

GALCANEZUMAB PER IL TRATTAMENTO DELL'EMICRANIA CRONICA

A cura della Dott.ssa Ada Vero

INTRODUZIONE

L'emicrania cronica (CM) è una malattia neurologica che si manifesta per 15 giorni o più al mese con sintomi che comprendono forte cefalea, nausea, vomito, disturbi visivi, sensibilità alla luce e ai suoni ¹. Anche se meno prevalente dell'emicrania episodica, la CM è associata a disabilità maggiore, comorbidità psichiatriche e qualità della vita peggiore ². Gli individui con CM presentano un rischio particolarmente elevato di cefalea iatrogena (associata a un uso eccessivo di farmaci), che può esacerbare la malattia ³, pertanto, è di fondamentale importanza sviluppare una terapia di profilassi nel trattamento dell'emicrania capace di ridurre la disabilità e prevenire la progressione della malattia. Il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), neuropeptide formato da 37 amminoacidi, è un obiettivo promettente sia per il trattamento in acuto che per la profilassi dell'emicrania ⁴. Il campo della ricerca che sicuramente sta fornendo negli ultimi 15 anni i risultati più significativi e incoraggianti per il trattamento dell'emicrania riguarda il CGRP, neuropeptide di 37 aminoacidi implicato nella fisiopatologia dell'emicrania sia a livello centrale che periferico. Gli anticorpi monoclonali anti-CGRP (eptinezumab ⁵, fremanezumab ⁶ ed erenumab ⁷), disegnati per bloccare direttamente CGRP oppure il suo recettore, studiati come terapia preventiva per la CM hanno mostrato efficacia in studi clinici di fase 2 o fase 3. Erenumab è l'unico farmaco al momento che ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte della Commissione europea per la prevenzione dell'emicrania negli adulti che presentano almeno quattro giorni mensili di emicrania. Nello studio REGAIN di fase tre è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di galcanezumab, anticorpo monoclonale umanizzato che si lega selettivamente e blocca l'attività fisiologica di CGRP nel trattamento preventivo dell'emicrania cronica ⁸⁻¹⁰.

STUDIO

Lo studio REGAIN è stato condotto in 116 centri per la cura della cefalea di 12 paesi diversi (Argentina, Canada, Repubblica Ceca, Germania, Israele, Italia, Messico, Paesi Bassi, Spagna, Taiwan, Regno Unito e Stati Uniti) e in 5 diversi intervalli temporali: (1) un periodo di screening da 3 a 45 giorni; (2) un periodo di riferimento iniziale di 1 mese per determinare l'eleggibilità del paziente (sulla base delle informazioni presenti nel diario quotidiano redatto dal paziente (ePRO)); (3) un periodo di trattamento di 3 mesi randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo; (4) un'estensione dello studio di 9 mesi; e un periodo di post trattamento di 4 mesi per osservare il *washout* del farmaco esaminato (5). In questo lavoro sono stati

riportati i risultati nel periodo di trattamento in doppio cieco (periodo di studio 3). Nello studio sono stati arruolati uomini e donne di età compresa tra 18 e 65 anni con una diagnosi di CM (come definito dalla terza edizione della Classificazione Internazionale dei Disturbi dell'emicrania (ICHD-3 beta). Su 1.903 pazienti esaminati sono stati randomizzati 1.117 di cui quattro non hanno ricevuto il farmaco in studio, lasciando 1113 pazienti nella popolazione *intention-to-treat*. Più del 90% dei pazienti in ciascun gruppo di trattamento ha completato lo studio. I pazienti hanno riportato tutte le informazioni relative all'emicrania nel diario ePRO della cefalea, necessario per registrare la frequenza le caratteristiche cliniche, la durata e la gravità degli attacchi di cefalea in un mese, nonché il nome e la dose di farmaco assunto per il dolore acuto. I pazienti, valutati sulla base delle informazioni presenti nel diario ePRO, per essere arruolati dovevano aver avuto almeno 15 giorni di cefalea al mese per più di tre mesi, di cui almeno otto che soddisfacevano criteri definiti per la cefalea. I pazienti dovevano aver presentato almeno 1 giorno senza cefalea nei 3 mesi antecedenti lo screening e durante il periodo basale. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con cefalea persistente giornaliera, cefalea a grappolo, trauma cranico o del capo negli ultimi sei mesi, possibile cefalea post-traumatica o cefalea primaria diversa dalla CM. Sono stati esclusi anche i pazienti affetti da patologie mediche o psichiatriche instabili, ictus, pazienti a rischio di patologia cardiovascolare acuta e che hanno abusato di sostanze nell'ultimo anno. I pazienti eleggibili al trattamento sono stati randomizzati a ricevere in proporzione 2:1:1 iniezioni sottocutanee mensili di placebo (n =558), galcanezumab 120 mg (con una dose di carico da 240 mg, n =278) o galcanezumab 240 mg (n =277) per un periodo di tre mesi. La randomizzazione è avvenuta casualmente. I pazienti arruolati non hanno potuto assumere anticorpi monoclonali durante e un anno prima dello studio. Durante lo studio i pazienti hanno continuato ad assumere per la cura dell'emicrania farmaci oppioidi per non più di tre giorni al mese e iniezioni di steroidi (esclusi corticosteroidi orali) solo in caso di emergenza.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo primario dello studio è stato dimostrare che almeno uno dei due dosaggi di galcanezumab (120 o 240 mg/mese) fosse superiore al placebo nella prevenzione dell'emicrania nei pazienti con CM, come misurato dalla variazione significativa rispetto al basale dei giorni di emicrania dopo tre mesi di trattamento (MHDs). Gli obiettivi secondari hanno confrontato i tassi di risposta di galcanezumab rispetto al placebo (riduzioni di MHD mensili di almeno il 50%, 70% o 100% rispetto al basale tra i mesi 1-3), il miglioramento della qualità della vita per l'emicrania (MSQ), la riduzione media complessiva delle MHDs mensili tra i mesi 1-3 e l'impressione globale del paziente sulle variazioni della gravità della malattia (IGP-S) ¹¹ al terzo mese . Altri obiettivi secondari hanno valutato l'efficacia di galcanezumab rispetto al placebo tramite diversi parametri strettamente legati alla cefalea (es. giorni mensili di cefalea, ore di emicrania ed emicranie) nei

mesi 1-3; le informazioni inerenti la disabilità sono state valutate con i questionari self-report: Migraine Disability Assessment (MIDAS, ogni tre mesi)^{3,12,13}, Migraine-Specific Quality of Life (MSQ mensile) e Patient Global Impression of Severity (PGI-S, mensile). Sono stati inoltre valutati gli eventi avversi (AE) (durante tutte le visite), i segni vitali e il peso (ogni mese), le misure di laboratorio, gli ECG (al basale e al terzo mese) e l'immunogenicità/anticorpi anti-farmaco (ADA – Anti-Drug-Antibodies; tutte le visite).

EFFICACIA

Per l'endpoint primario, entrambe le dosi di galcanzumab sono risultate superiori al placebo per la riduzione media complessiva del numero di MHD mensili rispetto al basale. Le riduzioni mensili di MHDs sono risultate statisticamente differenti dal placebo per entrambe le dosi di galcanzumab a partire dal primo mese. Durante i tre mesi di trattamento, le percentuali medie di riduzione degli MHD $\geq 50\%$ e $\geq 75\%$ rispetto al basale sono state più elevate sia per entrambe le dosi di galcanzumab che per il placebo (tasso di risposta $\geq 50\%$ per entrambe le dosi, $p < 0.001$; tasso di risposta $\geq 75\%$ per la dose 120 mg, $p < 0.05$, 240 mg $p < 0.001$). Galcanzumab 240 mg ha dimostrato un miglioramento rispetto al placebo per l'endpoint primario e per gli endpoint secondari ad eccezione del tasso di risposta del 100%, mentre galcanzumab 120 mg ha mostrato un miglioramento rispetto al placebo per l'endpoint primario e per il tasso di risposta $\geq 50\%$.

EFFETTI COLLATERALI

Non ci sono stati decessi in questo studio. Gli EA emergenti dal trattamento sono stati rispettivamente riportati dal 50%, 57% e 58% dei pazienti nei gruppi trattati con placebo, galcanzumab 120 mg e galcanzumab 240 mg (Tabella 1). La maggior parte degli EA emergenti dal trattamento sono stati di gravità lieve o moderata. *L'EA più frequente è stato il dolore al sito di iniezione senza differenze significative tra i diversi gruppi trattati (4% placebo, 6% galcanzumab 120 mg, 7% galcanzumab 240 mg).* Sinusite, eritema e prurito al sito di iniezione si sono verificati più frequentemente nel gruppo trattato con galcanzumab 240 mg rispetto al placebo. Sei pazienti trattati con placebo hanno interrotto il trattamento a seguito di eventi avversi quali dolore addominale, alopecia, cefalea, emicrania e infarto del miocardio. Cinque pazienti trattati con galcanzumab hanno interrotto la terapia a causa di aumento ponderale e depressione (gruppo trattato con galcanzumab 120 mg), aumento degli enzimi epatici, dolore al sito di iniezione e pancreatite acuta (gruppo trattato con galcanzumab 240 mg). *Durante lo studio ci sono stati 10 eventi avversi gravi: 4 nel gruppo trattato con placebo (pancreatite alcolica, epistassi, gastrite e infarto miocardico), 1 nel gruppo trattato con galcanzumab 120 mg (tumore del colon) e 5 nel gruppo trattato con galcanzumab 240 mg*

(ipokaliemia e nefrolitiasi in un paziente, pancreatite acuta, embolia polmonare e colica renale). L'ideazione suicidaria in seguito al trattamento (analizzata tramite la scala di valutazione sul rischio di suicidio) è stata riportata per 4 pazienti nel gruppo placebo (1%), 3 pazienti nel gruppo galcanezumab 120 mg (1%) e 2 pazienti nel gruppo di galcanezumab 240 mg (1%). Durante la fase di trattamento in doppio cieco, l'ADA si è verificata in 22 pazienti (1.5% nel gruppo placebo, 2.7% nel gruppo trattato con galcanezumab 120mg e 2.6% nel gruppo trattato con galcanezumab 240 mg). Di questi 22 pazienti, 13 hanno presentato ADA (0.6%, 2.3% e 1.5% rispettivamente dei gruppi placebo, galcanezumab 120 mg e galcanezumab 240 mg) con differenza statisticamente significativa tra galcanezumab 120 mg e placebo ($p < 0.05$).

TABELLA 1. EVENTI AVVERSI (EA)

EA	Placebo (n=588) n (%)	Galcanezumab 120 mg (n= 273) n (%)	Galcanezumab 240 mg (n=282) n (%)
Pazienti con AE >1	279 (50)	159 (58) ^a	160 (57)
Dolore nel sito di iniezione	24 (4)	17 (6)	20 (7)
Nasofaringite	26 (5)	9 (3)	9 (3)
Infezione del tratto respiratorio superiore	13 (2)	8 (3)	9 (3)
Eritema nel sito di iniezione	10 (2)	4 (1)	15 (5) ^b
Fatica	5 (1)	6 (2)	13 (5) ^{c,d}
Mal di schiena	10 (2)	9 (3)	6 (2)
Infezioni del tratto urinario	14 (3)	6 (2)	2 (1) ^d
Dolore addominale	9 (2)	6 (2)	4 (1)
Diarrea	9 (2)	3 (1)	6 (2)
Prurito nel sito di iniezione	1 (0)	0 (0)	7 (2) ^{b,d}
Emicrania	5 (1)	5 (2)	4 (1)
Influenza	3 (1)	5 (2)	4 (1)
Dolore al collo	8 (1)	7 (3)	0 (0) ^{a,d}
Dolore orofaringeo	3 (1)	2 (1)	5 (2)
Sinusite	5 (1)	4 (1)	8 (3) ^a
Artralgia	5 (1)	1 (0)	5 (2)
Piressia	2 (0=)	5 (2) ^a	1 (0)

^a $p < 0.05$ vs placebo; ^b $p < 0.01$ vs placebo; ^c $p < 0.001$ vs placebo; ^d $p < 0.005$ vs galcanezumab 120 mg

DISCUSSIONE

Entrambi i gruppi trattati con galcanezumab 120 mg e 240 mg hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi e clinicamente rilevanti rispetto al basale nella variazione media di MHD (19.3 MHD al mese). Nello specifico, le MHD mensili sono diminuite di ≈ 5 , con una differenza dal placebo di 2 MHD, cambiamento positivo clinicamente significativo¹⁴. Nonostante l'elevata frequenza di MHD e la durata relativamente breve dello studio, i pazienti con riduzione >50% del numero di MHD mensili sono aumentati del 25% in entrambi i gruppi trattati con galcanezumab e quasi il doppio dei pazienti trattati hanno presentato una riduzione $\geq 75\%$ del numero di MHD rispetto al placebo. Oltre all'efficacia, sono stati valutati i profili di sicurezza e tollerabilità, componenti essenziali nella valutazione del beneficio terapeutico di uno studio clinico^{15, 10}. Gli alti tassi di completamento dello studio (95%) e i bassi tassi di interruzione della terapia per EA (1%) in pazienti trattati con galcanezumab suggeriscono la buona tollerabilità del farmaco, in linea con i risultati degli studi condotti su pazienti con emicrania episodica^{16, 10, 17}. L'EA più comune è stato il dolore al sito di iniezione (6% -7% galcanezumab 120 mg e 240mg). L'incidenza di eventi correlati all'iniezione (es. reazione, eritema e prurito nel sito di iniezione) sono stati bassi ma comunque maggiori nel gruppo trattato con galcanezumab 240 mg rispetto al placebo. La maggior parte delle reazioni al sito di iniezione sono state di gravità da lieve a moderata e si sono risolte entro pochi giorni, senza eventi gravi. L'incidenza di eritema e prurito nel sito di iniezione sono stati maggiori nel gruppo trattato con galcanezumab 240 mg rispetto al gruppo trattato con 120 mg. Il confronto delle due dosi di galcanezumab ha prodotto poche differenze. Sebbene la dose maggiore di galcanezumab abbia riportato significatività statistica su più endpoint secondari rispetto alla dose minore, non vi sono state differenze statistiche tra le due dosi sull'efficacia.

CONCLUSIONI

Lo studio REGAIN di fase 3 per la prevenzione della CM ha dimostrato che entrambe le dosi di galcanezumab sono efficaci, sicure e ben tollerate in pazienti con emicrania episodica. Lo studio presenta alcune limitazioni. Una tra queste è che i criteri di inclusione, infatti sono stati esclusi i pazienti con condizioni mediche gravi e instabili, così come i pazienti con significativa resistenza a precedenti trattamenti preventivi per la CM. Inoltre, la durata di tre mesi dello studio nonostante sia stata sufficiente nel dimostrare l'efficacia potrebbe non essere abbastanza lunga per documentare gli effetti a lungo termine del trattamento sia in termini di risposta al trattamento che di sicurezza. Pertanto, sono necessari ulteriori studi per valutare sia i benefici che i rischi relativi all'uso a lungo termine di galcanezumab nella popolazione di pazienti con CM.

BIBLIOGRAFIA

1. IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalgia (2013).
2. Buse, D. C., Manack, A., Serrano, D., Turkel, C. & Lipton, R. B. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry (2010). d
3. Bigal, M. E. & Lipton, R. B. Migraine chronification. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. (2011).
4. Ho, T. W., Edvinsson, L. & Goadsby, P. J. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. Nature Reviews Neurology (2010).
5. A.J., S. et al. A multicenter, prospective, single arm, open label, post-market, observational study to evaluate the use of sTMS in reduction of migraine headache (ESPOUSE study). Headache. Conf. 59th Annu. Sci. Meet. Am. headache Soc. United states (2017).
6. Silberstein, S. D. et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. N. Engl. J. Med. (2017).
7. Tepper, S. et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol. (2017).
8. Vermeersch, S. et al. Translational Pharmacodynamics of Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody LY2951742 in a Capsaicin-Induced Dermal Blood Flow Model. J. Pharmacol. Exp. Ther. (2015).
9. Dodick, D. W. et al. 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. (2014).
10. Skljarevski, V. et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalgia (2018).
11. Guy, W. ECDEU Assessment manual for Psuchopharmacology Revised: Clinical Global Impression. NIMH (1976).
12. Stewart, W. F., Lipton, R., Kolodner, K., Liberman, J. & Sawyer, J. Reliability of the migraine disability assessment score in a population- based sample of headache sufferers. Cephalgia (1999).
13. Stewart, W. F., Lipton, R. B., Dowson, A. J. & Sawyer, J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. Neurology (2001).
14. Jhingran, P., Osterhaus, J. T., Miller, D. W., Lee, J. T. & Kirchoerfer, L. Development and validation of the migraine-specific quality of life questionnaire. Headache (1998).
15. Dodick, D. W. et al. Assessing clinically meaningful treatment effects in controlled trials: Chronic migraine as an example. J. Pain (2015).
16. Stauffer, V. L. et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The EVOLVE-1 randomized clinical trial. JAMA Neurol. (2018).
17. Oakes, T. M. M. et al. Safety of galcanezumab in patients with episodic migraine: A randomized placebo-controlled dose-ranging Phase 2b study. Cephalgia (2018).