

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΟ CGRP – ΜΙΑ ΝΕΑ ΕΠΟΧΗ

Βικελής Μ.^{1,2}, Ραποपोर्ट Μ. Α.³

¹ Ιατρείο Κεφαλαλγίας Γλυφάδας, Γλυφάδα

² Ιατρείο Κεφαλαλγίας Νοσοκομείου Mediterraneo, Γλυφάδα

³ University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA

Περίληψη

Η εισαγωγή μια νέας γενιάς θεραπειών της ημικρανίας, που στοχεύουν στο μονοπάτι του CGRP αναμένεται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς μονοκλωνικά αντισώματα με στόχο το CGRP ή τον υποδοχέα του αναμένεται να αποτελέσουν τις συνηθέστερες προφυλακτικές θεραπείες, ενώ μικρού μοριακού βάρους χημικές ενώσεις που αποκλείουν τους υποδοχείς του CGRP θα χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των ημικρανικών κρίσεων, προσφέροντας, όπως τα ως τώρα στοιχεία δείχνουν, εξειδικευμένες και κυρίως ασφαλείς θεραπευτικές επιλογές.

Λέξεις ευρετηρίου: Ημικρανία, θεραπεία, πεπτιδίο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης

TARGETING CGRP FOR MIGRAINE TREATMENT: A NEW ERA

Vikelis M.^{1,2}, Rapoport M. A.³

¹ Glyfada Headache Clinic, Glyfada, Greece

² Mediterraneo Hospital Headache Clinic, Glyfada, Greece

³ University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA

Abstract

The introduction of treatments blocking calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor is anticipated to begin a new era in migraine treatment. Monoclonal antibodies shall be used as migraine preventives and small molecules as acute treatment for migraine attacks, offering targeted but, more importantly, safe therapeutic choices for our migraine patients.

Key words: Calcitonin gene-related peptide (CGRP), Monoclonal antibodies, Headache treatment, Neuromodulation, Neurostimulation, Magnetic stimulation, Headache devices

Εισαγωγή

Παρά την εισαγωγή στην κλινική πράξη θεραπειών όπως η βοτουλινική τοξίνη για την προφύλαξη της χρόνιας ημικρανίας [1,2], αλλά και ιατρικών συσκευών όπως η συσκευή ηλεκτρικού διαδερμικού ηλεκτρικού ερεθισμού για την προφύλαξη της ημικρανίας, αλλά και για τη θεραπεία των κρίσεων [3,4], στις περισσότερες περιπτώσεις η ημικρανία, όπως και οι υπόλοιπες πρωτοπαθείς κεφαλαλγίας, θεραπεύεται ως τώρα κυρίως με από του στόματος θεραπείες. Αυτό ισχύει τόσο για την αντιμετώπιση των κρίσεων, όσο και για καθημερινή, προφυλακτική χρήση, όταν αυτό απαιτείται. Οι θεραπείες αυτές, αν και έχουν τεκμηριωμένη

αποτελεσματικότητα, συχνά δεν λαμβάνονται σωστά. Πολλοί ημικρανικοί συνθιζούν να καθυστερούν τη λήψη μιας τριπτάνης που τους έχει συστηθεί για τη θεραπεία των κρίσεων, ενώ σε πολλές περιπτώσεις δεν την λαμβάνουν και προτιμούν τη λήψη απλών αναλγητικών, παρά το ότι δεν έχουν ικανοποιητικό αποτέλεσμα [5]. Όσον αφορά τις προληπτικές θεραπείες, τα πράγματα είναι ακόμη πιο δυσώιωνα. Το ποσοστό παραμονής στη θεραπεία που έχει συστηθεί είναι χαμηλό και μπορεί να φτάνει μόνο στο 12%, μετά 12μηνιαία θεραπεία, ενώ ακόμη και οι ασθενείς που παραμένουν στη θεραπεία φαίνεται πως την λαμβάνουν μερικώς, αφού μόνο 35-56% δεν παραλείπει δόσεις

του φαρμάκου [6,7]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ή ο φόβος για ανεπιθύμητες ενέργειες παίζουν βασικό ρόλο στην κακή συμμόρφωση και παραμονή στη θεραπεία, παράλληλα με πρακτικούς λόγους που σχετίζονται με την λήψη από του στόματος θεραπειών, όπως το να ξεχαστεί μια δόση ή η «κούραση» που προκαλεί μια πολύμηνη θεραπεία που απαιτεί καθημερινή λήψη φαρμάκου στους ασθενείς [5-7].

Με αυτά τα δεδομένα, τα τελευταία 15 χρόνια η θεραπεία της ημικρανίας είναι πεδίο ενεργούς και εκτεταμένης έρευνας. Νέες ουσίες και ιατρικές συσκευές δοκιμάζονται εκτενώς με βάση τις εξελίξεις στην ιατρική τεχνολογία, αλλά και τις προόδους στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ημικρανίας και του κρίσιμου ρόλου του πεπτιδίου που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP).

Το CGRP είναι ένα νευροπεπτίδιο που αποτελείται από 37 αμινοξέα και βρίσκεται σε σημεία του νευρικού συστήματος, όπως στο τρίδυμο νεύρο, στους αισθητικούς νευρώνες, στον νωτιαίο πυρήνα του τριδύμου, αλλά και σε άλλα σημεία. Κύρια δράση του θεωρείται η αγγειοδιαστολή που προκαλείται από φλεγμονή. Έχει μελετηθεί εκτεταμένα τα τελευταία 30 χρόνια, με αφετηρία τις δημοσιεύσεις του Lars Edvinsson, από το Πανεπιστήμιο Lund της Σουηδίας [8]. Τα επίπεδα του είναι αυξημένα κατά τη διάρκεια κρίσεων ημικρανίας, ενώ στη χρόνια ημικρανία παραμένουν αυξημένα και μεσοκρτικά, αλλά υποχωρούν μετά από επιτυχημένη θεραπεία [9,10].

Η στόχευση στο CGRP έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη δύο νέων ομάδων εξειδικευμένων για την ημικρανία φαρμάκων. Η πρώτη ομάδα είναι μικρά μόρια, αναστολείς του υποδοχέα του CGRP, που αποκλείουν μόνο τον υποδοχέα CGRP και ονομάζονται «gerants». Η δεύτερη και ίσως σημαντικότερη ομάδα, μια και έχει πολλά μέλη που έφτασαν ή βρίσκονται πιο κοντά στην έγκριση και κυκλοφορία, είναι μονοκλωνικά αντισώματα που συνδέονται είτε στο CGRP, είτε στον υποδοχέα του. Η εισαγωγή τέτοιων φαρμάκων στην κλινική πρακτική αναμένεται να ξεκινήσει μια νέα εποχή στη θεραπεία της ημικρανίας [11,12].

Μικρά μόρια κατά του υποδοχέα του CGRP (gerants)

Οι μελέτες μικρών μορίων-ανταγωνιστών του υποδοχέα του CGRP –η φαρμακολογική κατηγορία των gerants– για τη θεραπεία της κρίσης της ημικρανίας ξεκίνησαν προ 15 περίπου ετών. Η έρευνα στόχευε θεραπείες που δεν θα προκαλούσαν αγγειοσύσπαση, όπως οι τριπτάνες, σε μια προσπάθεια αποφυγής ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τις τριπτάνες και αντενδείξεων που αναμφισβήτητα περιορίζουν τη χρήση τους. Όλα τα δοκιμασμένα gerants έδειξαν θετικά αποτελέσματα σε προκλινικά μοντέλα και κλινικές μελέτες φάσης II και III, χωρίς να προκαλέσουν αγγειοσύσπαση [13].

Το olcegepant ήταν ο πρώτος παράγοντας της ομάδας των gerants που απέδειξε την αποτελεσματικότητά του στην θεραπεία της κρίσης της ημικρανίας [14]. Στην πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη δοκιμή, το olcegepant σε ενδοφλέβια (IV) δόση των 2,5mg οδήγησε σε ανακούφιση από τον πόνο στο 66% των ασθενών στις 2 ώρες μετά τη δόση, σε σύγκριση με το 27% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου ($p=0.001$). Μεταξύ του ποσοστού 25% των ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με το 12,5% για το εικονικό φάρμακο, η συννηθέστερη ήταν η παραισθησία. Δεν αναφέρθηκαν παρενέργειες τύπου τριπτάνων ή από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Παρά αυτά τα πολλά υποσχόμενα στοιχεία, το olcegepant δεν αναπτύχθηκε περαιτέρω, καθώς δεν μπορούσε να μετατραπεί σε μορφή για από στόματος χορήγηση.

Το telcagepant, επίσης γνωστό ως MK0974, μελετήθηκε αρχικά για τη θεραπεία της ημικρανικής κρίσης. Στις πρώτες κλινικές μελέτες έδειξε ανακούφιση από τον πόνο στις 2 ώρες για περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών (68% με 300mg, 48,2% για 400mg και 67,5% για 600mg). Παράλληλα, δείχθηκε παρόμοια αποτελεσματικότητα με τη ριζατριπτάνη 10 mg (69,5%), ενώ το εικονικό φάρμακο είχε αποτέλεσμα στο 46,3% ($p=0.015$) [15]. Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή-τυφλή, μεγάλη μελέτη 1380 ασθενών, το telcagepant 300mg ήταν εξίσου αποτελεσματικό με 5mg ζολμιτριπτάνης στην κρίση της ημικρανίας, αλλά με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες για το telcagepant [16,17]. Σε μετα-ανάλυση των Cui και συνεργατών για την αποτελεσματικότητα του telcagepant έναντι του εικονικού φαρμάκου και των τριπτάνων ζολμιτριπτάνης και ριζατριπτάνης [18], στη θεραπεία της ημικρανικής κρίσης, συμπεριλήφθηκαν στοιχεία από 8 μελέτες. Το τελικό σημείο της πλήρους ελευθερίας από τον πόνο στις 2 ώρες επιτεύχθηκε με περισσότερους χρήστες telcagepant έναντι εικονικού φαρμάκου (odds ratio=2,70, CI 95%= 2,27-3,21, $p\leq 0,001$). Επίσης, δείχθηκε μη κατωτερότητα για το telcagepant έναντι της ζολμιτριπτάνης και της ριζατριπτάνης (odds ratio=0,68, CI 95%= 0,56-0,83, $p\leq 0,001$). Η ανακούφιση από τον πόνο στις 2 ώρες ήταν επίσης ευνοϊκή για το telcagepant σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (odds ratio= 2,48, CI 95%= 2,18-2,81, $p\leq 0,001$, αλλά όχι όταν το telcagepant συγκρίθηκε με τριπτάνες (odds ratio= 0,76, CI 95%= 0,57-1,01, $p= 0,061$) [18].

Με βάση τα παραπάνω στοιχεία και λόγω των καλών αποτελεσμάτων στις μελέτες για την ημικρανική κρίση, αποφασίστηκε από την φαρμακευτική εταιρεία η δοκιμή του telcagepant ως καθημερινή, προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας. Ωστόσο, η δοκιμή τερματίστηκε πρόωρα από την επιτροπή παρακολούθησης της ασφάλειας, λόγω προβλημάτων ηπατοτοξικότητας. Από τους 656 ασθενείς που έλαβαν μία ή περισσότερες δόσεις telcagepant στη μελέτη αυτή, δεκατρείς ασθενείς παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα

αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT), σε επίπεδα τρεις ή και περισσότερες φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο. Σε δύο περιπτώσεις, παρατηρήθηκαν πολύ υψηλές αυξήσεις τρανσαμινασών εντός 2-6 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας [19]. Σε μια μετέπειτα πρόσθετη μελέτη παρακολούθησης που ζητήθηκε από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και έγινε σε γυναίκες ασθενείς με καταμηνία ημικρανία που χρησιμοποίησαν telcagepant για 7 συνεχόμενες ημέρες, παρατηρήθηκαν επίσης περιπτώσεις ηπατικής διαταραχής, και ως εκ τούτου, οι δοκιμές για το telcagepant σε οποιαδήποτε ένδειξη για την ημικρανία διακόπηκαν οριστικά [20].

Το BMS-92771 (rimegepant), μία επίσης από του στόματος χορηγούμενη ουσία, μελετήθηκε ως και σε μια μεγάλη μελέτη φάσης 2 [21]. Σε αυτή τη μελέτη, 885 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις ακόλουθες ομάδες δοσολογίας: BMS-927711 (από 10mg έως 600mg), σουματριπτάνη 100mg (ενεργό μέτρο σύγκρισης) και εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία μίας και μόνο κρίσης ημικρανίας. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η ελευθερία πόνου σε 2 ώρες μετά τη χορήγηση. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς στις ομάδες BMS-927711 75mg (31,4%, $p=0,002$), 150mg (32,9%, $p<0,001$) και 300mg (29,7%, $p=0,002$) και στην ομάδα της σουματριπτάνης (35% $p <0,001$) είχαν ελευθερία πόνου στις 2 ώρες μετά τη δόση έναντι του εικονικού φαρμάκου (15,3%). Για το δευτερεύον τελικό σημείο της πλήρους ελευθερίας από τον πόνο στις δύο ώρες και διατήρησης του αποτελέσματος για 24 ώρες (Sustained Pain Free), οι περισσότερες δόσεις BMS-927711 (25-600mg) ήταν επίσης ανώτερες σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα σχετιζόμενα με τη θεραπεία και κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη μελέτη λόγω ΑΕ. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το BMS-927711 είναι ανώτερο από το εικονικό φάρμακο σε αρκετές δόσεις (75 mg, 150 mg και 300 mg) και έχει εξαιρετικό προφίλ ανοχής.

Σε μια μελέτη ενός άλλου από στόματος χορηγούμενου gepant, του BI44370TA, στο ίδιο ερευνητικό επίπεδο (φάση 2), 341 ασθενείς με ημικρανία έλαβαν θεραπεία με μία από τις 5 επιλογές: 50, 200 ή 400mg BI44370TA, ελετριπτάνη 40mg ή εικονικό φάρμακο [22]. Το κύριο τελικό σημείο, η ελευθερία από τον πόνο στις δύο ώρες, επιτεύχθηκε από σημαντικά περισσότερα άτομα στις ομάδες BI44370TA 400mg (20/73 = 27,4%) και ελετριπτάνης 40mg (24/69 = 34,8%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (6/70 = 8,6%, $p=0,0016$), αλλά όχι από τα άτομα στην ομάδα BI44370TA 200mg (14/65 = 21,5%). Το αποτέλεσμα των 50mg BI44370TA (5/64 = 7,8%) ήταν παρόμοιο με εκείνο του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν χαμηλή σε όλες τις ομάδες που συμμετείχαν. Για το συγκεκριμένο μόριο, δεν έχει προγραμματιστεί ακόμη μελέτη φάσης 3.

Μία πιο πρόσφατη, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή,

ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή για τη χρήση ενός άλλου gepant, του ubrogepant για την θεραπεία της ημικρανικής κρίσης διεξήχθη από τους Voss και συνεργάτες [23]. Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη φάσης 2 (διερεύνησης δόσης) έλαβαν είτε 1, 10, 25, 50 ή 100mg του δραστικού φαρμάκου ή εικονικό φάρμακο. Συνολικά 640 ασθενείς εισήλθαν στη μελέτη, 527 έλαβαν ubrogepant και 113 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Το ubrogepant 100mg ήταν σημαντικά ανώτερο από το εικονικό φάρμακο για ελευθερία πόνου στις δύο ώρες (25,5% έναντι 8,9%). Συνολικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες μεταξύ του ubrogepant και του εικονικού φαρμάκου. Μια κλινική δοκιμή φάσης 3 βρίσκεται σε εξέλιξη (clinicaltrials.gov NCT02828020).

Μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το CGRP ή τον υποδοχέα του

Τα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το CGRP ή τον υποδοχέα του έχουν ορισμένα σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των gepants στην χρήση τους στην ημικρανία, ειδικά όταν γίνεται προληπτική αγωγή, καθώς ο μεταβολισμός τους δεν περιλαμβάνει το ήπαρ. Μια άλλη διαφορά είναι ο πολύ μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής τους σε σύγκριση με τα gepants ή οποιαδήποτε άλλη διαθέσιμη από του στόματος προληπτική θεραπεία για την ημικρανία. Έχουν επίσης ένα μεγάλο μοριακό μέγεθος που δεν τους επιτρέπει να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και καθιστά απαραίτητη μια ενδομυϊκή, υποδόρια ή ενδοφλέβια οδό χορήγησης [24].

Τρία μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP και ένα έναντι του υποδοχέα του CGRP έχουν αναπτυχθεί μέχρι τώρα. Την εποχή που γράφεται το κείμενο αυτό τα δεδομένα φάσης III ή IIb έχουν δημοσιευθεί για το erenumab (AMG 334, Amgen/Novartis [25,26,27], το οποίο έχει εγκριθεί στις ΗΠΑ και έχει λάβει θετική γνωμοδότηση στην ΕΕ για πρόληψη της ημικρανίας και το fremanezumab (TEV48125, Teva) στη χρόνια ημικρανία [27]. Τα δεδομένα φάσης II έχουν δημοσιευθεί για το erenumab [28,29] eptinezumab (ALD 403, Alder) [30], galcanezumab (LY2951742, Eli-Lilly) [31] και fremanezumab [32] (Πίνακας 1). Συνολικά, από τα μέχρι τώρα αποτελέσματα, τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP ή του υποδοχέα του παρουσιάζουν μια καλή αποτελεσματικότητα, χωρίς όμως αυτή να φαίνεται πως θα διαφοροποιείται σημαντικά από αυτήν των υπάρχουσών θεραπειών. Αναμφίβολα, το πλεονέκτημα τους, σύμφωνα με τα ως τώρα στοιχεία θα είναι η ασφάλεια και η ανοχή, τα οποία φαίνεται ότι είναι εξαιρετικά. Όσον αφορά το πιθανό πλεονέκτημα της καλύτερης σε σχέση με τις από του στόματος θεραπείες συμμόρφωσης, αυτό μένει να αποδειχθεί και στην πράξη, καθώς υπό συνθήκες κλινικής μελέτης η συμμόρφωση είναι αναμενόμενα καλή ή και εξαιρετική, αλλά στην κλινική πράξη πολλές

Μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP ή του υποδοχέα του				
	Erenumab (AMG 334, Aimovig)	Fremanezumab (TEV48125)	Eptinezumab (ALD 403)	Galcanezumab (LY2951742)
Εταιρεία	Amgen/Novartis	TEVA	Alder	Elli-Lilly
Τύπος	Ανθρώπινο	Ανθρωποποιημένο	Ανθρωποποιημένο	Ανθρωποποιημένο
Στόχος	Υποδοχέας CGRP	CGRP	CGRP	CGRP
Οδός χορήγησης	SC	SC	IV	SC
Χρόνος ημίσειας ζωής (ημέρες)	21	31	32	28
Συχνότητα χορήγησης	Μία φορά το μήνα	Μία φορά το μήνα ή μία φορά το τρίμηνο	Μία φορά το τρίμηνο	Μία φορά το μήνα
Φάση εξέλιξης	Εγκεκριμένο σε ΗΠΑ για την προφύλαξη της ημικρανίας	Εγκεκριμένο σε ΗΠΑ για την προφύλαξη της ημικρανίας	Αναμένεται δημοσίευση φάσης III σε ημικρανία	Εγκεκριμένο σε ΗΠΑ για την προφύλαξη της ημικρανίας

φορές αυτό μπορεί να διαφοροποιηθεί, όπως έχουν δείξει στοιχεία για την άλληλη προφυλακτική ενέσιμη θεραπεία, τη βοτουλινική τοξίνη [2].

Erenumab

Το erenumab, το μοναδικό μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τον υποδοχέα του CGRP και όχι στο ίδιο το μόριο, έχει μελετηθεί για την προφύλαξη της επεισοδιακής και της χρόνιας ημικρανίας. Τον Μάιο του 2018 η χρήση του Erenumab με την εμπορική ονομασία Aimovig εγκρίθηκε στις ΗΠΑ για την προφύλαξη επεισοδιακής και χρόνιας ημικρανίας, ενώ τον Ιούνιο του 2018 δόθηκε θετική γνωμοδότηση από την αρμόδια επιτροπή του ευρωπαϊκού οργανισμού φαρμάκων. Το erenumab είναι ένα IgG αντίσωμα που δεσμεύεται επιλεκτικά στον υποδοχέα του CGRP. Όπως υποδηλώνει το όνομά του, είναι πλήρως ανθρώπινο σε αντίθεση με τα άλλα τρία προληπτικά μονοκλωνικά αντισώματα που δοκιμάζονται στην ημικρανία, τα οποία είναι ανθρωποποιημένα. Ο στόχος του erenumab είναι ένας συζευγμένος με G πρωτεΐνη υποδοχέας που αποτελείται από δύο υπο-μονάδες. Η μία υπομονάδα είναι υποδοχέας τύπου υποδοχέα της καλσιτονίνης (calcitonin receptor-like receptor – CRLR) και ο άλλος είναι η receptor activity modifying protein 1 subunit (RAMP1). Το erenumab έχει χρόνο ημιζωής 21 ημερών, και έτσι η χορήγηση μία φορά το μήνα είναι επαρκής [28,29].

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του erenumab για την πρόληψη της ημικρανίας μελετήθηκε αρχικά σε πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 2 [28]. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή των ημερών με ημικρανία ανά μήνα από την αρχική τιμή στις τελευταίες 4 εβδομάδες της διπλά τυφλής φάσης θεραπείας των 12 εβδομάδων. Στη μελέτη εισήχθησαν 483 ασθενείς με ημικρανία, με 4-14 ημέρες ημικρανίας το μήνα, ηλικίας 18-60 ετών, από 59 κέντρα στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη. Οι ασθενείς που έλαβαν erenumab 70mg είχαν μέση μείωση κατά 3,4 ημέρες ανά μήνα μετά από 3 μήνες σε σύγκριση με 2,3 ημέρες σε εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p=0,021$). Ανεπιθύμητα συμβάντα εμφανίστηκαν στο 54% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε ακριβώς ίδιο ποσοστό όσων έλαβαν erenumab.

Τα δεδομένα μιας από τις δύο μεγάλες μελέτες φάσης 3 του erenumab σε επεισοδιακή ημικρανία δημοσιεύθηκαν σχετικά πρόσφατα [25]. Σε αυτή τη μελέτη (μελέτη STRIVE), οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηνιαία με υποδόρια ένεση είτε erenumab, σε δόση 70mg ή 140mg ή εικονικό φάρμακο για 6 μήνες. Περίπου το ένα τρίτο των συμμετεχόντων κατανεμήθηκε σε κάθε ομάδα. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η αλλαγή από την αρχική τιμή στους μήνες 4 έως 6 στον μέσο αριθμό ημερών ημικρανίας ανά μήνα. Κατά τη διάρκεια αρχικής περιόδου παρατήρησης, ο μηνιαίος αριθμός ημερών ημικρανίας το μήνα ήταν 8,3 για ολόκληρη την ομάδα της μελέτης. Αυτός ο αριθμός μειώθηκε κατά 3,2 ημέρες στην ομάδα των 70mg erenumab και κατά 3,7 στην ομάδα των 140mg erenumab, σε σύγκριση με 1,8 ημέρες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p\leq 0,001$ για κάθε δόση έναντι εικονικού φαρμάκου). Ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία, (οριζόμενο ως 50% ή μεγαλύτερη μείωση του μέσου αριθμού ημερών ημικρανίας ανά μήνα), ήταν 43,3% των ασθενών στην ομάδα των 70mg erenumab και 50,0% των ασθενών στην ομάδα των 140 mg erenumab, σε σύγκριση με το 26,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,001$ για κάθε δόση, έναντι του εικονικού φαρμάκου). Ο αριθμός ημερών χρήσης οξείας φαρμακευτικής αγωγής για ημικρανία μειώθηκε κατά 1,1 ημέρες στην ομάδα των 70 mg erenumab και κατά 1,6 ημέρες στην ομάδα των 140 mg erenumab, σε σύγκριση με 0,2 ημέρες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p\leq 0,001$ για κάθε

δόση, έναντι του εικονικού φαρμάκου). Είναι σημαντικό ότι το ποσοστό εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιο μεταξύ των ομάδων ενεργού και εικονικού φαρμάκου. Δεδομένων των αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης, η τόσο η δόση των 70mg, όσο και η δόση των 140 mg έχουν εγκριθεί στις ΗΠΑ.

Η δεύτερη μεγάλη, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του erenumab στην πρόληψη της ημικρανίας (μελέτη ARISE) δημοσιεύτηκε πρόσφατα [26]. Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν και ερευνητικά κέντρα στην Ελλάδα. Το κύριο κριτήριο έκβασης ήταν η μεταβολή της μέσης συχνότητας της ημικρανίας ανάμεσα στην αρχική περίοδο παρατήρησης και τον μήνα 3 (τρίμηνη-μόνο- μελέτη). Εισήχθησαν ασθενείς επεισοδιακή ημικρανία, με ή χωρίς αύρα. Το erenumab χορηγήθηκε 70mg υποδόρια μία φορά το μήνα (ή εικονικό φάρμακο) για τις πρώτες 12 εβδομάδες και ακολούθησε ανοικτή φάση για 28 εβδομάδες με επίσης μηνιαία χορήγηση. Οι ασθενείς που έλαβαν erenumab παρουσίασαν μείωση κατά 2,9 ημέρες στις μηνιαία συχνότητα ημικρανίας, σε σύγκριση με -1,8 ημέρες για το εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$). Μείωση $\geq 50\%$ στη μηνιαία συχνότητα ημικρανίας πέτυχε το 39,7% που έλαβε erenumab και το 29,5% που έλαβε εικονικό φάρμακο (Odds Ratio 1.59, CI: 1,12-2,27, $p=0.010$).

Όσον αφορά τη χρήση του erenumab σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία, τα αποτελέσματα μιας μάλλον μεγάλης μελέτης φάσης 2β δημοσιεύθηκαν το 2017 [27]. Σε αυτή τη διπλή-τυφλή, τρίμηνη μελέτη σε 667 ασθενείς με χρόνια ημικρανία (περισσότερες από 15 ημέρες κεφαλαλγίας το μήνα, εκ των οποίων 8 ή περισσότερες ήταν ημέρες ημικρανίας) τυχαίοποιήθηκαν σε erenumab 70mg, erenumab 140mg ή εικονικό φάρμακο χορηγούμενα υποδορίως κάθε 4 εβδομάδες. Και οι δύο δόσεις erenumab μείωσαν τις μηνιαίες ημέρες ημικρανίας κατά 6,6, ενώ η χρήση εικονικού φαρμάκου είχε σαν αποτέλεσμα μείωση των ημερών κεφαλαλγίας κατά 4,2 ($p \leq 0.0001$). Τα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν εξίσου συχνά και στις 3 ομάδες της μελέτης, ενώ δεν εντοπίστηκαν κλινικά σημαντικές ανωμαλίες σε ζωτικά σημεία, εργαστηριακά αποτελέσματα ή ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα.

Eptinezumab

Το Eptinezumab (ALD 403), ένα ανθρωποποιημένο αντίσωμα IgG1 που δεσμεύεται άμεσα με τις μορφές άλφα και βήτα του ανθρώπινου CGRP [24], μελετάται στην πρόληψη τόσο της επεισοδιακής, όσο και της χρόνιας ημικρανίας. Είναι το μόνο από τα 4 αντισώματα που μελετώνται για την ημικρανία που χορηγείται ενδοφλεβίως. Σε δόση 1000 mg, έχει χρόνο ημιζωής 31 ημερών.

Μια τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο proof of concept μελέτη κατέγραψε

την ασφάλεια, την ανοχή και την αποτελεσματικότητα του eptinezumab σε ασθενείς με μέσης ως υψηλής συχνότητας επεισοδιακή ημικρανία (5-14 ημέρες ημικρανίας ανά 28 ημέρες) [30]. Μεταξύ 163 ασθενών, 81 έλαβαν μία και μόνη δόση (1000 mg) eptinezumab και οι λοιποί έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στις 5-8 εβδομάδες, υπήρξε μια μέση μείωση των ημερών ημικρανίας κατά 5,6 στην ομάδα του eptinezumab και 4,6 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με την αρχική τιμή ($p=0,0306$). Δεν υπήρξαν προβλήματα ασφάλειας, καθώς όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κρίθηκαν ότι δεν σχετίζονται με το φάρμακο μελέτης. Σε μια Post-hoc ανάλυση, το 24% και το 28% των ασθενών πέτυχαν ποσοστό ανταπόκρισης 75% και 50% αντίστοιχα, ενώ αξιοσημείωτο είναι πως 16% των ασθενών είχε 100% ύφεση, δηλαδή πλήρη καταστολή των κρίσεων ημικρανίας.

Τα αποτελέσματα των μελετών φάσης 3 δεν έχουν δημοσιευθεί πλήρως, αλλά τον Ιανουάριο του 2018, η Alder BioPharmaceuticals ανακοίνωσε ότι στην πρώτη από αυτές, σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία, το eptinezumab πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο έναντι του εικονικού φαρμάκου ($p \leq 0,0001$) και για τις δύο δόσεις που εξετάστηκαν μετά από μία έγχυση [43]. Πιο συγκεκριμένα, το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η μείωση της συχνότητας της ημικρανίας κατά 75%, κάτι που πέτυχε το 33% των ασθενών, ενώ περίπου 25% των ασθενών που έλαβαν eptinezumab δεν είχαν καμία κρίση ημικρανίας καθόλη τη διάρκεια της εξάμηνης μελέτης (με δύο χορηγήσεις eptinezumab, αρχικά και στη συνέχεια, στον μήνα 3) [34].

Galcanezumab

Το galcanezumab (LY2951742), ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται επιλεκτικά με το CGRP, μελετάται στην επεισοδιακή και χρόνια ημικρανία, αλλά και στην επεισοδιακή και χρόνια αθροιστική κεφαλαλγία. Χορηγείται ως μηνιαία υποδόρια ένεση και έχει χρόνο ημιζωής 28 ημερών [24,31]. Σε μια τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή αξιολόγησης δόσεων [35], 410 ασθενείς ηλικίας 18-65 ετών με 4-14 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα τυχαίοποιήθηκαν είτε σε μηνιαίες υποδόριες ενέσεις galcanezumab (5, 50, 120 ή 300mg) ή εικονικό φάρμακο για περίοδο θεραπείας 3 μηνών. Το galcanezumab 120mg μείωσε σημαντικά τις ημέρες ημικρανίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-4,8 ημέρες έναντι -3,7 ημέρες). Τα ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν από το 5% ή περισσότερο των ασθενών σε τουλάχιστον 1 ομάδα δόσης galcanezumab και συχνότερα από το εικονικό φάρμακο περιλάμβαναν πόνο στην περιοχή της ένεσης, ρινοφαρυγγίτιδα, δυσμηνόρροια και ναυτία. Δεν δημιουργήθηκαν ανησυχίες για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες Σε μια πιο πρόσφατη, ξεχωριστή δημοσίευση [36], δημοσιεύθηκαν λεπτομερώς τα αποτελέσματα της ασφάλειας της προαναφερθείσας

μελέτης. Ανεπιθύμητα συμβάντα που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας με το galcanezumab ήταν κοιλιακός πόνος, διαταραχή της όρασης και κάταγμα άνω άκρου, καθένα από τα οποία αναφέρθηκε από έναν ασθενή και κρίθηκε ότι δεν σχετίζεται με τη θεραπεία. Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (galcanezumab 10%, εικονικό φάρμακο 8,8%) και ρινοφαρυγγίτιδα (galcanezumab 7%, εικονικό φάρμακο 2,2%) εμφανίστηκαν συχνότερα με τη θεραπεία με galcanezumab. Η συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων κατά του galcanezumab (4.6% των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας) δεν φαίνεται να έχει σημαντικές επιπτώσεις στην ασφάλεια, τη φαρμακοκινητική του galcanezumab ή την ικανότητά του να δεσμεύεται με τον στόχο.

Οι μελέτες φάσης 3 για την αξιολόγηση του galcanezumab στην επεισοδιακή και χρόνια αθροιστική κεφαλαλγία βρίσκονται σε εξέλιξη (Clinical-trial.gov NCT02397473 και NCT02438826). Παρά τις αρχικές εκτιμήσεις για ολοκλήρωση στο πρώτο τρίμηνο του 2018, φαίνεται πως υπάρχει σημαντική καθυστέρηση, καθώς η εισαγωγή των συμμετεχόντων δεν έχει ακόμη ολοκληρωθεί. Ωστόσο, έχει ανακοινωθεί πως οι μελέτες στη χρόνια ημικρανία διακόπηκαν, λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας.

Fremanezumab

Το fremanezumab (TEV48125) μελετάται στην επεισοδιακή και χρόνια ημικρανία, αλλά και στην αθροιστική κεφαλαλγία. Είναι ένα ανθρωποποιημένο IgG2a μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται άμεσα στο CGRP και χορηγείται ως υποδόρια ένεση κάθε έναν ή τρεις μήνες, κάτι που επιτρέπει ο μακρός χρόνος ημίσειας ζωής, που κυμαίνεται μεταξύ 39 και 47 ημερών [24]. Σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 297 ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία ηλικίας 18-65 ετών, με 8-14 ημέρες κεφαλαλγίας το μήνα [32], 95 από αυτούς έλαβαν δόση 225mg fremanezumab, 96 έλαβαν τη δόση των 675mg και 104 εικονικό φάρμακο. Η μείωση του αριθμού των ημερών ημικρανίας μετά από 12 εβδομάδες ήταν 6,09 ημέρες με τη δόση των 675mg και 6,27 ημέρες με τη δόση των 225mg, σε σύγκριση με 3,46 ημέρες με εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$). Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 59% των ασθενών που έλαβαν 675mg, στο 46% των ασθενών που έλαβαν 225mg και στο 56% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

Το fremanezumab έχει δημοσιευμένα στοιχεία στη χρόνια ημικρανία [37]. Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφή, διπλή-ανδρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 2b εισήχθησαν 264 ενήλικες με χρόνια ημικρανία. Μία ομάδα ασθενών έλαβε fremanezumab κάθε 28 μέρες για τρεις μήνες. Οι δόσεις ήταν 675mg στον πρώτο και 225mg σε κάθε άλλο θεραπευτικό κύκλο. Μια άλλη ομάδα έλαβε 900mg και στους τρεις κύκλους θεραπείας και

μία τρίτη ομάδα έλαβε εικονικό φάρμακο. Το κύριο μέτρο αποτελεσματικότητας έδειξε περίπου 68, 60 και 37 λιγότερες συνολικές ώρες κεφαλαλγίας από την αρχική τιμή κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 9-12, δηλαδή κατά τον τρίτο κύκλο θεραπείας στην ομάδα 900mg, 675/225mg και εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. Η ασφάλεια και η ανοχή αξιολογήθηκαν επίσης ως πρωταρχικό τελικό σημείο της μελέτης. Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 47% των ασθενών στην ομάδα των 900mg, στο 53% στην ομάδα των 675/225mg και στο 40% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Σε μια μεγάλη μελέτη φάσης 3 που δημοσιεύτηκε πρόσφατα [27], 1130 ασθενείς με χρόνια ημικρανία τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ανά 3 μήνες fremanezumab (μία εφάπαξ δόση 675 mg στην αρχική χορήγηση και εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 4 και 8), μηνιαίως fremanezumab (675mg κατά την έναρξη και 225mg τις εβδομάδες 4 και 8) ή εικονικό φάρμακο – όλες ως υποδόριες ενέσεις. Στις 12 εβδομάδες, η μέση μείωση του αριθμού των ημερών ημικρανίας το μήνα ήταν $4,3 \pm 0,3$ με την τριμηνιαία χορήγηση fremanezumab, $4,6 \pm 0,3$ με τη μηνιαία χορήγηση fremanezumab και $2,5 \pm 0,3$ με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$ για τις συγκρίσεις και των δύο σχημάτων ενεργού φαρμάκου με το εικονικό φάρμακο). Το ποσοστό των ασθενών απόκριση 50% (μείωση κατά τουλάχιστον 50% του μέσου αριθμού ημερών κεφαλαλγίας ανά μήνα) ήταν 38% στην ομάδα της ανά τρίμηνο χορήγησης fremanezumab, 41% στη ομάδα μηνιαίας χορήγησης fremanezumab και 18% την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p \leq 0,001$ για τις δύο ομάδες, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο). Ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν σε 5 ασθενείς σε κάθε ομάδα fremanezumab (1%) και σε 3 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($\leq 1\%$). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση του fremanezumab ως προληπτική θεραπεία για τη χρόνια ημικρανία κατέληξε σε χαμηλότερη συχνότητα κεφαλαλγίας από το εικονικό φάρμακο, αλλά η μακροπρόθεσμη ανθεκτικότητα και ασφάλεια του fremanezumab απαιτεί περαιτέρω μελέτη. Φαίνεται πως υπάρχει σημαντική καθυστέρηση, ενώ έχει ανακοινωθεί πως οι μελέτες στη χρόνια ημικρανία διακόπηκαν, λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας (Clinicaltrial.gov NCT02945046 και NCT02964338).

Συμπεράσματα

Με βάση την καλύτερη κατανόηση στην παθοφυσιολογία της ημικρανίας και της αθροιστικής κεφαλαλγίας, αλλά και την πρόοδο της ιατρικής τεχνολογίας, μια σειρά από νέα φάρμακα, που στοχεύουν το CGRP, κομβικό νευρομεταβιβαστή στις κεφαλαλγίες, δοκιμάζονται. Τα επόμενα χρόνια, η θεραπεία των κεφαλαλγιών αναμένεται να μεταβληθεί σημαντικά, καθώς μπαίνουμε σε αυτή τη νέα, συναρπαστική εποχή. Ωστόσο, βάση των υπάρχοντων στοιχείων και παρά το

πλεονεκτήματα τους, τα νέα αυτά μόρια δεν αναμένεται να μπορούν να καλύψουν πλήρως την ανάγκη των ημικρανικών ασθενών για θεραπεία των κρίσεων ή για προληπτική θεραπεία. Νέες μελέτες που στοχεύουν σε άλλα σημεία του μονοπατιού της ημικρανίας, πέρα από το CGRP, αναμένονται με ενδιαφέρον.

Δήλωση συμφερόντων

Μ. Βικελής: Αμοιβές ερευνητή, ή/και για συμβουλευτικές υπηρεσίες ή/και συμμετοχή σε συνέδρια από Amgen, Allergan, Brain Therapeutics, Novartis, Reckitt Beckinser.

A Rapoport is on the speakers' bureau for Amgen, Depomed, Promius division of Doctor Reddy's and TEVA. He is a consultant for Amgen, Autonomic Technologies, Depomed, Promius, Impax, Teva and Zosano.

Το άρθρο γράφτηκε σε αγγλική γλώσσα από τους δύο συγγραφείς, με σκοπό τη δημοσίευση στη «Νευρολογία». Η μετάφραση του στα ελληνικά έγινε από τον πρώτο συγγραφέα, για διευκόλυνση των Ελλήνων αναγνωστών.

References

- Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 2015; 55(52):103-122.
- Vikelis M, Argyriou, AA, Dermitzakis EV, Spingos, KC, Mitsikostas DD. Onabotulinumtoxin-A treatment in Greek patients with chronic migraine. *Journal of Headache and Pain* 2016 Dec;17(1):84.
- Bigal ME, Krymchantowski AV, Lipton RB. Barriers to satisfactory migraine outcomes. What have we learned, where do we stand? *Headache*. 2009;49(7):1028-1041.
- Vikelis M, Dermitzakis EV, Spingos, KC, Vlachos GS, Vasiliadis GG, Kararizou E. Clinical experience with transcutaneous supraorbital nerve stimulation in patients with refractory migraine or who are intolerant to topiramate: a single arm prospective exploratory clinical study. *BMC Neurol*. 2017 May 18;17(1):97.
- Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A, Peterson J, Coyle D, Skidmore B, Gomes T, Clifford T, Wells G (2015) Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Headache* 55(Suppl 4):221-235.
- Hepp, Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015;35(6):477-88.
- Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: a retrospective claims analysis. *Cephalalgia* 2017 37(5):470-485.
- Edvinsson L, Chan KY, Eftekhari S, Nilsson E, de Vries R, Saveland H, Dirven CM, Danser AH. Effect of the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist telcagepant in human cranial arteries. *Cephalalgia* 2010 30(10):1233-40.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990 28:183-187.
- Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, van der Geest RJ, Koning P, Larsson HB, Olesen J, Ashina M. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol* 2011 69:635-645.
- Maasumi K, Tepper SJ, Rapoport AM. New treatments for headache. *Neurol Sci* 2017; 38 (Suppl 1):S145-S156.
- Vikelis M, Spingos KC, Rapoport AM. A new era in headache treatment. *Neurological Sciences* (2018) 39 (Suppl 1):S47-S58.
- Yao G, Yu T, Han X, Mao X, Li B. Therapeutic effects and safety of olcegepant and telcagepant for migraine: a meta-analysis. *Neural Regen Res* 2013 8:938-947.
- 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 350:1104-1110.
- Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, Lines CR, Rapoport AM. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008 70:1304-1312.
- Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Lei-bensperger 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 372:2115-2123.
- Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, Lucas S, Kost J, Fan X, Fei K, Assaid C, Lines C, Ho TW. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology* 2009 73:970-977.
- Cui XP, Ye JX, Lin H, Mu JS, Lin M. Efficacy, safety, and tolerability of telcagepant in the treatment of acute migraine: a meta-analysis. *Pain Pract* 2015 15:124-131.
- 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 83:958-966.
20. Ho TW, Ho AP, Ge YJ, Assaid C, Gottwald R, MacGregor EA, Mannix LK, van Oosterhout WP, Koppenhaver J, Lines C, Ferrari MD, Michelson D. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for prevention of headache in women with perimenstrual migraine. *Cephalalgia* 2016 36:148-161.
 21. 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 34:114-125.
 22. Diener HC, Barbanti P, Dahlof C, Reuter U, Habbeck 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 31:573-584.
 23. 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 36:887-898.
 24. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2008 84:548-558
 25. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med* 2017 377(22):2123-2132.
 26. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, Palmer K, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018 Jan 1:333102418759786. doi: 10.1177/0333102418759786. [Epub ahead of print]
 27. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, 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(22):2113-2122.
 28. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, Saper J, Cady R, Chon Y, Dietrich J, Lenz R. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016 15:382-390.
 29. Shi L, Lehto SG, Zhu DX, Sun H, Zhang J, Smith BP, Immke DC, Wild KD, Xu C. Pharmacologic characterization of AMG 334, a potent and selective human monoclonal antibody against the calcitonin gene-related peptide receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2016 356:223-231.
 30. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, Wilks K, Kudrow D, Kroll R, Kohrman B, Bargar R, Hirman J, Smith J. 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 13:1100-1107.
 31. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2014 13:885-892.
 32. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, Loupe PS, Burstein R, Newman LC, Lipton RB. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015 14:1081-1090.
 33. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D, Lenz R. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017 16(6):425-434.
 34. <http://investor.alderbio.com/news-releases/news-release-details/alder-biopharmaceuticals-announces-positive-eptinezumab-phase-3>. Last accessed online on 15/3/2018.
 35. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martinez J, Camporeale A, Johnson KW, Shan Q, Carter J, Schacht A, Goadsby PJ, Dodick DW. Effect of Different Doses of Galcanezumab vs Placebo for Episodic Migraine Prevention: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2017 Dec 18. [Epub ahead of print].
 36. Oakes TMM, Skljarevski V, Zhang Q, Kielbasa W, Hodsdon ME, Detke HC, Camporeale A, Saper JR. Safety of galcanezumab in patients with episodic migraine: A randomized placebo-controlled dose-ranging Phase 2b study. *Cephalalgia* 2018 1:333102417747230.
 37. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener HC, Burstein R, Loupe PS, Ma Y, Yang R, Silberstein SD (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*. 14:1091-1100.