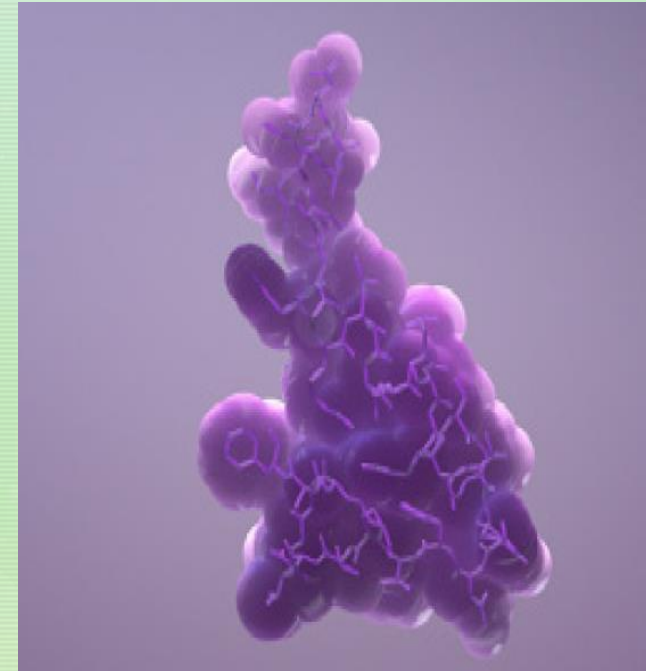


# Nowe możliwości leczenia chorych z migreną



Wojciech Kozubski  
Katedra i Klinika Neurologii UM KM w Poznaniu



# ■ Wprowadzenie



*Zgodnie z art. 51c Kodeksu etyki Lekarskiej wykładowca oświadcza, że treść wykładu prezentuje jego niezależne poglądy, ma przyczynić się do propagowania wiedzy medycznej oraz nie stanowi reklamy produktów leczniczych w rozumieniu ustawy Prawo Farmaceutyczne i przepisów wykonawczych do tej Ustawy*

# P- ciała monoklonalne p-ciw kompleksowi CGRP

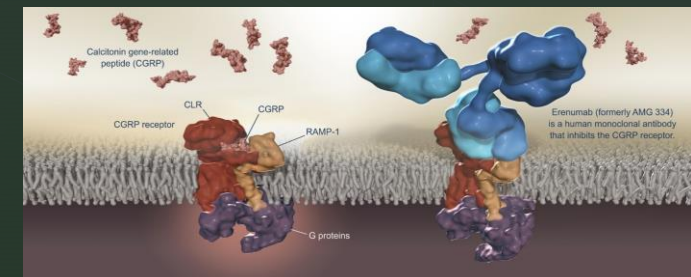
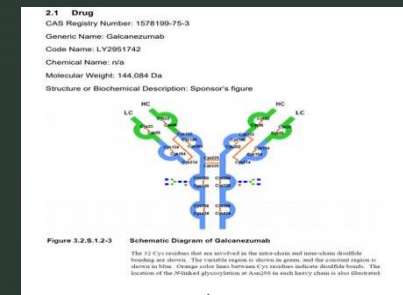
- cząsteczce i receptorowi - **nowa jakość oddziaływania profilaktycznego w migrenie epizodycznej i przewlekłej:**

- p-ciała humanizowane anty -CGRP:

- eptinezumab,
- fremanezumab,
- galkanezumab

- ludzkie p-ciało monoklonalne – p-ciw receptorowi CGRP :

- erenumab



# Ograniczenia standardów terapeutycznych w migrenie:



## leczenie abortywne

- nieskuteczność tryptanów - ca 16-18 % pacjentów - *non responders*,
- ok. 40 % pacjentów nie osiąga satysfakcji w leczeniu abortywnym za pomocą tryptanów (nawrotowość bólu przy użyciu tryptanów krótko wiążących się z ligandem),
- ograniczenia stosowania: wiek, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, choroby naczyń,
- objawy niepożądane: objawy „wieńcowe”

## profilaktyka

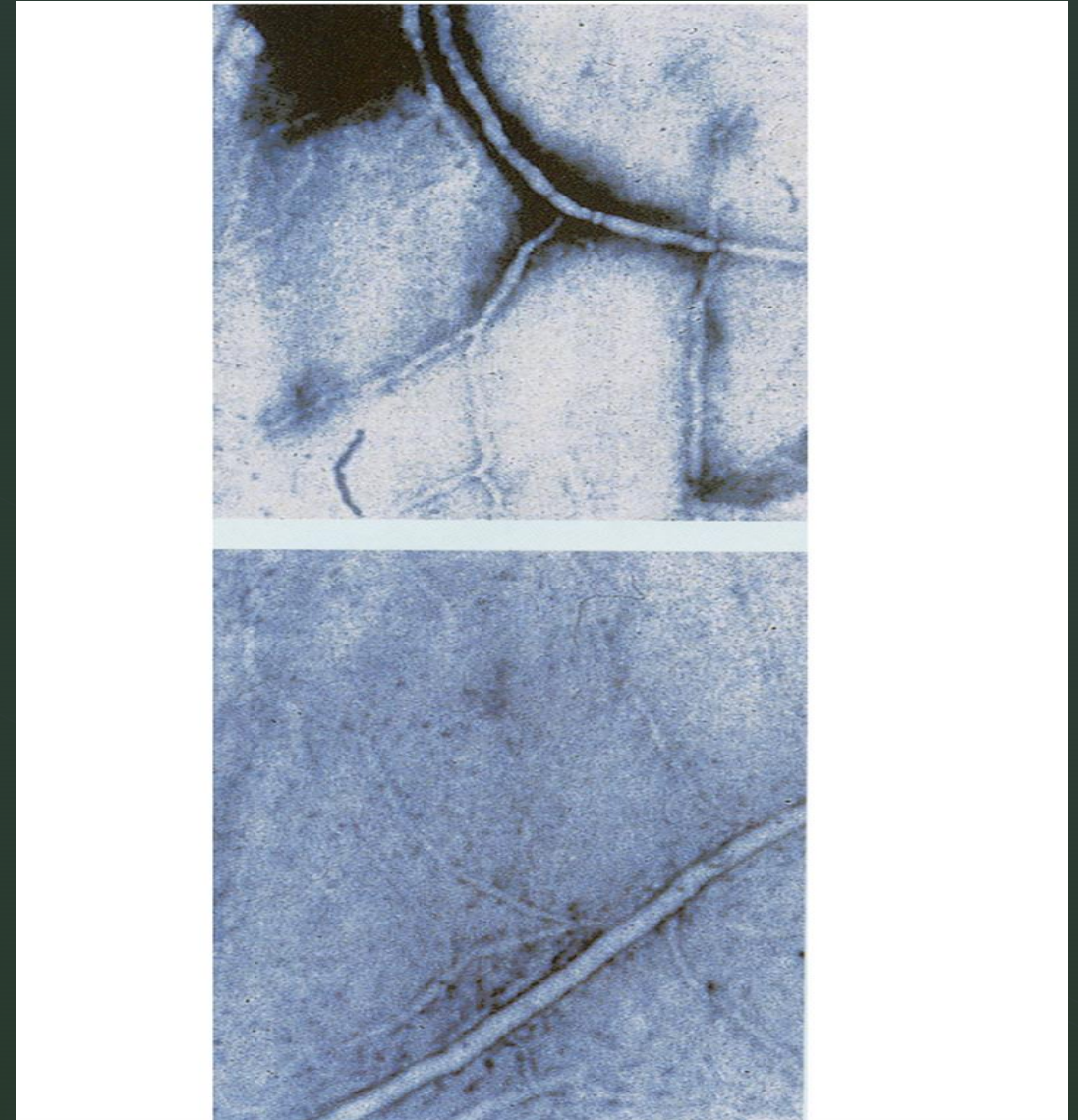
- niesatysfakcjonująca skuteczność ~ 65 %,
- objawy niepożądane (długi czas stosowania): kwas walproinowy (↑ m.c., zaparcia, łysienie, hepatotoksyczność), topiramata (zaburzenia uwagi - dzieci), β-blokery (zaburzenia rytmu i przewodnictwa, ↓RR), blokery kanału Ca<sup>2+</sup> - zespół parkinsonowski,
- teratogenność ! – kwas walproinowy

# CGRP – oddziaływanie farmakologiczne w migrenie

- neuropeptyd (białko z rodziny kalcytoniny) - 37 aminokwasów, 2-ie izoformy –  $\alpha$  i  $\beta$  (różnica 3 aminokwasów), kodowane na różnych loci chromosomu 11,
- aktywność w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym (także w innych układach – pokarmowym forma  $\beta$ ),
- uwolnienie z zakończeń nerwowych  $\Rightarrow$  silne (i trwałe) rozszerzenie naczyń:
- $\Leftarrow$  stymulacja cyklazy adenyłowej,  $\uparrow$  [cAMP], fosforylacja i otwarcie kanałów  $K^+$ -AMP zależnych  $\Rightarrow$  rozszerzenie naczyń (oponowych),

# CGRP – oddziaływanie farmakologiczne w migrenie, c.d.

- rola CGRP (rozszerzenie naczyń) i SP (wynaczynienie substancji czynnych: amin, peptydów, jonów) w rozwoju okołonaczyniowego zapalenia neurogennego,
- rola CGRP w modulacji ośrodkowej bólu – wpływ na senytyzację,
- $\uparrow$  [CGRP] w żyłę szyjnej zewnętrznej w czasie napadu migreny – równoległe z narastaniem bólu,
- podanie CGRP iv. – indukcja napadu migreny (u chorych na migrenę !)



## Receptor CGRP:

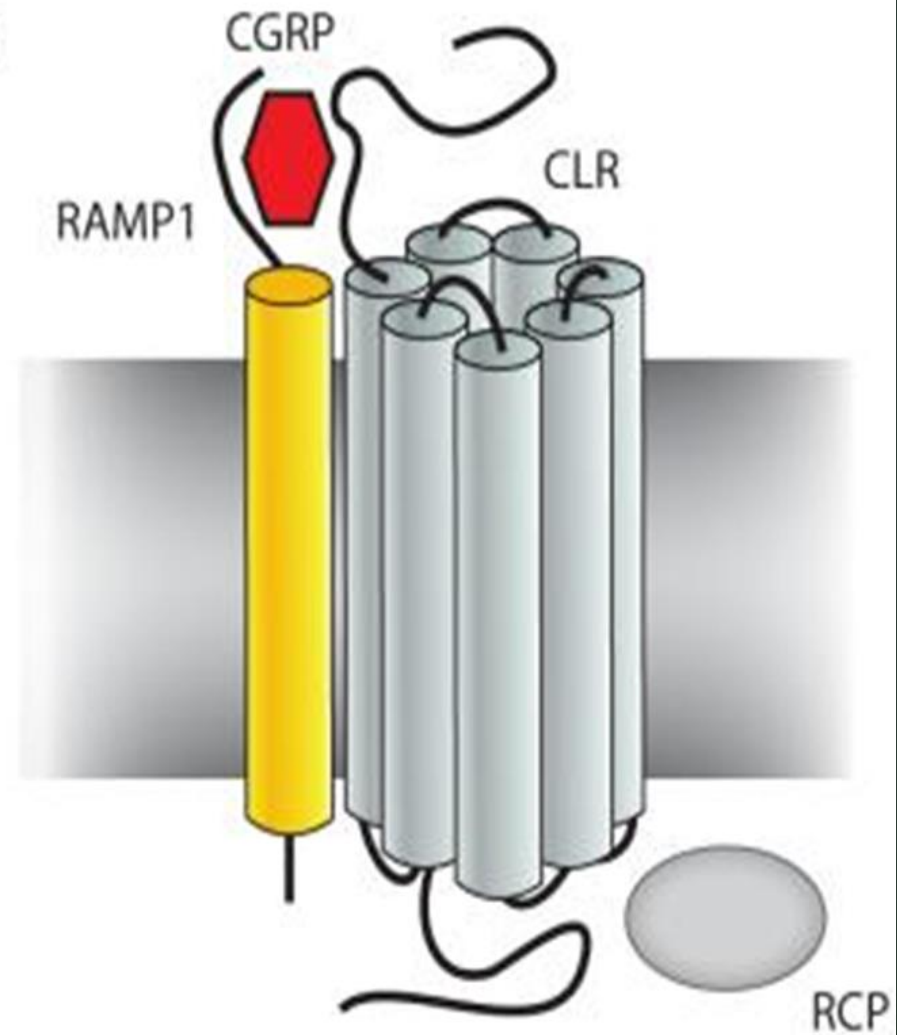
- kompleks białkowy:
- receptor typu kalcytoniny (CLR) - rodzina receptorów sprzężonych z białkiem G, 461 aminokwasów, 7 domen przezbłonowych,
- przezbłonowe białko modyfikujące aktywność receptora (RAMP),
- białko składowe receptora (RCP) – niezbędne do transportu CLR do błony komórkowej

# CGRP i receptor dla CGRP

**a**

Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Thr-Cys-Val-Thr-His-  
Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-  
Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-  
Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>

**b**

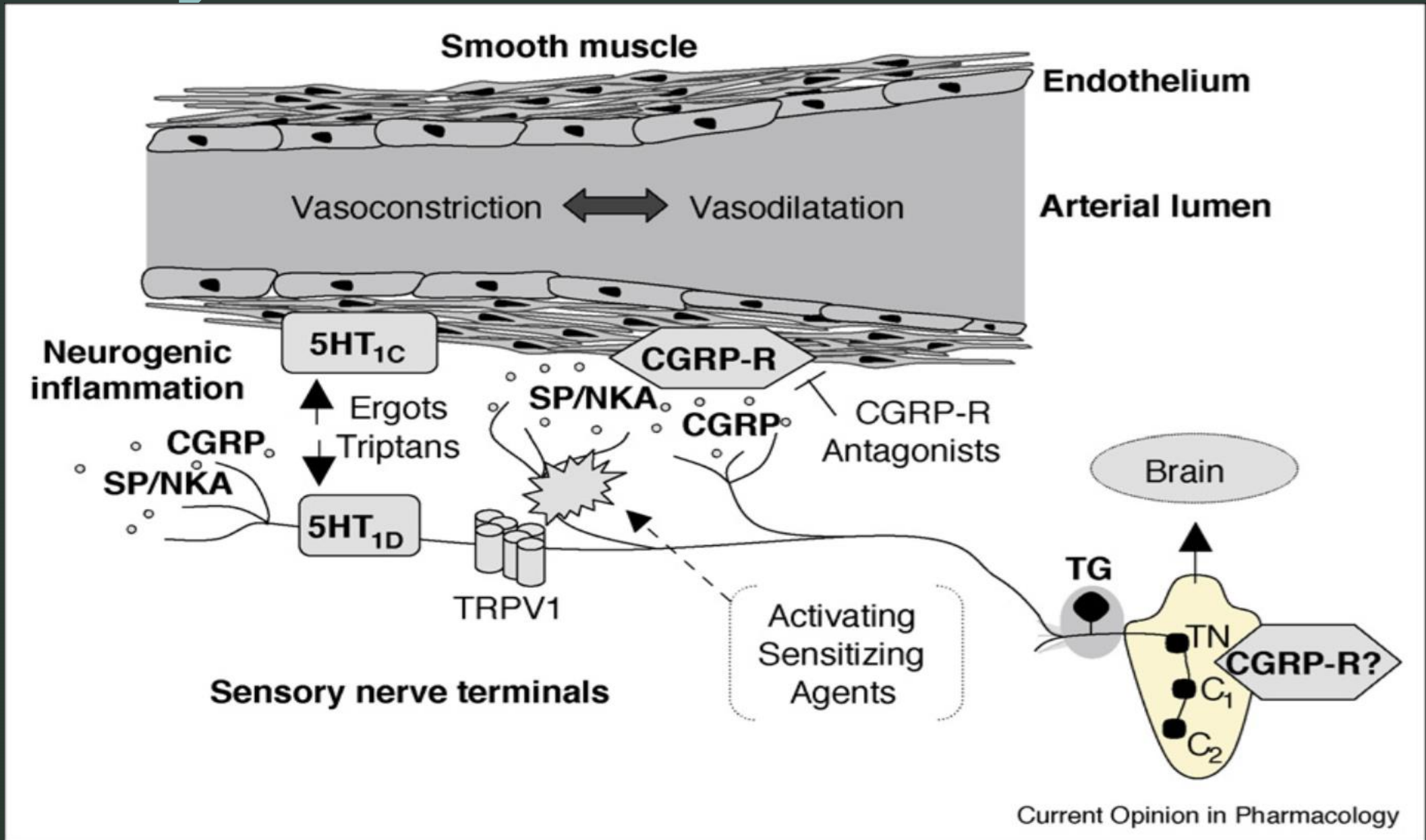




## ... i wpływ farmakologiczny:

- antagoniści receptora CGRP – gepanty:
  - olcegepant, rimegepant, telcagepant, ubrogepant,
- humanizowane p-ciała monoklonalne p-ciwi:
  - CGRP – eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab
- ludzkie p-ciało monoklonalne :
  - receptorowi CGRP - erenumab

# Oddziaływanie na receptor CGRP





CONSENSUS ARTICLE

Open Access



# European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention

Simona Sacco<sup>1\*</sup> , Lars Bendtsen<sup>2</sup>, Messoud Ashina<sup>2</sup>, Uwe Reuter<sup>3</sup>, Gisela Terwindt<sup>4</sup>, Dimos-Dimitrios Mitsikostas<sup>5†</sup> and Paolo Martelletti<sup>6†</sup>

## Abstract

**Background and aim:** Monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene-related peptide or on its receptor are new drugs to prevent migraine. Four monoclonal antibodies have been developed: one targeting the calcitonin gene-related peptide receptor (erenumab) and three targeting the calcitonin gene-related peptide (eptinezumab, fremanezumab, and galcanezumab). The aim of this document by the European Headache Federation (EHF) is to provide an evidence-based and expert-based guideline on the use of the monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene-related peptide for migraine prevention.

**Methods:** The guideline was developed following the Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) approach. The working group identified relevant questions, performed systematic review and analysis of the literature, assessed the quality of available evidence, and wrote recommendations. Where the GRADE approach was not applicable, expert opinion was provided.

**Results:** We found low to high quality of evidence to recommend eptinezumab, erenumab, fremanezumab, and galcanezumab in patients with episodic migraine and medium to high quality of evidence to recommend erenumab, fremanezumab, and galcanezumab in patients with chronic migraine. For several clinical questions, there was not enough evidence to provide recommendations using the GRADE approach and recommendations relied on experts' opinion.

**Conclusion:** Monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene-related peptide are new drugs which can be recommended for migraine prevention. Real life data will be useful to improve the use of those drugs in clinical practice.

**Keywords:** Migraine, Chronic migraine, Prevention, Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab, Eptinezumab, Calcitonin gene-related peptide

# P-ciała monoklonalne p-ciw kompleksowi CGRP – cząsteczce i receptorowi, rekomendacje - *out of shadow*.

- rekomendacje oparte o tzw. zasady GRADE (*Grading of Recommendation, Assessment, Development, Evaluation*) oraz o opinię ekspertów,
- znaleziono dowody - od słabej jakości do silnej - na skuteczność profilaktyczną wszystkich 4-ech mabs-CGRP w migrenie epizodycznej,
- i (dowody) - od średniej jakości do silnej - na skuteczność oddziaływania erenumabu, fremanezumabu i galkanezumabu w migrenie przewlekłej,
- przegląd literatury, na której opierano wytyczne - do listopada 2018,

rekomendacje - *out of shadow*, c.d.:

- 28 relewantnych artykułów: 14 - randomizowane badania farmakokliniczne (RCTs), 14 - analizy zbiorcze RCTs, dotyczące *open-label extension* RCTs, badania otwarte,
- jako oddziaływanie skuteczne przyjęto > 50% redukcję dni z migrenowym bólem głowy i bólem głowy

Randomizowane badania farmakokliniczne  
– jako podstawa rekomendacji:

- Erenumab: badanie STRIVE (III faza), badanie ARISE (III faza), badanie LIBERTY (migrena przewlekła)
- Fremenezumab: badanie HALO (migrena epizodyczna, migrena przewlekła), badanie FOCUS
- Galkanezumab: badania EVOLVE-1, EVOLVE-2 (migrena epizodyczna), badanie REGAIN (migrena przewlekła)

## Wyniki – ogólnie – migrena epizodyczna:

- w zarysie - w migrenie epizodycznej: wszystkie, oprócz eptinezumabu, mabs-CGRP były skuteczne: w profilaktyce migreny epizodycznej redukowały ilość dni z bólem głowy i bólem migrenowym, ilość dni z użyciem leków abortywnych, poprawiały niesprawność z powodu migreny - wyniki oparte o fazę II i III RCTs,
- skutki leczenia były odczuwalne po I-szej iniekcji i wskazywały stały wzrost efektywności do 5-go miesiąca obserwacji



## Wyniki – ogólnie – migrena przewlekła

- w wynikach - w migrenie przewlekłej: erenumab, fremanezumab i galkanezumab były skuteczne w profilaktyce choroby - w takich samych punktach terapeutycznych, jak w przypadku migreny epizodycznej, tj. redukowały ilość dni z bólem głowy i bólem migrenowym, ilość dni z użyciem leków przerywających napad i poprawiały niesprawność z powodu migreny

# Rekomendacje/zalecenia – to, co najbardziej istotne:

- **A. Kiedy p-ciała anti-CGRP winny być stosowane u chorych z migreną ?**
  - u pacjentów z **migreną epizodyczną**, którzy (z różnych powodów) nie odpowiedzieli na leczenie profilaktyczne: nieskuteczność, objawy niepożądane, choroby współtowarzyszące - na co najmniej dwa rekomendowane leki profilaktyczne **wskazane jest podawanie erenumabu, fremezumabu lub galkanezumabu**
  - u pacjentów z **migreną przewlekłą** którzy (z różnych powodów) nie odpowiedzieli na leczenie profilaktyczne: nieskuteczność, objawy niepożądane, choroby współtowarzyszące - na co najmniej dwa rekomendowane leki profilaktyczne **wskazane jest podawanie erenumabu, framezumabu lub galkanezumabu**

▶ ... to, co najbardziej istotne, c.d.:

- **B. Jak należy godzić administrowanie innym postępowaniem profilaktycznym w migrenie z jednoczesnym podawaniem mabs ?**
  - u pacjentów z migreną epizodyczną przed planowanym podaniem erenumabu, galkanezumabu lub fremanezumabu zaleca się przerwanie doustnego leczenia profilaktycznego z wyjątkiem pacjentów z migreną przewlekłą w przeszłości - w tych przypadkach zaleca się dodać mabs do prowadzonej terapii profilaktycznej i ocenić zasadność potrzeby wycofania dotychczasowej profilaktyki,
  - u pacjentów z migreną przewlekłą pobierających doustne leczenie profilaktyczne o niezadowalającej skuteczności należy dodać (3 mabs) i rozważyć późniejsze wycofanie dotychczasowej profilaktyki,

## ... i dalej - Jak należy godzić ...

- - u pacjentów z migreną przewlekłą pobierających leczenie profilaktyczne za pomocą onabotulintoksyny A, przy nieadekwatnej/nieskutecznej odpowiedzi terapeutycznej - zaleca się przerwanie leczenia toksyną botulinową przed podaniem erenumabu, galcanezumabu lub femanezumabu,
  - u pacjentów migreną przewlekłą leczonych za pomocą (trzy mabs) i którzy mogą potencjalnie odnieść korzyści dodatkowego postępowania profilaktycznego zaleca się dodanie doustnego leczenia profilaktycznego

... to, co najbardziej istotne, c.d.:

- **C. Kiedy należy przerwać leczenie migreny za pomocą mabs ?**
  - u pacjentów z migreną epizodyczną zaleca się przerwanie leczenia za pomocą erenumabu, galkanezumabu lub fremanezumabu, po upływie 6 ÷ 12-stu miesięcy terapii,
  - u pacjentów migreną przewlekłą - przerwanie leczenia za pomocą (trzy mabs) po upływie 6 ÷ 12-stu miesięcy terapii

... to, co najbardziej istotne, c.d.:



- **D. Czy nadużycie leków winno być leczone przed zaproponowaniem pacjentowi z migreną przewlekłą leczenia za pomocą mabs?**
  - u chorych z migreną przewlekłą i nadużywaniem leków, zaleca się wdrożenie leczenia za pomocą erenumabu, galkanezumabu lub femanezumabu przed lub po wycofaniu leków doraźnych

➤ ... to, co najbardziej istotne, c.d.:

- **E. U których pacjentów mabs nie powinny być stosowane ?**
  - nie powinny być stosowane u: ciężarnych/karmiących kobiet, uzależnionych od alkoholu/leków/substancji psychoaktywnych, chorych sercowo-naczyniowo (nie ma jakichkolwiek danych nt. szkodliwości mabs w tych chorobach), z objawami psychopatologicznymi

... to, co najbardziej istotne, c.d.:

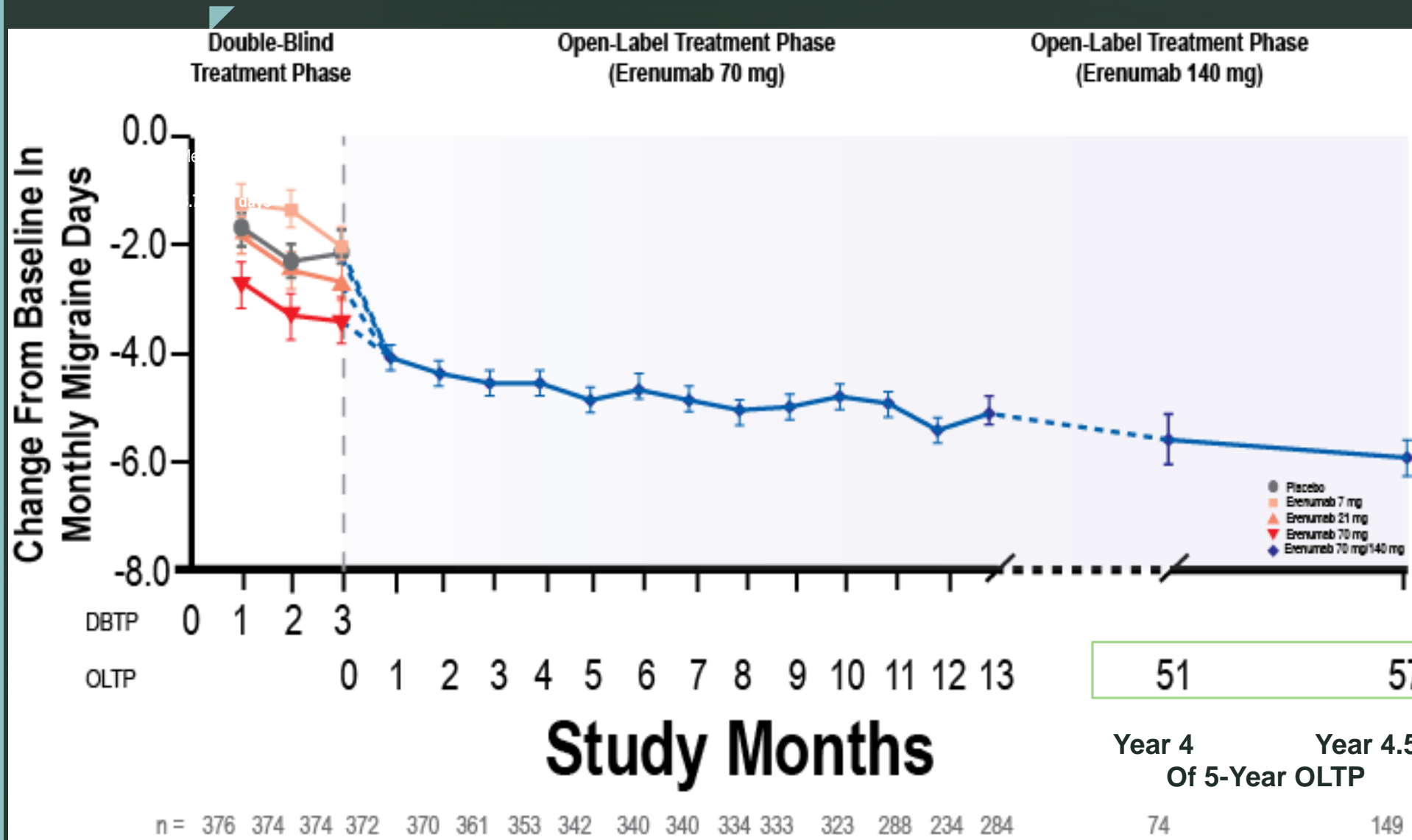
- **F. Czy w czasie leczenia za pomocą mabs należy oznaczać/monitorować p-ciała wiążące/neutralizujące ?**
  - u chorych leczonych za pomocą mabs nie ma potrzeby oznaczania p-ciał wiążących/neutralizujących w codziennej praktyce; wskazane byłyby dalsze badania nad znaczeniem klinicznym tych p-ciał



## Stosowanie mabs-CGRP w migrenie, *varia*:

- mało prawdopodobne są interakcje pomiędzy mabs a innymi lekami w migrenie,
- brak zjawiska tachyfilaksji - badania dotyczące framezumabu i erenumabu,
- skuteczność, bezpieczeństwo, dobry profil tolerancji i łatwość użycia są tymi atutami mabs, które sprawiają pierwszy wybór tych leków, jako profilaktyki,
- konieczność badań farmakoeconomicznych dla oceny pozycjonowania mabs w linii leczenia profilaktycznego migreny
- konieczność szybkiego, efektywnego leczenia prewencyjnego migreny epizodycznej dla zapobieżenia ewolucji w przewlekłą

# Change From Baseline in Monthly Migraine Days (MMD)



Mean change from baseline at Year 4.5 of OLTP

**-5.8 (0.3) days**

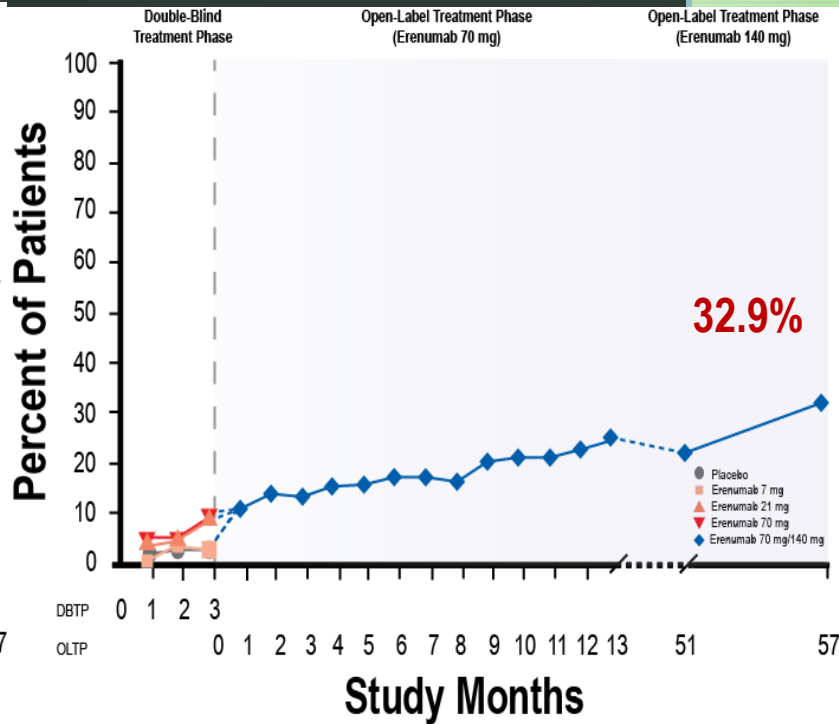
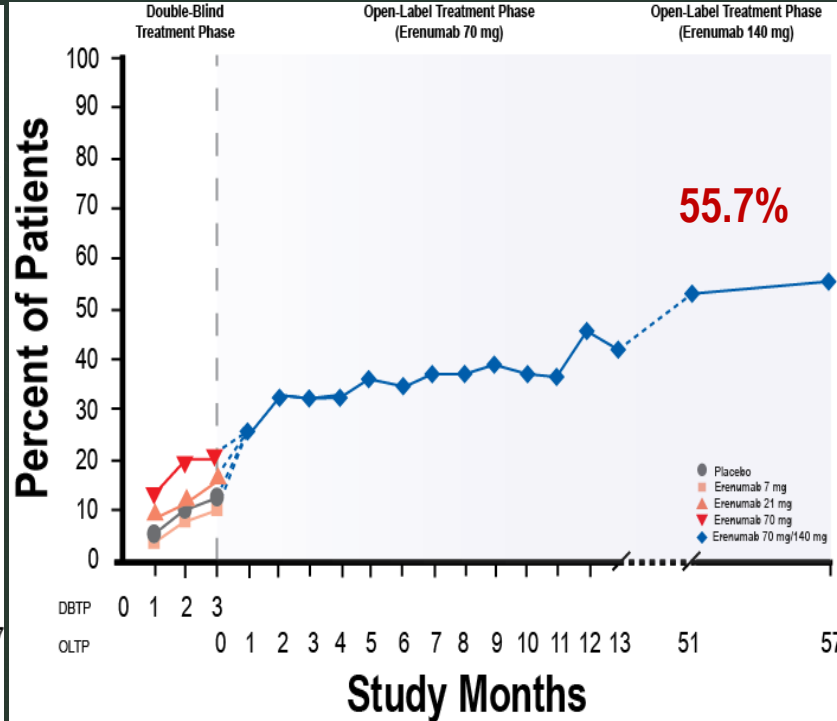
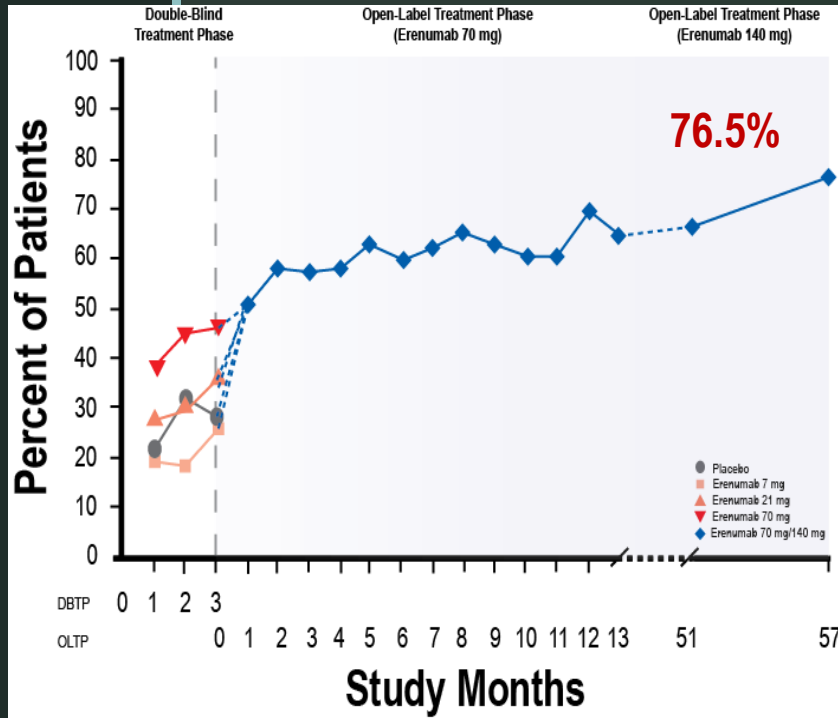
Only includes patients enrolled in the OLTP; Data are mean (SE); n = total number of patients with observed monthly migraine days at each visit, majority of patients started efficacy assessments per protocol amendment at Month 57 (Year 4.5) visit in OLTP; All patients completed Month 57 (Year 4.5) visit in OLTP at time of analysis; 13 study months (4 week) in a calendar year. OLTP, open-label treatment phase

# ≥ 50%, ≥ 75%, and 100% Reduction in Monthly Migraine Days Over Time

≥ 50% reduction from Baseline in MMD

≥ 75% reduction from Baseline in MMD

100% reduction from Baseline in MMD



**76.5%**

achieved ≥ 50% response at Year 4.5 of OLTP

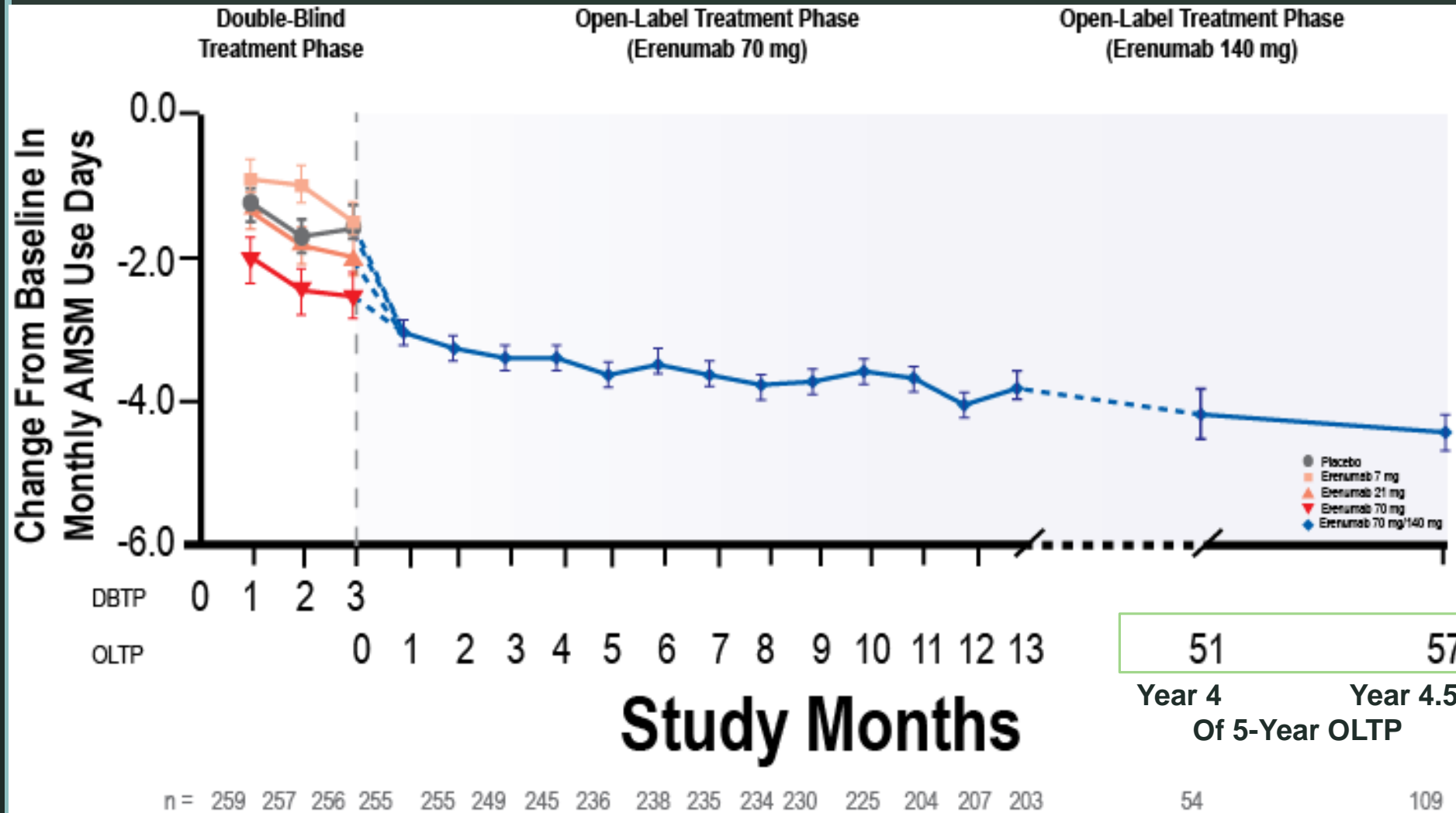
**55.7%**

achieved ≥ 75% response at Year 4.5 of OLTP

**32.9%**

achieved 100% response at Year 4.5 of OLTP

# Change From Baseline in Monthly Acute Migraine-Specific Medication (AMSM)



Mean change from Baseline at Year 4.5 of OLTP

-4.6 (0.3) days

Only includes patients enrolled in the OLTP with AMSM use at baseline; Data are mean (SE); n = total number of patients with observed monthly migraine days at each visit, majority of patients started efficacy assessments per protocol amendment at Month 57 (Year 4.5) visit in OLTP; All patients completed Month 57 (Year 4.5) visit in OLTP at time of analysis; 13 study months (4 week) in a calendar year. OLTP, open-label treatment phase

▶  
***Miło mi było – dziękuję Państwu za uwagę, podziwiam  
cierpliwość***

