

ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-CGRP PER LA TERAPIA DELL'EMICRANIA

A cura del Dott. Luigi Iannone

INTRODUZIONE

L'emicrania è un comune disordine neuro-vascolare cronico caratterizzato da attacchi disabilitanti di cefalea e disfunzione del sistema nervoso autonomo; a livello mondiale coinvolge circa il 15% della popolazione. La patogenesi e l'eziologia dell'emicrania rimangono ancora sconosciuti nonostante sia stato ipotizzato il coinvolgimento di numerosi meccanismi (1-2). Recenti studi clinici e preclinici hanno dimostrato come vi sia correlazione tra l'emicrania ed il rilascio di neurotrasmettitori e sostanze vasoattive come la serotonina (5-HT), il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) e la dopamina (DA) (3-4). Nelle ultime decadi, l'ergotamina ed i triptani, entrambi agonisti della 5HT, hanno dimostrato la loro efficacia nel trattamento dell'emicrania acuta e sono largamente usati nella pratica clinica. Purtroppo, un significativo numero di pazienti non risponde al trattamento e l'insorgenza di numerosi eventi avversi ne limita l'utilizzo. Perciò, a causa dell'aderenza non ottimale e della scarsa tollerabilità ai trattamenti esistenti, vi è un'ovvia necessità di sviluppare nuove molecole (5-6). L'attenzione è ricaduta principalmente sul CGRP, che si è dimostrato cruciale nei meccanismi fisiopatologici dell'emicrania (7).

CGRP

Il CGRP è un neuropeptide formato da 37 amminoacidi, presente nelle isoforme α e β , diffusamente distribuito nel sistema nervoso centrale e periferico. È presente a livello dei neuroni sensoriali, nelle fibre C amieliniche e nelle fibre A- δ , dove è coinvolto nella trasmissione del dolore; è inoltre, co-espresso con i recettori 1B e 1D della serotonina. Il CGRP ed i suoi recettori sono localizzati anche a livello del sistema cardiovascolare dove sembrano avere un ruolo protettivo. Il recettore del CGRP, correlato ad una proteina G, è formato da tre subunità: *receptor activity-modifying protein 1 (RAMP1)*, *calcitonin-like receptor (CLR)* ed *il receptor component protein (RCP)*. È stato dimostrato come, durante gli attacchi emicranici spontanei, la concentrazione del CGRP aumenti a livello della vena giugulare esterna e come diminuisca in seguito alla somministrazione di triptani parallelamente al miglioramento sintomatologico (8,9). Antagonizzare il pathway del CGRP è perciò una promettente nuova strategia sia per il trattamento in acuto che per la profilassi dell'emicrania (10).

ANTAGONISTI CGRP

Gepants

Il pathway del CGRP può essere antagonizzato, agendo sia sul peptide stesso che sul recettore, utilizzando piccole molecole antagoniste o anticorpi monoclonali. Il primo farmaco sviluppato come antagonista competitivo del CGRP è l'**olcegepant**, un farmaco ad alta efficacia ma scarsa biodisponibilità, precursore di una nuova classe farmacologica nota come *gepants*, piccole molecole che antagonizzano il recettore del CGRP (11). In questa classe rientrano, oltre al già citato olcegepant, anche il **telcagepant**, **MK-3207**, **BI44370** e **BMS-927711**, che hanno dimostrato un significativo aumento del periodo "painfree" comparati al placebo (12-13). Sfortunatamente, nonostante la loro efficacia, il loro sviluppo è stato complicato sia da problemi di farmacocinetica, come la loro scarsa biodisponibilità, sia dall'insorgenza di epatotossicità in seguito a terapia cronica. Alcuni farmaci di questa classe sono ancora in fase di sviluppo, come l'**ubrogepant** per il trattamento acuto e l'**atogepant** per la prevenzione dell'emicrania (14-15).

ANTICORPI MONOCLONALI

Constatata l'efficacia nel bloccare il pathway del CGRP nel trattamento dell'emicrania, sono stati sviluppati e testati in vari studi preclinici e clinici degli anticorpi monoclonali disegnati specificatamente per bloccare direttamente CGRP oppure il suo recettore (16). Gli anticorpi contro CGRP o il suo recettore sono farmaci altamente specifici per il loro target, hanno una lunga emivita, ma sono circa 500 volte più grandi dei *gepants* o dei triptani. Le loro caratteristiche farmacocinetiche li rendono ideali per il trattamento cronico e per minimizzare gli eventi avversi. Ad oggi, quattro farmaci sono in fase di sviluppo: **galcanezumab**, **eptinezumab** e **fremanezumab** che agiscono contro il CGRP stesso e l'**erenumab** che è l'unico che antagonizza il recettore. Sono già stati pubblicati i risultati di trial clinici di fase II per tutti i quattro farmaci e trial di fase III sono in fase di completamento o già completi ma non ancora pubblicati (17-18).

Galcanezumab è stato testato in fase II per la prevenzione dell'emicrania episodica. Somministrato per via sottocutanea è stato comparato al placebo in uno studio randomizzato in doppio cieco. Ne è risultata una netta diminuzione del numero di giorni al mese con emicrania nel gruppo sottoposto al trattamento rispetto al placebo. Gli eventi avversi più frequentemente segnalati, superiori nel gruppo con *galcanezumab*, sono stati il *dolore nella sede di iniezione*, *l'eritema*, *le infezioni del tratto respiratorio superiore ed il dolore addominale*. Recentemente, tre studi di fase III sono stati completati ed i risultati preliminari, presentati nel 2017 all'*Annual Scientific Meeting of the American Headache Society*, hanno confermato i risultati degli studi di fase II (19-20).

Eptinezumab è stato valutato per la prevenzione della emicrania episodica frequente (5-14 giorni di emicrania al mese). I pazienti sono stati randomizzati per ricevere un'unica dose intravenosa del farmaco o il placebo. Ne è risultato una significativa riduzione della frequenza di giorni con emicrania rispetto al gruppo controllo. I più comuni eventi avversi segnalati sono stati *l'infezione del tratto respiratorio superiore e le infezioni urinarie*. All'analisi degli anticorpi anti-farmaco, è risultato positivo il 14% dei pazienti del gruppo trattato con il farmaco suggerendo lo *sviluppo di anticorpi anti-eptinezumab durante lo studio*. Comunque, i titoli anticorpali rilevati sono risultati bassi e con dubbio effetto sui parametri farmacocinetici e sull'efficacia (21).

Fremanezumab è stato testato per il trattamento preventivo dell'emicrania altamente frequente, (8-14 giorni di emicrania al mese). I pazienti sono stati randomizzati per il trattamento sottocutaneo con il farmaco o con il placebo. Il gruppo trattato ha mostrato una netta riduzione dei giorni con cefalea, dei giorni con fonofobia e fotofobia ed i giorni in cui è stato necessario il trattamento in acuto rispetto al placebo. Ne è risultata, inoltre, una consistente riduzione del *migraine disability assessment (MIDAS)* sempre nel gruppo trattato. I più comuni eventi avversi riportati sono stati il *dolore nella sede di iniezione e l'eritema* (22).

L'**Erenumab**, a differenza dei precedenti tre anticorpi è un farmaco contro il recettore del CGRP e non contro il CGRP stesso. È stato testato nei pazienti con emicrania episodica randomizzati con placebo od una di tre dosi sottocutanee diverse di farmaco (7, 14 o 70 mg). Solo la dose di 70 mg è risultata efficace nel ridurre significativamente i giorni di emicrania mensile comparata con il placebo. I più comuni eventi avversi riportati sono stati *nasofaringiti, astenia e cefalea*. Nove pazienti sono risultati positivi ad anticorpi anti-erenumab (23).

CONCLUSIONI

I dati iniziali derivanti dai trial di fase II hanno dimostrato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità degli anticorpi monoclonali anti-CGRP. Non sono state osservate significative modifiche nei parametri vitali o nell'elettrocardiogramma. Soprattutto, non vi sono state modifiche dei livelli di enzimi epatici, in contrasto con i *gepants* come telcagepant e MK-3207. Ad oggi, i trattamenti disponibili per l'emicrania sono insoddisfacenti sia in termini di efficacia, che tollerabilità che aderenza alla terapia. I dati clinici degli studi di fase II ed i dati preliminari dei trials di fase III sembrano evidenziare come gli anticorpi monoclonali anti CGRP abbiano un effetto benefico nel trattamento dell'emicrania sia cronica che episodica, rappresentando la prima terapia a target contro questa patologia (24-25). Nonostante siano necessari ulteriori studi per valutarne ulteriormente l'efficacia e definirne un profilo di sicurezza a lungo termine, lo sviluppo di farmaci

ben tollerati con un target specifico rappresenta uno dei più importanti passi avanti nel trattamento dell'emicrania delle ultime decadi.

PUNTI CHIAVE

- L'emicrania è disordine neuro-vascolare cronico caratterizzato da attacchi disabilitanti di cefalea e disfunzione del sistema nervoso autonomo che coinvolge il 15% della popolazione mondiale
- Il CGRP si è dimostrato un meccanismo cardine nell'insorgenza della patologia
- Antagonizzare il pathway del CGRP è una promettente nuova strategia per il trattamento in acuto e la profilassi dell'emicrania
- I *gepants* sono risultati efficaci ma epatotossici e con scarsa biodisponibilità, numerosi studi su nuovi farmaci di questa classe sono in corso
- Gli anticorpi monoclonali galcanezumab, eptinezumab e fremanezumab ed erenumab, tutti in corso di analisi in trials clinici di fase III, rappresentano il futuro del trattamento target dell'emicrania.

BIBLIOGRAFIA

1. Goadsby et al. Migraine—current understanding and treatment. *N Engl J Med.* 2002.
2. Goadsby PJ and Sprenger T. Current practice and future directions in the management of migraine: acute and preventive. *Lancet Neurol.* 2010.
3. Silberstei SD. Serotonin (5-HT) and Migraine. *Headache* 2005.
4. Akerman S and Goadsby PJ. Dopamine and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007.
5. L. Edvinsson et al. Basic mechanisms of migraine and its acute treatment, *Pharmacol. Ther.* 136. 2012.
6. D.D. Mitsikostas and A.M. Rapoport. New players in the preventive treatment of migraine, *BMC Med.* 13. 2015.
7. Hepp Z et al. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm* 2014.
8. Hou et al. The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Headache and Pain* (2017).
9. Cernudamorollón E et al. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* (2013).
10. Villalon CM and Olesen J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. *Pharmacol Ther* 2009.
11. Vécsei L et al. CGRP antagonists and antibodies for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs* 2015.
12. Ho TW, Connor KM, Zhang Y, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 2014.
13. S Khan, et al. CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: Systematic review of clinical data. *Cephalalgia* 2017.
14. Pascual J. Efficacy of BMS-927711 and other gepants vs triptans: there seem to be other players besides CGRP. *Cephalalgia.* 2014.
15. Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol.* 2015.
16. A Tso et al. Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the Next Era of Migraine Prevention? *Curr Treat Options Neurol* (2017).
17. Bigal ME and Walter S. Monoclonal antibodies for migraine: preventing calcitonin gene-related peptide activity. *CNS Drugs* 2014.
18. Hong et al. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for preventive treatment of episodic migraine: A metaanalysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* (2017).
19. Oakes TMM et al. Safety of galcanezumab in patients with episodic migraine: A randomized placebo-controlled dose-ranging Phase 2b study *Cephalalgia.* 2018.
20. Dodick DW et al. (2014) Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebocontrolled study. *Lancet Neurol.*
21. Dodick DW et al. (2014) Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol.*

22. Bigal ME et al (2015). Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*.
23. Ashina M et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: One-year analysis of an ongoing open-label study. *Neurology* 2017.
24. Marie Deen. Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and cons. *The Journal of Headache and Pain* (2017).
25. Mitsikostas DD and Reuter U. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: comparisons across randomized controlled studies. *Curr Opin Neurol*. 2017.