e a 897 \$ per 8 compresse orosolubili di Nurtec ODT. Anche il costo del nuovo ditano, agonista selettivo serotoninergico 5-HT_{1F}, Lasmiditan (Reyvow, Eli Lilly) appare rilevante, ammontando a 640 \$ per 8 compresse. Finora l'EMA ha valutato lasmiditan in agosto 2019 per un possibile uso in età pediatrica con la formulazione in compresse orosolubili, ma da allora non sono stati rilasciati altri comunicati. I gepanti al momento attuale non sono ancora stati valutati dall'EMA e non è possibile prevedere i tempi di una loro possibile approvazione in Europa e in Italia.

Bibliografia

1. McCulloch J, Uddman R, Kingman TA, Edvinsson L. Calcitonin gene related peptide: functional role in cerebrovascular regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:5731-5.
2. Edvinsson L. The journey to establish CGRP as a migraine target: a retrospective view. *Headache* 2015;55:1249-55.
3. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350:1104–10.
4. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Leibensperger H, Froman S, Assaid C, Lines C, Koppen H, Winner PK. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008;372:2115-23.
5. Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, Lines C, Edvinsson L, Goadsby PJ, Michelson D. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 2014;83:958-66.
6. Diener HC, Barbanti P, Dahlöf C, Reuter U, Habeck J, Podhorna J. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia* 2011;31:573–84.



7. Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW, Goadsby PJ, Ge YJ, Bachman R, Taraborelli D, Fan X, Assaid C, Lines C, Ho TW. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2011;31:712–22.
8. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia* 2014;34:114–25.
9. Voss T, Lipton RB, Dodick DW, Dupre N, Ge JY, Bachman R, Assaid C, Aurora SK, Michelson D. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2016;36:887–98.
10. Smith B, Rowe J, Watkins PB, Ashina M, Woodhead JL, Sistare FD, Goadsby PJ. Mechanistic investigations support liver safety of ubrogepant. *Toxicol Sci* 2020; 177:84-93.
11. Holland PR, Goadsby PJ. Targeted CGRP small molecule antagonists for acute migraine therapy. *Neurotherapeutics* 2018;15:304-12.
12. Moreno-Ajona D, Pérez-Rodríguez A, Goadsby PJ. Gepants, calcitonin-gene-related peptide receptor antagonists: what could be their role in migraine treatment? *Curr Opin Neurol* 2020;33:309-15.
13. Joyner KR, Morgan KW. Novel therapies in acute migraine management: small-molecule calcitonin gene-receptor antagonists and serotonin 1F receptor agonist. *Ann Pharmacother* 2020 Sep 29: online ahead of print. doi: 10.1177/1060028020963574.
14. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, Szegedi A. Ubrogepant for the treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2019;381:2230-41.
15. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Szegedi A, Trugman JM. Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: The ACHIEVE II randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1887-98.
16. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Halker Singh RB, Shewale AR, Zhao S, Trugman JM, Yu SY, Viswanathan HN. Ubrogepant, an acute treatment for migraine, improved patient-reported functional disability and satisfaction in 2 single-attack phase 3 randomized trials, ACHIEVE I and II. *Headache* 2020;60:686-700.



17. Goadsby PJ, Tepper SJ, Watkins PB, Ayele G, Miceli R, Butler M, Severt L, Finnegan M, Szegedi A, Trugman JM, Jakate A. Safety and tolerability of ubrogepant following intermittent, high-frequency dosing: randomized, placebo-controlled trial in healthy adults. *Cephalalgia* 2019;39:1753-61.
18. Ailani J, Lipton RB, Hutchinson S, Knievel K, Lu K, Butler M, Yu SY, Finnegan M, Severt L, Trugman JM. Long-term safety evaluation of ubrogepant for the acute treatment of migraine: phase 3, randomized, 52-week extension trial. *Headache* 2020;60:141-52.
19. Yang Y, Chen M, Sun Y, Gao B, Chen Z, Wang Z. Safety and efficacy of ubrogepant for the acute treatment of episodic migraine: a meta-analysis of randomized clinical trials. *CNS Drugs* 2020;34:463-71.
20. Scott LJ. Ubrogapant: first approval. *Drugs* 2020;80:323-8.
21. Scott LJ. Rimegepant: first approval. *Drugs* 2020;80:741-6.
22. Lipton RB, Conway CM, Stock EG, Stock D, Morris BA, McCormack T, Frost M, Gentile K, Coric V, Croop R. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant 75 mg, an oral CGRP receptor antagonist, for the acute treatment of migraine: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, study 301 [abstract no. PS123LB plus poster]. *Headache* 2018;58:1336-7.
23. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, Dubowchik GM, Conway CM, Coric V, Goadsby PJ. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med.* 2019;381:142-9.
24. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, Coric V, Lipton RB. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:737-45.
25. Croop R, Coric V, Stock EG, Stock, DA, Conway CM, Dubowchik GM, Jensen CM, Frost M, Gentile K, Morris BA, McCormack TJ, Thiry AC, Forshaw M, Lipton RB. Rimegepant 75 mg demonstrates superiority to placebo on nausea freedom: results from a post hoc pooled analysis of 3 phase 3 trials in the acute treatment of migraine [abstract no. P41 plus poster]. *Headache* 2019;59 Suppl 1:51-2.



26. Lipton RB, Berman G, Kudrow D, Mullin K, Thiry AC, Lovegren M, Coric V, Croop R. Long-term, open-label safety study of rimegepant 75 mg for the treatment of migraine (study 201): interim analysis of safety and exploratory efficacy [abstract no. P235 plus poster]. *Headache* 2019;59 Suppl 1:175.
27. Berman G, Croop R, Kudrow D, Halverson P, Lovegren M, Thiry AC, Conway CM, Coric V, Lipton RB. Safety of rimegepant, an oral CGRP receptor antagonist, plus CGRP monoclonal antibodies for migraine. *Headache* 2020 Aug 16: online ahead of print. doi: 10.1111/head.13930.
28. Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, Trugman JM, Finnegan M, Lu K, Szegedi A. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol* 2020;19:727-37.



DITANI ET AL.

NdR Questo è l'ultimo articolo scritto dal dott. Carlo Lisotto prima di lasciarci per sempre in una triste giornata del febbraio scorso. Lo scritto era ancora in revisione, incompleto quanto ad ampiezza e bibliografia – secondo le intenzioni dell'Autore. Il prof. Giorgio Zanchin ha cercato di riordinare la bozza lasciata nel PC del dott. Lisotto.

Carlo si è congedato con le seguenti parole: «*Saluto e abbraccio tutti voi con cui ho avuto la ventura di condividere momenti indimenticabili in tanti anni di questo grande mistero, meraviglioso evento, denominato "vita"».*

Carlo Lisotto

Centro Cefalee, Azienda Sanitaria Friuli Occidentale (ASFO), Pordenone

Introduzione

Nell'ultimo decennio abbiamo assistito a rilevanti avanzamenti delle ricerche sull'emigrania [1, 2] [tab.1], con conseguenti progressi tuttora in corso anche in ambito terapeutico, tra cui l'introduzione degli **anticorpi monoclonali antiCGRP** per la profilassi e i **gepanti** per la terapia dell'attacco.

Oltre alla pubblicazione di articoli scientifici, nell'*annus horribilis 2020* della pandemia, come tutti i Congressi Internazionali e Nazionali, si sono svolti in modalità virtuale il *Migraine Trust International Symposium*, il *145th Annual Meeting of the American Neurological Association*, l'*American Headache Society Scientific Meeting* nel corso dei quali sono stati presentati dati recenti sullo sviluppo di nuove terapie per le cefalee.

Accanto ad alcuni studi tesi a migliorare l'efficacia di **triptani** già noti, sia mediante **nuove formulazioni** che in **combinazione con FANS**, sono emersi ulteriori dati su una importante, innovativa prospettiva terapeutica per la terapia dell'attacco, i **ditani**, agonisti recettoriali specifici nei confronti dei recettori 5-HT_{1F}. Tratteremo questi argomenti.

Nuove formulazioni e combinazioni

Nel 2019 è stato pubblicato da Lipton et al. un articolo [3] su una nuova **formulazione di sumatriptan 10 mg spray nasale con inalatore potenziato** (denominata DFN-02), approvata dalla FDA con nome commerciale Tosymra. Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, si è focalizzato sulla disabilità funzionale e la soddisfazione del paziente. Sono stati randomizzati 107 pazienti; il farmaco si è rivelato significativamente superiore al placebo, sia per quanto concerne la disabilità funzionale 2 ore dopo l'assunzione ($p < 0.001$) che la soddisfazione per il trattamento (70.0% vs. 44.2%, $p = 0.027$). Le caratteristiche farmacocinetiche di tale spray appaiono sovrapponibili alle fiale per uso



sottocutaneo. Il farmaco si è rivelato sicuro e ben tollerato nel trattamento di attacchi multipli di emicrania episodica per un periodo di 6 mesi (Zachman MB, abstract presentato al *Virtual American Headache Society Scientific Meeting 2020*).

Un altro triptano, lo **zolmitriptan**, è stato studiato **in nuova formulazione iniettabile s.c.** con microago alla dose di 3.8 mg. Sono stati pubblicati due studi su tale nuova formulazione [4, 5].

Nel trial ZOTRIP, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, sono stati valutati pazienti con difficoltà di trattamento per nausea (n = 110), dolore severo (n = 72), assunzione tardiva del farmaco [>2 ore dall'esordio del dolore (n = 75), cefalea già presente al risveglio (n = 80)]. Nei pazienti con nausea la scomparsa del dolore a 2 ore è stata ottenuta nel 44% dei casi vs 14% nel gruppo placebo ($P = .005$), mentre la scomparsa del sintomo più disturbante legato all'emicrania (most bothersome symptom, MBS) è avvenuta nel 68% dei casi vs 45% nel gruppo placebo ($P = .009$). Per i soggetti con dolore severo, il parametro *pain-free* a 2 ore è stato raggiunto nel 26% vs 15% ($P = .249$) e la scomparsa del MBS è avvenuta nel 64% vs 42% ($P = .038$).

Nei pazienti con emicrania al risveglio, 44% erano *pain-free* nel gruppo ADAM zolmitriptan 3.8 mg vs 16% nel gruppo placebo ($P = .006$), con scomparsa del MBS nel 72% vs 39% ($P = .003$); e nel gruppo con ritardo di assunzione di ≥ 2 ore, *pain-free* a 2 ore nel 33% vs 10% ($P = .017$) e scomparsa di MBS nel 69% vs 41% ($P = .014$).

Sono stati valutati 335 pazienti, che hanno trattato 5617 attacchi emicranici. La scomparsa del dolore a 2 ore si è verificata nel 42% dei casi, mentre l'80% dei pazienti ha riportato *pain relief* a 2 ore (Kellerman DJ al, abstract presentato al *Virtual American Headache Society Scientific Meeting 2020*).

Sono stati pubblicati 2 studi di fase 3 randomizzati e in doppio cieco con DFN-15, **celecoxib in soluzione orale**, 25 mg/mL, inibitore selettivo COX-2 (6,7) ed è già stata effettuata una metanalisi degli studi controllati [8].

Il primo *trial*, randomizzato, in doppio cieco, con disegno in crossover, ha valutato in 3 attacchi l'efficacia delle dosi di 120 e 240 mg di DFN-15 [6]. Sono stati randomizzati 63 pazienti; entrambe le dosi di DFN-15 si sono rivelate efficaci in termini di *pain-free* a 2 ore (29.1% per 120 mg, 26.1% per 240 mg e 17.6% per placebo); per studi futuri è stato stabilito di impiegare la dose di 120 mg. Nel secondo studio randomizzato 1:1, in doppio cieco [7], sono state valutate l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza della dose di 120 mg vs placebo. L'efficacia si è basata sulla scomparsa del dolore e del MBS a 2 ore; sono stati randomizzati 622 pazienti. La scomparsa del dolore si è verificata nel 35.6% vs 21.7% ($P < .001$) e del MBS nel 57.8% vs 44.8% ($P = .007$). Non si è verificato alcun *drop-out* per eventi avversi, i più frequenti dei quali sono risultati disgeusia (4.2% vs 1.4%) e nausea (3.2% vs 1.8%).

In due diversi abstracts (Munjal S) presentati in occasione del *Virtual American Headache Society Scientific Meeting 2020* sono stati illustrati i risultati di 2 studi di fase 3 randomizzati e in doppio cieco condotti con DFN-15 celecoxib in soluzione orale, 25 mg/ml. I *trials* sono stati effettuati in 631 (studio 1) e 622 (studio 2) pazienti affetti da emicrania episodica, con obiettivi primari *pain-free* e scomparsa del sintomo più invalidante (most bothersome



symptom, MBS) tra nausea, fotofobia e fonofobia) a 2 ore. Entrambi gli obiettivi sono stati raggiunti nei due diversi studi. *Pain-free* a 2 ore: 32.8% vs placebo 23.5% ($P = .02$) nello studio 1 e 35.6% vs 21.7% ($P < .001$) nello studio 2. Scomparsa di MBS a 2 ore: 58.1% vs 43.9% ($P = .003$) nello studio 1 e 57.8% vs 44.8% ($P = .007$) nello studio 2. Non sono stati segnalati eventi avversi maggiori.

Sono stati presentati al 145th Annual Meeting of the American Neurological Association due studi di fase 3, randomizzati, in doppio cieco verso placebo denominati rispettivamente MOMENTUM e INTERCEPT, con il nuovo **farmaco anti-emicranico di combinazione AXS-07, contenente un FANS (meloxicam) e un triptano (rizatriptan)**. Lo studio di fase 3 MOMENTUM (O’Gorman C) ha incluso solo pazienti con insoddisfacente risposta ai precedenti trattamenti sintomatici. Sono stati randomizzati in 4 bracci con schema 2:2:2:1 1594 pazienti, sottoposti rispettivamente a meloxicam 20 mg/rizatriptan 10 mg, rizatriptan 10 mg, meloxicam 20 mg e placebo. Entrambi gli obiettivi primari, *pain-free* e scomparsa del MBS a 2 ore, sono stati raggiunti: *pain-free* a 2 ore 19.9% vs placebo 6.7% ($P < .001$) e assenza del MBS 36.9% vs 24.4% ($P = .002$). Valutando il parametro *sustained pain-free 2-24 ore*, il prodotto AXS-07 si è rivelato superiore ai singoli farmaci in monosomministrazione: 16.1% vs rizatriptan 11.2%, meloxicam 8.8% e placebo 5.3%, rispettivamente $P=.038$, $P=.001$, $P< .001$. La tecnologia MoSEIC accelera l’assorbimento del meloxicam. Gli eventi avversi più comuni associati al trattamento hanno incluso nausea, vertigini e sonnolenza, nessuno dei quali si è verificato a un tasso maggiore rispetto al placebo o in più del 3% dei pazienti.

Nello studio INTERCEPT (Jones A), i ricercatori hanno randomizzato 302 pazienti in rapporto 1:1 a una singola dose di AXS-07 o placebo assunti al primo segno di dolore emicranico, mentre il dolore era ancora lieve. AXS-07 ha soddisfatto entrambi gli *endpoints* coprimari: miglioramenti significativi rispetto al placebo nella *libertà dal dolore a 2 ore* (32,6% vs 16,3%) e nella scomparsa del MBS (43,9% vs 26,7%). Inoltre, i pazienti che hanno ricevuto AXS-07 avevano una probabilità significativamente maggiore di ottenere *libertà sostenuta dal dolore fino a 24 ore* (22,7% vs 12,6%) e *48 ore* (20,5% vs 9,6%) dopo la somministrazione. AXS-07 ha anche ridotto la necessità di farmaci di salvataggio, con il 15,3% dei pazienti nel gruppo AXS-07 che li ha utilizzati entro 24 ore dalla somministrazione rispetto al 42,2% dei pazienti nel gruppo placebo. I dati sulla sicurezza sono stati coerenti con i risultati dello studio MOMENTUM. L’azienda ha reso inoltre noto che è in corso uno studio a lungo termine in aperto per valutare ulteriormente AXS-07 in oltre 700 pazienti. E’ prevista la presentazione della domanda di approvazione alla FDA.

I ditani, agonisti selettivi dei recettori HT_{1F}

Come ogni clinico ha sperimentato, l’impiego dei triptani incontra alcune limitazioni. Oltre alla mancata o incostante risposta in alcuni pazienti, l’azione vasocostrittiva dei triptani connessa al loro meccanismo di agonisti recettoriali 5-HT_{1B} [4] costituisce una importante



limitazione al loro utilizzo particolarmente nei pazienti anziani e in quanti sono portatori di patologie coronariche o di vasculopatie, siano esse cerebrali o periferiche.

Tab. 1. Meccanismo d'azione di Anticorpi monoclonali, Gepanti, Triptani, Ditani

1. BLOCCO DEI RECETTORI CGRP

- **ANTICORPI MONOCLONALI:** Erenumab
- **GEPANTI:** Atogepant, Rimegepant, Ubrogapant

2. BLOCCO DELLA MOLECOLA CGRP

- **ANTICORPI MONOCLONALI:**
Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab

3. STIMOLAZIONE DEI RECETTORI HT_{1B/1D}

- **TRIPTANI:** Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan

4. STIMOLAZIONE DEI RECETTORI HT_{1F}

- **DITANI:** Lasmiditan
-

Conseguentemente, sono stati condotti studi su molecole agoniste del recettore 5-HT_{1F} che non hanno azione vasocostrittiva [9-10], una nuova classe di farmaci per il trattamento dell'attacco acuto dell'emicrania, i **ditani**. Il recettore 5-HT_{1F} è stato identificato nell'uomo nel 1993 (Adhamet al., 1993). La sua stimolazione non induce gli effetti vasocostrittivi osservati con la stimolazione dei recettori 5-HT_{1B} [11-13]: pertanto, contrariamente ai triptani, i ditani, che hanno bassa affinità per i recettori 5-HT_{1B}, 1D, possono essere impiegati senza effetti avversi coronarici o vascolari. Studi condotti sui ditani in modelli animali ne indicano l'azione sulla infiammazione durale neurogena e sul sistema trigeminovascolare.

Dei tre ditani esistenti, LY 344864, LY334370 e lasmiditan (o LY57314), solo gli ultimi due sono stati sperimentati nell'uomo. Ma nonostante LY334370 abbia dimostrato effetti clinici positivi, il suo sviluppo è stato interrotto a causa del riscontro di epatotossicità nell'animale. Attualmente, solo il **lasmiditan** continua ad essere studiato clinicamente: denominato Reyvow (Eli Lilly) ha ottenuto nell'ottobre 2019 l'approvazione dalla FDA per il trattamento in acuto dell'emicrania senza e con aura.

La dose raccomandata è di 50, 100, o 200 mg per os al bisogno, una sola volta nelle 24 ore. Lasmiditan viene assorbito rapidamente raggiungendo la concentrazione massima con Tmax di 1.5-2.5 h non modificata dall'assunzione del cibo. Ha una biodisponibilità del 40% con emivita di 5.7 ore. E' trasformato nel fegato e al di fuori, prevalentemente da enzimi non-CYP, nei metaboliti inattivi M7 e M18. Non essendo sottoposto all'attività degli enzimi CYP, non ha interazioni con altri farmaci il cui metabolismo coinvolge i CYP. Non ha azione



vasocostrittiva ed esercita azione antiinfiammatoria stimolando i recettori 5-HT_{1F} e prevenendo il rilascio di CGRP. Poichè, contrariamente ai triptani, lasmiditan attraversa la barriera ematoencefalica, ci si aspetta che gli effetti indesiderati centrali siano rilevanti: invece sono lievi o moderati, costituiti principalmente da capogiro (14.9%), sonnolenza, parestesie. Tuttavia, si consiglia di non guidare nè manovrare macchinari per almeno 8 ore dopo l'assunzione, anche se non si avvertono sintomi.

Sul lasmiditan [9], sono stati condotti tre studi di fase III: SAMURAI, SPARTAN, GLADIATOR.

Nello studio SAMURAI 1.856 pazienti emicranici sono stati randomizzati (1:1:1) a una dose in doppio cieco di lasmiditan 200 mg, lasmiditan 100 mg o placebo. Ai pazienti veniva richiesto di valutare a 48 ore su un diario elettronico l'intensità del dolore e la presenza di nausea, fonofobia e fotofobia, specificando quale di questi sintomi consideravano MBS. In confronto al placebo, il numero di soggetti che hanno presentato *libertà dal dolore a 2 ore* è risultata statisticamente superiore con la dose di 200 mg (32.2% vs 15.3%, $p < 0.001$), in modo simile alla dose di 100 mg (28.2%, $p < 0.001$). Risultati analoghi sono stati osservati per la scomparsa del MBS a 2 ore: lasmiditan 200 mg (40.7% vs 29.5%, $p < 0.001$) e lasmiditan 100 mg (40.9%, $p < 0.001$). Lasmiditan ha mostrato efficacia superiore al placebo nei parametri *libertà prolungata a 2-24 ore e a 2-48 ore* ($p < 0.001$ per ambedue le dosi); *sollevio dal dolore* ($p < 0.001$ per ambedue le dosi); *remissione di fonofobia* (lasmiditan 200 mg: $p = 0.005$; lasmiditan 100 mg: $p = 0.002$), e *di fotofobia* ($p < 0.001$ per entrambe le dosi).

Questo studio ha incluso i pazienti portatori di rischi cardiovascolari, ma ha escluso i pazienti con coronaropatia, ipertensione non controllata o aritmie clinicamente significative. Gli eventi avversi più comuni sono stati: disturbi dell'equilibrio e parestesie di intensità lieve o moderata. Sensazione di instabilità si è manifestata nell' 11.9% dei pazienti con dose 100 mg, e nel 15.4% del gruppo con dose di 200 mg; le parestesie nel 5.7% alla dose 100 mg, e nel 7.6% alla dose 200 mg vs il 3.1% e 2.1% nel placebo. Non si sono osservati eventi avversi maggiori e gli eventi avversi rilevati sono risultati di intensità lieve o moderata.

I risultati dello studio SAMURAI sono stati in gran parte riprodotti nello studio SPARTAN.

In questo studio si è aggiunto un braccio con dose di 50 mg. I pazienti sono stati randomizzati a dosi di 50 mg, 100 mg, 200 mg o placebo. Come già detto, SPARTAN ha incluso anche i pazienti con coronaropatia, ipertensione non controllata o aritmie clinicamente significative. La percentuale di pazienti con *libertà dal dolore a 2 ore* era il 28.6% (vs. placebo, $p = 0.003$) alla dose di 50 mg; 31.4% (vs. placebo, $p < 0.001$) alla dose 100 mg; 38.8% (vs. placebo, $p < 0.001$) alla dose 200 mg; e 21.3% col placebo. I pazienti con *libertà dal BMS a 2-h* erano il 40.8% (vs. placebo, $P = 0.009$) alla dose 50 mg; 44.2% (vs. placebo, $p < 0.001$) alla dose 100 mg; 48.7% (vs. placebo, $p < 0.001$) alla dose 200 mg; e 33.5% col placebo. Il parametro *libertà prolungata dal dolore a 2-24 ore* era anch'esso migliore con lasmiditan 50 mg ($p = 0.036$), 100-mg ($p = 0.021$), e 200-mg ($p < 0.001$) rispetto al placebo.

Entrambi SAMURAI e SPARTAN non hanno mostrato miglioramento su nausea e vomito a 2 ore, indipendentemente dalle dosi. Gli eventi avversi più comuni evidenziati in questi due



studi su singoli attacchi emicranici sono stati capogiro (14.7%), parestesie (5.7%), sonnolenza (5.5%), nausea (3.4%), stanchezza (3.8%), vs placebo (rispettivamente 2.9%, 1.5%, 2.1%, 1.6%, 0.6%, $p < 0.05$).

La sicurezza cardiovascolare appare particolarmente vantaggiosa nella popolazione anziana. In una sottoanalisi degli studi SPARTAN e SAMURAI sono stati esaminati i pazienti di età ≥ 65 anni. Il farmaco è stato assunto da 132 soggetti, mentre 54 sono stati trattati con placebo entro 4 ore dall'esordio del dolore. L'osservazione clinica post-dose è perdurata per 48 ore. Non è stata riscontrata alcuna differenza nell'incidenza di eventi avversi di natura vascolare rispetto ai soggetti di età < 65 anni.

Ai pazienti reclutati nei due studi randomizzati in doppio cieco SPARTAN e SAMURAI è stata offerta l'opzione di partecipare allo studio prospettico in aperto di fase III GLADIATOR. Lo studio ha incluso anche soggetti con fattori di rischio cardiovascolare e con cardiopatia ischemica, aritmie e ipertensione arteriosa non controllata.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a lasmiditan 100 mg e lasmiditan 200 mg. Un obiettivo dello studio è stato valutare l'efficacia in caso di dolore lieve, moderato e severo. L'efficacia è stata misurata in termini di *libertà dal dolore* e *dal sintomo più fastidioso (MBS)* tra nausea, fotofobia e fonofobia a 2 ore, e di *libertà prolungata dal dolore a 2-24 ore*. Le risposte maggiori sono state ottenute in fase precoce, quando il dolore è ancora lieve. La risposta *libertà dal dolore a 2 ore* con lasmiditan 100 mg è stata rilevata nel 33.6% dei casi (dolore lieve), 29.7% (dolore moderato) e 17.9% (dolore severo). Con lasmiditan 200 mg la risposta è stata superiore, rispettivamente nel 54.8%, 36.2% e 19.4%. La *libertà dal MBS a 2 ore* è stata ottenuta rispettivamente nel 31.5%, 36.8% e 30.0% con lasmiditan 100 mg; e in 43.8%, 40.5% e 29.4% con lasmiditan 200 mg. La *libertà prolungata dal dolore a 2-24 ore* è stata raggiunta rispettivamente nel 19.5%, 19.1% e 10.5% con lasmiditan 100 mg; e nel 33.1%, 23.6% e 12.7% con lasmiditan 200 mg.

Si conferma, pur con uno studio in aperto, il dato già ampiamente noto con l'utilizzo dei triptani di come l'assunzione precoce, con dolore lieve, comporti un beneficio significativo rispetto all'assunzione tardiva, quando il dolore è severo.

Nel medesimo studio prospettico di sicurezza e efficacia a 12 mesi è stata confermata *ad interim* (in media a 288 giorni) la sicurezza cardio-vascolare del farmaco. Solo in casi sporadici sono stati segnalati cardiopalmo, aumento della pressione arteriosa, tachicardia, ma anche, più raramente, bradicardia. Gli eventi avversi più frequenti sono stati capogiro (18.6%), sonnolenza (8.5%), parestesie (6.8%), stanchezza (5.5%), nausea (4.7%) e debolezza (2%).

Va sottolineato che gli studi di fase III hanno escluso i pazienti con anamnesi di vertigine o capogiro. Pertanto, l'uso del farmaco in pazienti sofferenti di questi disturbi richiede particolare attenzione. Gli effetti sul Sistema nervoso centrale possono essere disturbanti e inducono, come abbiamo visto, alla raccomandazione di non porsi alla guida e di non usare macchinari nelle 8 ore successive all'assunzione di lasmiditan. Lo studio conclude che efficacia e sicurezza del farmaco non sono in relazione con fattori di rischio cardiovascolare.



L'Azienda produttrice di lasmiditan ha infine comunicato che è stato completato lo studio multicentrico randomizzato in doppio cieco CENTURION, condotto in 1471 pazienti affetti da emicrania episodica, che ha valutato vari parametri di efficacia del farmaco, in particolare la costanza di efficacia (consistency) verso placebo. I risultati sono stati presentati come *abstract* (M. Ashina) in occasione del Migraine Trust 2020 International Symposium. Lasmiditan 200 o 100 mg aumenta significativamente il numero di pazienti che raggiungono la *libertà dal dolore a 2 ore* in più attacchi (studiate fino a 4 crisi).

La risposta al lasmiditan è risultata significativa anche nel sottogruppo di pazienti che avevano assunto triptani, sospesi per inefficacia, intolleranza o controindicazioni. I più frequenti eventi avversi sono vertigini, parestesie, astenia, nausea, sedazione, debolezza muscolare, segnalati soprattutto dopo il trattamento del primo attacco.

Conclusioni

Nel loro insieme, gli studi randomizzati controllati supportano l'impiego dell'agonista recettoriale 5-HT_{1F} lasmiditan nel trattamento in acuto dell'emicrania. La percentuale dei pazienti che ottengono la *libertà dal dolore a 2 ore* sono del 28.2-38.8% (Fig. 1). Inoltre, il *guadagno terapeutico* (la risposta al farmaco, una volta sottratta la risposta al placebo) di lasmiditan 200 mg è del 16.9–17.5% (Fig. 2), che appare simile a quanto osservato con sumatriptan (16–21% con 50–100 mg), anche se solo futuri studi di comparazione ci daranno informazioni precise.

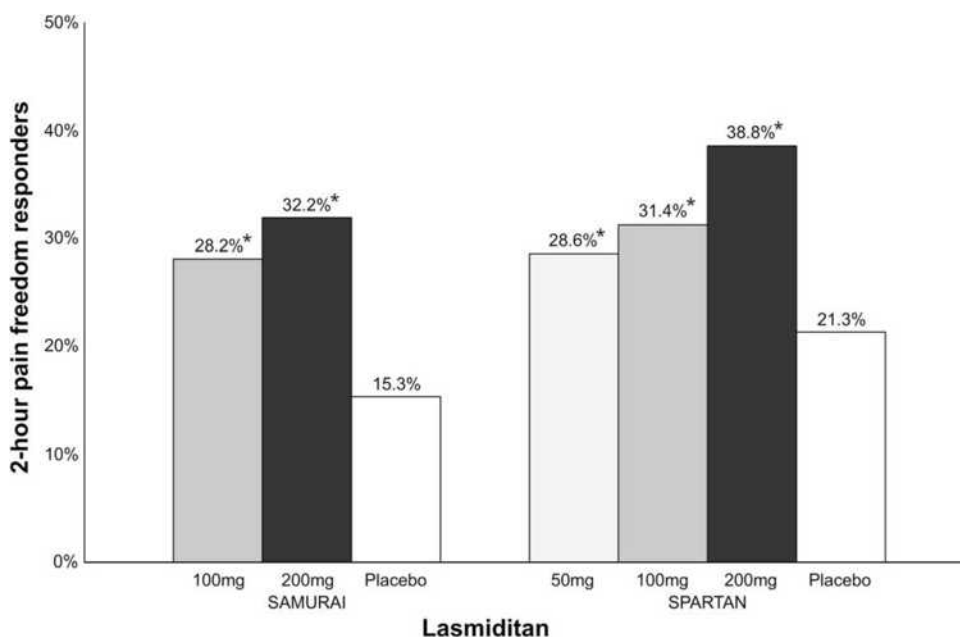


Fig. 1. Libertà dal dolore a 2 ore con dosi di lasmiditan 50 100 o 200 mg vs. placebo. Studi SAMURAI e SPARTAN.



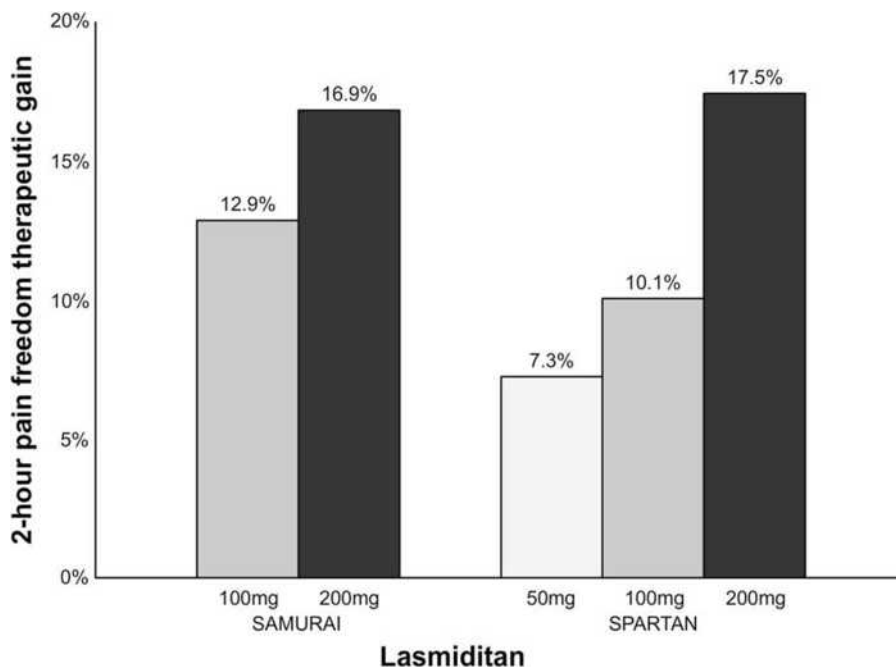


Fig. 2. Libertà dal dolore a 2 ore. Guadagno terapeutico con dosi di lasmiditan 50, 100 o 200 mg vs. placebo. Studi SAMURAI e SPARTAN.

Lo studio di sicurezza sui risultati combinati di SAMURAI e SPARTAN ha evidenziato eventi avversi in circa il 20% dei pazienti, tra i quali capogiri, parestesie e sonnolenza sono i più comuni (Krege et al, 2019). Non sono stati rilevati eventi avversi in relazione con fenomeni di vasocostrizione.

Il lasmiditan potrebbe trovare indicazione come trattamento in acuto di prima linea nei pazienti emicranici che soffrono di malattie cardiovascolari o che presentano rischi cardiovascolari; di seconda linea nei pazienti refrattari ai triptani o che presentano eventi avversi con il loro impiego. La presenza di eventi avversi potrebbe limitare l'utilizzo di lasmiditan. Dati post-marketing sulla sicurezza a lungo termine e studi comparativi vs gli attuali standard terapeutici aiuteranno a precisarne l'ambito di utilizzo.

Bibliografia

1. Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, Trugman JM, Finnegan M, Lu K, Szegedi A. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol* 2020;19:727-37.
2. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, Stock EG, Coric V, Goadsby PJ. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021;397(10268):51-60.



3. Lipton RB, Munjal S, Brand-Schieber E, Rapoport AM. DFN-02, Sumatriptan 10 mg nasal spray with permeation enhancer, for the acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing functional disability and subject satisfaction with treatment. *CNS Drugs* 2019;33:375–82.
4. Tepper SJ, Dodick DW, Schmidt PC, Kellerman DJ. Efficacy of ADAM Zolmitriptan for the acute treatment of difficult-to-treat migraine headaches. *Headache* 2019;59:509-17.
5. Rapoport AM, Ameri M, Lewis H, Kellerman DJ. Development of a novel zolmitriptan intracutaneous microneedle system (Qtrypta™) for the acute treatment of migraine. *Pain Manag* 2020;10:359-66.
6. Munjal S, Bennett A. Efficacy and safety of DFN-15, an oral liquid formulation of celecoxib, in adults with migraine: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:2797-802.
7. Lipton RB, Munjal S, Brand-Schieber E, Tepper SJ, Dodick DW. Efficacy, tolerability, and safety of DFN-15 (Celecoxib Oral Solution, 25 mg/mL) in the acute treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2020;60:58-70.
8. Deng Y, Chen Y, Peng Z, Yang H. The Efficacy and safety of DFN-15 for the treatment of migraine: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Clin Neuropharmacol* 2020;43:107-11.
9. Joyner KR, Morgan KW. Novel therapies in acute migraine management: small-molecule calcitonin gene-receptor antagonists and serotonin 1F receptor agonist. *Ann Pharmacother* 2020 Sep 29:1060028020963574. doi: 10.1177/1060028020963574. Online ahead of print.
10. Do TP, Guo S, Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? *J Headache Pain* 2019;20:37.
11. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB; COL MIG-301 Study Group. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology* 2018;91:e2222-e32.
12. Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, Kuca B, Case MG, Aurora SK, Gaul C. *Brain* 2019;142:1894-904.
13. Brandes JL, Klise S, Krege JH, Case M, Khanna R, Vasudeva R, Raskin J, Pearlman EM, Kudrow D. Interim results of a prospective, randomized, open-label, Phase 3 study of the long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine (the GLADIATOR study). *Cephalalgia* 2019;39:1343-57.



I NOSTRI MIGLIORI AUGURI DI
BUONA PASQUA

