



# Giornale delle Cefalee

PERIODICO  
SCIENTIFICO  
E DI INFORMAZIONE  
DELLA SOCIETÀ  
ITALIANA  
PER LO STUDIO  
DELLE CEFALIE

Anno XV • N. 4 • Dicembre 2019

## SOMMARIO

**1** EDITORIALE  
Silvia Benemei

**2** Linee guida per il trattamento  
sintomatico dell'emicrania  
in bambini e adolescenti.  
Michela Ada Noris Ferilli

**3** Linee guida per il trattamento  
preventivo dell'emicrania in bambini  
e adolescenti.  
Irene Toldo, Pier Antonio Battistella

**5** Novità dai Congressi  
Carlo Lisotto

## EDITORIALE

### Canto di Natale per il CGRP – A CGRP Christmas Carol

Silvia Benemei

SOD Centro Cefalee e Farmacologia Clinica, AOU Careggi, Firenze

Nel corso dell'anno che si avvia a conclusione è stata posta per la comunità clinica italiana una pietra miliare nella cura dei pazienti emicranici: il 19 settembre 2019 l'Agenzia Italiana per il Farmaco ha ufficialmente rilasciato il primo riassunto caratteristiche del prodotto per un farmaco che ha come bersaglio terapeutico il Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP). Cosa penserebbe Sir Charles Dickens, noto cefalalgico (*The Dickensian; Bleak Health: Charles Dickens's Medical History Revisited, 2018*), se - considerato il periodo dell'anno in cui ci troviamo - rivisitassimo il Suo celeberrimo *A Christmas Carol* (1843) in onore dell'ormai altrettanto celebre (quantomeno tra cefalalgologi e cefalalgici) CGRP? L'interrogativo, per ovvi motivi, non potrà essere risolto dall'entusiasta endorsement dello scrittore vittoriano, che d'altra parte però non potrà neanche scoraggiare l'impresa, magari anche solo ironicamente commentando "accidents will occur in the best regulated families" (*David Copperfield, 1849*).

#### LO SPIRITO DEL CGRP PASSATO LA SCOPERTA DEL CGRP

Agli albori degli anni '80 del secolo scorso, un gruppo di ricercatori nell'intento di caratterizzare l'espressione proteica di cellule isolate da tumori tiroidei, isola un prodotto peptidico di lunghezza inattesa, la cui espressione è correlata a quella del gene della calcitonina. Da qui immediatamente il battesimo del peptide, Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP). In seguito a ulteriori studi, fu evidenziato che il peptide identificato era ottenuto per splicing alternativo, tessuto specifico, dell'RNA messaggero prodotto a partire dal gene della calcitonina (CALCA). L'espressione del peptide è, infatti, pressoché nulla nelle cellule C della tiroide, ma particolarmente rilevante in altri tessuti, primi fra tutti i neuroni sensitivi primari che, a livello del distretto trigeminale, svolgono un ruolo di primi attori nella patogenesi dell'emicrania, come si scoprirà negli anni seguenti.

Il CGRP è un neuropeptide, presente nell'uomo in due isoforme alfa e beta, identiche per circa il 92%. Oggi è noto che esistono due diversi geni deputati alla produzione delle due isoforme. Il gene per il CGRP-alfa è il già citato CALCA, mentre il gene per il CGRP-beta (CALCB) genera il solo CGRP. L'isoforma alfa è quella più studiata,

è costituita da 37 aminoacidi ed è primariamente espressa dalle fibre sensitive classicamente identificate come C (*thin*, prive di mielina, a bassa velocità di conduzione), e da diverse strutture del sistema nervoso centrale, nonché da tessuti non neuronali. Nei neuroni sensitivi primari il CGRP si trova conservato all'interno di vescicole da cui viene rilasciato con un classico meccanismo di esocitosi  $Ca^{2+}$ -dipendente. Il rilascio del CGRP viene modulato, tra l'altro, da recettori presinaptici quali i recettori per la serotonina (5 idrossitriptamina, 5HT) che sono anche bersaglio dei farmaci antiemicranici triptani (5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub>) e di lasmiditan (5-HT<sub>1F</sub>). Dopo il suo rilascio il CGRP è catabolizzato da metalloproteinasi, con la possibilità di ritardo del processo catabolico grazie alla amidazione del terminale carbossilico, con conseguente incremento dell'emivita (stimata ordinariamente intorno ai 7 minuti nella fase rapida di decadimento delle concentrazioni plasmatiche dopo infusione nell'uomo), tanto da consentirne una maggiore biodisponibilità.

La famiglia di peptidi cui appartiene il CGRP, nonché il complesso sistema recettoriale che ne è bersaglio, sono altamente conservati nei mammiferi ed in generale nei vertebrati, ma hanno stretti corrispettivi anche negli invertebrati, lasciando supporre una comune derivazione ancestrale e la rilevanza filogenetica del sistema *in toto*. L'elevato grado di conservazione e l'ampia diffusione dell'espressione del CGRP nel sistema nervoso ne suggeriscono la rilevanza fisiologica e le diverse funzioni (molte ancora ignote) svolte nell'organismo dei mammiferi, ivi compreso quello umano. Il primo effetto attribuito al CGRP è stato la stimolazione dell'*outflow* noradrenergico a livello cerebrale, ma il ruolo successivamente identificato come principale è stata la vasodilatazione, per cui tuttora il CGRP è annoverato tra gli agenti farmacologici più potenti. Negli ultimi anni l'attenzione si è invece concentrata sul coinvolgimento del CGRP nella trasmissione e nella modulazione del dolore, processi nei quali il neuropeptide agirebbe sia a livello del sistema nervoso centrale che periferico.

I NOSTRI  
MIGLIORI AUGURI  
DI BUONE FESTE

Il Presidente



## LO SPIRITO DEL CGRP PRESENTE – COME AGISCE IL CGRP ED IL SUO RUOLO NELL'EMICRANIA

Il CGRP produce i suoi effetti interagendo con un complesso recettoriale, composto da un recettore accoppiato a proteine G calcitonin-like receptor (CALCRL), la proteina a singolo dominio transmembrana receptor activity-modifying protein 1 (RAMP1) che modula la funzionalità del recettore, e due subunità citoplasmatiche receptor-coupling protein (RCP) e una proteina G, isoforma GS alfa. Tutte le entità citate devono essere presenti perché il recettore sia funzionale ed in grado di trasdurre il segnale in maniera ottimale. L'attivazione del recettore provoca, per tramite della adenilciclasi, l'attivazione delle cascate di segnale AMP-ciclico dipendenti con successiva attivazione della protein chinasi A e la conseguente fosforilazione di numerosi bersagli intracellulari che conducono ad effetti propri del tipo di cellula coinvolto. Nel caso del distretto vascolare, l'attivazione del recettore per il CGRP conduce alla decontrazione delle cellule muscolari lisce e quindi alla vasodilatazione. Ai fini della comprensione dei meccanismi che vedono coinvolto il CGRP, rileva che il sistema recettoriale appena descritto possa andare incontro a fenomeni di desensibilizzazione avviati dalla stimolazione da parte dell'agonista e mediati dalla internalizzazione del recettore, e che lo stesso CGRP – seppur con affinità diversa – sia in grado di interagire con altri recettori, quali ad esempio il recettore AMY1 per il neuropeptide amilina che appartiene alla stessa famiglia del CGRP, tale che gli effetti complessivi della sua azione potrebbero non essere mediati esclusivamente dal suo recettore specifico.

Come detto sopra, il CGRP è espresso primariamente dai neuroni sensitivi primari ed in particolare da una sottopopolazione, ben rappresentata anche a livello trigeminale che è la sede di maggior interesse per l'emicrania, che insieme al CGRP esprime altri peptidi (es. sostanza P) o particolari recettori (canali transient receptor potential, TRP, quali ad esempio il TRP Vanilloid 1 recettore per la capsaicina, principio pungente del peperoncino o TRP Ankyrin 1 recettore per allile isotiocianato, principio pungente del wasabi, la cui stimolazione produce rilascio di CGRP). L'espressione del CGRP è stata dimostrata in neuroni con fibre di tipo C a livello non solo delle fibre nervose trigeminali, sia periferiche che centrali, ma anche nei gangli (circa il 50% dei neuroni lo esprime); in entrambi i distretti non è stato possibile co-localizzare il CGRP con il suo recettore, che invece è espresso da altre popolazioni neuronali (neuroni A-delta) e da popolazioni gliali (cellule satellite nei gangli e cellule di Schwann nelle fibre nervose). La struttura funzionale che nel corso dell'ultimo trentennio è stata designata come fondamentale per la produzione del dolore emicranico (non la genesi dell'attacco emicranico) è il sistema trigemino-vascolare, in cui le cellule neuronali e gliali, oltre a mediare la nocicezione, si trovano funzionalmente in contatto con strutture vascolari (cerebrali e meningee) che esprimono il recettore per il CGRP e quindi sono bersaglio

delle sue azioni. Una caratteristica funzionale dei neuroni sensitivi primari peptidergici è la loro abilità a mediare due risposte: 1) la classica risposta neuronale prodromica, nocicettiva, con la conduzione dello stimolo nervoso dalla periferia (tessuti periferici che percepiscono lo stimolo) al centro (vie e centri del dolore nel sistema nervoso centrale) e 2) una risposta infiammatoria antidromica (dal neurone al tessuto periferico), effettrice, con rilascio a livello delle terminazioni nervose da parte dello stesso neurone che ha percepito lo stimolo di neuropeptidi, ivi compreso il CGRP. Come accennato sopra, il CGRP ed il suo recettore sono riccamente espressi in molteplici siti del sistema nervoso centrale coinvolti nella processazione e nella modulazione del dolore che però essendo protetti dalla barriera emato-encefalica difficilmente possono essere raggiunti da farmaci di grosse dimensioni, quali gli anticorpi monoclonali. Attualmente, grazie alle recenti evidenze sperimentali raccolte per la disponibilità dei nuovi farmaci diretti contro il CGRP o il suo recettore, strutture del sistema nervoso periferico (leggi, al di fuori della barriera emato-encefalica) quali i gangli trigeminali, in cui il segnale nocicettivo si trasmette tra diverse popolazioni neuronali con la verosimile modulazione da parte di cellule gliali attraverso il *signaling* CGRPergico, sembrano avere un ruolo di primo piano nella produzione e nel mantenimento della fase dolorosa dell'attacco emicranico.

## LO SPIRITO DEL CGRP FUTURO – IL CGRP TRA OPPORTUNITÀ E SCENARI NELLA CURA DELL'EMICRANIA E DI ALTRE CEFALIE

Nel corso degli anni, a partire dalla sua scoperta e dalla progressiva conoscenza della sua espressione nell'organismo di mammiferi, il ruolo attribuito al CGRP nel sistema trigemino-vascolare è cresciuto in maniera esponenziale. Ai dati di espressione e localizzazione collezionati inizialmente, si sono aggiunti dati funzionali dapprima negli animali, primariamente roditori e gatti, e poi nell'uomo. In prima battuta sono state raccolte molte evidenze, per quanto non sempre confermate o replicate solo parzialmente, sull'aumento delle concentrazioni plasmatiche di CGRP nel sangue venoso di pazienti emicranici, in corso di attacco o in fase interictale, rispetto a soggetti di controllo. Poi sono stati raccolti dati circa l'abilità del CGRP, quando infuso per via endovenosa, di indurre attacchi emicranici in pazienti affetti da emicrania, con o senza aura. La messa a punto di questo modello sperimentale per l'induzione di attacchi emicranici negli esseri umani ha consentito da una parte di indagare in maniera accurata, anche grazie all'avvento di tecniche di *imaging* ben più raffinate e meno invasive di quelle disponibili anche solo 20 anni fa, il coinvolgimento dei distretti vascolare e neuronale nel dolore emicranico e dall'altra di supportare lo sviluppo di farmaci rivolti al sistema CGRPergico (CGRP o recettore per il CGRP) per la prevenzione ed il trattamento del dolore emicranico.

Nel 2004, il gruppo danese coordinato dal Prof. Jes Olesen ha pubblicato i risultati della sperimentazione *proof of concept* per il trattamento acuto del dolore emicranico con un farmaco antagonista del recettore del CGRP, olcegepant (*Olesen CGRP antagonist*), il capostipite della classe farmacologica dei gepanti. Negli anni immediatamente successivi, diverse piccole molecole appartenenti alla medesima classe sono state testate in studi clinici che ne hanno determinato una efficacia sovrapponibile a quella dei triptani, ma lo sviluppo è stato interrotto – poi ripreso di recente con successo per un nuovo principio attivo, ubrogepant – per problematiche inerenti il profilo di sicurezza (tossicità epatica). Quindi l'attenzione è stata rivolta allo sviluppo di anticorpi monoclonali diretti contro il CGRP o il suo recettore per il trattamento preventivo dell'emicrania e della cefalea a grappolo. Il successo degli studi clinici, che ha dimostrato l'efficacia simile e un ottimo profilo di sicurezza per i diversi farmaci appartenenti alla classe nella profilassi dell'emicrania, è cronaca recente e la loro autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea insieme alle determinazioni su dispensazione e determinazione del costo sul territorio nazionale, in accordo alle disposizioni regionali, sono attualità.

La disponibilità di farmaci, siano essi piccole molecole o anticorpi, diretti selettivamente contro il CGRP o il suo recettore, apre scenari di ricerca e terapeutici inimmaginabili fino a qualche anno fa. L'utilizzo di questi farmaci consentirà la precisa definizione del ruolo che questa molecola gioca nella patogenesi dell'emicrania, ma anche di altre cefalee primarie (es. cefalalgie autonomico-trigeminali) e secondarie (es. cefalea post-traumatica) per cui in alcuni casi si hanno già incoraggianti evidenze. Sarà inoltre possibile comprendere il coinvolgimento relativo del CGRP e del suo recettore nelle risposte terapeutiche indotte da farmaci già utilizzati in pratica clinica, ipotizzando semmai il contributo di altri complessi recettoriali, ed eventualmente identificare marcatori clinici di risposta che permettano di selezionare a *priori* pazienti *responder* e *non responder* alla terapia per ottimizzare l'utilizzo delle risorse. Quello che rimane da sapere è se, sfruttando le parole dell'indimenticato Mr. Scrooge ormai prossimo a comprendere lo Spirito del Natale, "Are these the shadows of the things that Will be, or are they shadows of things that May be, only?", ma per questo dovremo ancora attendere qualche anno.

### Bibliografia

- Rosenfeld MG, Amara SG, Roos BA, Ong ES, Evans RM. Altered expression of the calcitonin gene associated with RNA polymorphism. *Nature*. 1981 Mar 5;290(5801):63-5.
- Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018 Jun;14(6):338-350.
- Sekiguchi T. The Calcitonin/Calcitonin Gene-Related Peptide Family in Invertebrate Deuterostomes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Nov 30;9:695

## LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO SINTOMATICO DELL'EMICRANIA IN BAMBINI E ADOLESCENTI

Michela Ada Noris Ferilli, Laura Papetti, Fabiana Ursitti, Romina Moavero, Samuela Tarantino, Massimiliano Valeriani.  
Centro Cefalee, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

Recentemente l'American Academy of Neurology e l'American Headache Society hanno pubblicato un articolo sulle linee guida per il trattamento sintomatico dell'emicrania nei bambini e negli adolescenti, che ha riassunto i risultati di una revisione sistematica<sup>(1)</sup>.

L'obiettivo di questa revisione è stato quello di valutare tutti gli studi randomizzati controllati (RCT) e di fornire raccomandazioni basate sull'evidenza per il trattamento sintomatico acuto di bambini e adolescenti con emicrania. Gli autori hanno incluso RCT sul trattamento farmacologico in acuto dell'emicrania in bambini (soggetti di età inferiore ai 12 anni) e adolescenti (soggetti di età compresa tra 12 e 17 anni).

Gli outcomes valutati sono stati la riduzione del mal di testa e dei sintomi associati (quali la fotofobia, la fonofobia, la nausea o il vomito) a determinati intervalli di tempo dopo la somministrazione del farmaco (in genere a 30 minuti e a 2 ore).

Le linee guida costituiscono il risultato del confronto di vari studi e sono di fondamentale importanza, soprattutto in età evolutiva, in quanto permettono di fornire ai medici uno strumento di lavoro che consenta un approccio terapeutico omogeneo.

La messa a punto di linee guida per la cefalea in età pediatrica è però un compito complesso, sia per le peculiarità caratteristiche della cefalea nell'età evolutiva che per

la limitata disponibilità di dati in letteratura. Non sono infatti molti i trial in età pediatrica, soprattutto quelli in doppio cieco che prevedono il confronto con placebo, questo legato soprattutto a problemi etici.

Da questo documento sono scaturite delle raccomandazioni pratiche rivolte ai medici e focalizzate sul miglior trattamento farmacologico sintomatico e sui consigli da dare ai genitori su come gestire l'attacco acuto di cefalea. Prima di stabilire il trattamento più adeguato per il paziente con cefalea è fondamentale una corretta diagnosi. Vanno ovviamente escluse cause secondarie di cefalea o altre sindromi cefalalgiche. Una volta posta diagnosi di emicrania nei bambini e adolescenti è importante indivi-

duare un trattamento su misura per il singolo paziente. Durante l'anamnesi è fondamentale raccogliere informazioni sui sintomi premonitori e sull'eventuale presenza dell'aura, sulla semiologia del mal di testa (insorgenza, localizzazione, qualità, gravità, frequenza, durata, fattori aggravanti e attenuanti), sui sintomi associati (nausea, vomito, fonofobia e fotofobia) e sulla disabilità correlata al dolore al fine di migliorare l'accuratezza diagnostica. Il trattamento dell'emicrania dovrebbe mirare a raggiungere rapidamente il completo sollievo dal dolore, con effetti collaterali minimi. Dovrebbero essere trattati anche i sintomi associati come nausea, vomito, fotofobia e fonofobia. La prima raccomandazione da dare ai genitori è quella di evitare ritardi nell'assunzione di antidolorifici che, ricordiamo, vanno somministrati all'inizio dell'attacco per garantire una maggiore efficacia. L'ibuprofene per via orale (10 mg / kg) rappresenta l'opzione di trattamento iniziale consigliata. I triptani approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) per l'uso in età pediatrica sono il sumatriptan / naprossene compresse orali 10/60 mg, 30/180 mg, 85/500 mg (per pazienti di età pari o superiore a 12 anni), lo zolmitriptan spray nasale 5 mg (per pazienti di età pari o superiore a 12 anni), sumatriptan spray nasale 20 mg (per pazienti di età pari o superiore a 12 anni), il rizatriptan compresse orodispersibili 5 mg o 10 mg (per pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni) e l'almotriptan compresse orali 6,25 mg o 12,5 mg (per pazienti di età pari o superiore a 12 anni). Purtroppo queste linee guida non sono totalmente applicabili alla realtà italiana perché in Italia, come nel resto dell'Europa, gli unici triptani autorizzati sono il sumatriptan 10 spray nasale (dose bassa) e zolmitriptan spray nasale. Il sumatriptan e lo zolmitriptan intranasali sono assorbiti

più rapidamente della forma orale quindi hanno un più veloce inizio di azione. Per le forme di emicrania che raggiungono rapidamente il picco di gravità o sono associate a nausea e vomito, le forme di trattamento non orali possono essere più efficaci. Negli adolescenti con emicrania che presentano parziale efficacia dal trattamento con un triptano, è possibile associare ibuprofene o naprossene. Se l'attacco acuto di emicrania è stato trattato con successo, è possibile somministrare una seconda dose di farmaco entro 24 ore se la cefalea si ripresenta. Secondo la FDA, i triptani sono controindicati in pazienti con una storia di malattie cardiovascolari, tra cui ictus, attacchi ischemici transitori, infarto del miocardico, grave malattia vascolare periferica, malattia ischemica intestinale e vasospasmo coronarico, tra cui l'angina di Prinzmetal e in pazienti con disturbo di conduzione cardiaco come la sindrome di Wolff-Parkinson-White. Anche se in ambito pediatrico sono meno frequenti, queste controindicazioni sono comunque da considerare.

I triptani sono controindicati inoltre in pazienti con storia di emicrania emiplegica e di emicrania con aura del tronco cerebrale.

Per quanto riguarda i sintomi di accompagnamento, nessun trattamento acuto è risultato efficace per la nausea o il vomito. Alcuni triptani (zolmitriptan e sumatriptan/naprossene) sono efficaci sulla fonofobia e fotofobia correlate all'emicrania. Gli antiemetici sono spesso prescritti insieme ai trattamenti per l'emicrania per contrastare nausea e vomito e per accelerare l'assorbimento dei farmaci.

L'educazione del paziente e dei genitori può migliorare l'aderenza agli interventi terapeutici. È importante lavorare sugli aspetti comportamentali e sulle abitudini di vita, sui

potenziali fattori scatenanti / aggravanti l'emicrania, e sul rischio di abuso di farmaci (cefalea da abuso di farmaci).

È fondamentale compilare il diario della cefalea per valutare la frequenza del mal di testa e la risposta ai farmaci ed evitare l'abuso di farmaci.

La maggior parte degli adulti con emicrania ha esordio nell'infanzia o durante l'adolescenza. Diagnosi e trattamenti accurati già in età pediatrica possono prevenire la disabilità correlata all'emicrania e migliorare significativamente la qualità di vita dei pazienti.

Sebbene ci sia un numero crescente di prove basate sull'evidenza alla base delle raccomandazioni per il trattamento acuto dei pazienti con emicrania in età pediatrica, rimangono ancora dei punti da chiarire. Sarebbero necessari studi su vie alternative di somministrazione, come l'utilizzo di cerotti transdermici, perché i farmaci per via orale sono scarsamente assorbiti in bambini e adolescenti con nausea e vomito. Indipendentemente dalla strategia scelta per l'attacco acuto di emicrania, i piani di trattamento dovrebbero essere formulati su misura per il paziente e la famiglia e includere l'educazione sulle strategie di prevenzione dell'emicrania.

L'aggiornamento continuo delle linee guida sarà alla base dell'impegno futuro e può rappresentare uno stimolo ad effettuare nuovi trials su pazienti affetti da cefalea in età evolutiva.

(1) Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, Potrebic S, Billingshurst L, Gloss D, Hershey AD, Licking N, Sowell M, Victorio MC, Gersz EM, Leininger E, Zanitsch H, Yonker M, Mack K. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Headache*. 2019 Sep;59(8):1158-1173.

## LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO PREVENTIVO DELL'EMICRANIA IN BAMBINI E ADOLESCENTI

Irene Toldo & Pier Antonio Battistella

Centro Cefalee dell'età evolutiva - Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova

Oskoui M, Pringsheim T, Billingshurst L, Potrebic S, Gersz EM, Gloss D, Holler-Managan Y, Leininger E, Licking N, Mack K, Powers SW, Sowell M, Victorio MC, Yonker M, Zanitsch H, Hershey AD. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology (AAN) and the American Headache Society (AHS). *Neurology* 2019;93:500-509.

### INTRODUZIONE

Questo articolo riassume i risultati di una revisione sistematica e delle raccomandazioni pratiche per il trattamento dell'emicrania nei bambini e negli adolescenti. Le linee guida pratiche complete sono disponibili su: <https://www.aan.com/Guidelines/home/GetGuideline-Content/977>. A tale fine gli autori hanno sistematicamente rivisto la letteratura da gennaio 2003 ad agosto 2017 e sviluppato alcune raccomandazioni pratiche mediante il processo dell'American Academy of Neurology 2011<sup>(1)</sup>, includendo studi clinici randomizzati sulla prevenzione dell'emicrania effettuati nei bambini dai 3 ai 18 anni. Sono stati esaminati 313 articoli; di questi 15 studi di classe - III sulla prevenzione dell'emicrania nei bambini negli adolescenti hanno soddisfatto i criteri di inclusione. La maggior parte dei bambini e adolescenti trae beneficio dai trattamenti sintomatici per gli attacchi di emicrania associati a cambiamenti comportamentali e di stile di vita che non richiedono, quindi, un trattamento preventivo farmacologico o bio-comportamentale aggiuntivo. Si devono, invece, prendere in considerazione trattamenti di prevenzione dell'emicrania qualora si verificano attacchi con frequenza e gravità sufficienti a determinare una significativa disabilità correlata all'emicrania.

La revisione sistematica ha incluso tutti gli interventi farmacologici per la prevenzione dell'emicrania con il

placebo usato come confronto e la Terapia Cognitivo Comportamentale (CBT) in combinazione con la terapia farmacologica<sup>(2-10)</sup>.

Interventi non farmacologici, come interventi comportamentali da soli o con nutraceutici, non sono stati trattati in questa linea guida.

Come indicatori di esito dell'intervento sono stati considerati: la variazione della frequenza della cefalea (definita come riduzione del numero di giorni di cefalea al mese, o riduzione del 50% della frequenza degli attacchi), dell'intensità della cefalea (definita da una scala analogica visiva o dalla valutazione numerica di una scala) e della disabilità associata attraverso un test standardizzato (PedMIDAS)<sup>(11)</sup>.

Gli Autori si sono posti il seguente quesito: se nei bambini e negli adolescenti con emicrania, i trattamenti farmacologici preventivi riducono maggiormente la frequenza della cefalea rispetto al placebo.

### FARMACI ANTIEPILETTICI

#### Topiramato<sup>(12-15)</sup>

Bambini e adolescenti con emicrania in trattamento con topiramato hanno verosimilmente maggiori probabilità, rispetto a quelli che assumono placebo, di presentare una riduzione della frequenza dei giorni di emicrania o di cefalea. Non ci sono, tuttavia, prove sufficienti per determinare se i bambini e adolescenti con emicrania che ricevono topiramato hanno più o meno probabilità di avere una riduzione di almeno il 50% della frequenza della cefalea rispetto a quelli che assumono placebo. Inoltre i bambini e adolescenti con emicrania che ricevono topiramato non hanno verosimilmente maggiori probabilità di avere una riduzione della disabilità correlata all'emicrania rispetto a quelli trattati con placebo.

#### Valproato di sodio a rilascio prolungato<sup>(16)</sup>

Non ci sono prove sufficienti per determinare se i bam-

bini con emicrania che ricevono valproato di sodio a rilascio prolungato (250, 500 o 1.000 mg/die) hanno più o meno probabilità, rispetto a quelli che assumono placebo, di avere una riduzione (qualsiasi o di almeno il 50%) della frequenza della cefalea.

### FARMACI ANTIDEPRESSIVI

#### Amitriptilina<sup>(13)</sup>

Non ci sono prove sufficienti per determinare se i bambini e adolescenti con emicrania che ricevono amitriptilina hanno più o meno probabilità rispetto a quelli che assumono placebo di avere una diminuzione degli attacchi di emicrania o di avere una riduzione di almeno il 50% della frequenza degli attacchi o una riduzione della disabilità correlata all'emicrania.

### I BETA-BLOCCANTI

#### Propranololo<sup>(17)</sup>

I bambini e adolescenti con emicrania che assumono propranololo hanno verosimilmente una probabilità maggiore, rispetto a quelli che assumono placebo, di avere una riduzione di almeno il 50% della frequenza degli attacchi di cefalea.

### CALCIO-ANTAGONISTI

#### Flunarizina<sup>(18)</sup>

Non ci sono prove sufficienti per determinare se i bambini e adolescenti con emicrania che ricevono flunarizina hanno più o meno probabilità rispetto a quelli che assumono placebo di avere una riduzione degli attacchi di emicrania. La flunarizina non è disponibile negli Stati Uniti, ma è disponibile in Canada.

#### Cinnarizina<sup>(19)</sup>

I bambini con emicrania che assumono cinnarizina hanno verosimilmente maggiori probabilità rispetto a quelli

che assumono placebo di avere una riduzione sia della frequenza che dell'intensità della cefalea, e di presentare una riduzione di almeno il 50% della frequenza degli attacchi. La cinnarizina non è disponibile negli Stati Uniti o in Canada.

#### Nimodipina<sup>(20)</sup>

Non ci sono prove sufficienti per determinare se i bambini con emicrania che assumono nimodipina hanno maggiori o minori probabilità, rispetto a quelli che assumono placebo, di avere una riduzione degli attacchi di emicrania.

### NEUROTOSSINE

#### Tossina botulinica tipo A<sup>(21)</sup>

Non ci sono prove sufficienti per determinare se gli adolescenti con emicrania cronica in trattamento con tossina botulinica tipo A, abbiano più o meno probabilità, rispetto a quelli che assumono placebo, di avere una riduzione (qualsiasi o di almeno il 50%) della frequenza della cefalea.

#### Emicrania cronica

Nei bambini e negli adolescenti con emicrania cronica, i trattamenti farmacologici combinati con la CBT, rispetto agli stessi trattamenti farmacologici combinati con un intervento solo di controllo, riducono la frequenza della cefalea?

Bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni con emicrania cronica che ricevono amitriptilina e CBT hanno maggiori probabilità, rispetto a coloro che ricevono solo un intervento di tipo educativo, di avere una riduzione della frequenza dell'emicrania<sup>(22)</sup> ed una riduzione di almeno il 50% della frequenza degli attacchi, nonché di avere una riduzione della disabilità correlata all'emicrania.

### IN CONCLUSIONE

Non ci sono prove sufficienti per determinare se i bambini e gli adolescenti trattati con valproato di sodio, tossina botulinica di tipo A, amitriptilina, nimodipina e flunarizina hanno più o meno probabilità, rispetto a quelli che assumono placebo, di avere una riduzione della frequenza dell'emicrania.

I bambini con emicrania che assumono propranololo hanno verosimilmente una probabilità maggiore, rispetto a quelli che assumono placebo, di avere una riduzione di almeno il 50% della frequenza della cefalea.

I bambini e adolescenti che assumono topiramato e cinnarizina hanno verosimilmente una probabilità maggiore, rispetto a quelli che assumono placebo, di avere una riduzione della frequenza dell'emicrania.

I bambini e adolescenti con emicrania cronica che assumono amitriptilina associata a CBT, hanno maggiori probabilità, rispetto a quelli che ricevono amitriptilina associata ad interventi di tipo educativo, di avere una riduzione della frequenza della cefalea.

Mancano, infine, evidenze che supportino l'utilizzo degli oppioidi nell'emicrania dell'età evolutiva.

### RACCOMANDAZIONI

La maggior parte degli studi randomizzati controllati che hanno indagato l'efficacia dei farmaci preventivi per l'emicrania pediatrica non hanno dimostrato una superiorità rispetto al placebo.

Le raccomandazioni per la prevenzione dell'emicrania nei bambini e adolescenti comprendono la consulenza sullo stile di vita e sui fattori comportamentali che possono influenzare la frequenza della cefalea e la valutazione e la gestione dei disturbi presenti in comorbilità. I medici dovrebbero impegnarsi in processi decisionali condivisi con i pazienti ed i caregiver in merito all'uso di trattamenti preventivi per l'emicrania, compresa la discussione dei limiti degli attuali trials farmacologici.

Gli autori sottolineano, inoltre, che la cefalea ricorrente negli adolescenti è spesso associata a sovrappeso, uso di caffeina ed alcol, scarsa attività fisica, cattive abitudini del sonno ed esposizione al fumo<sup>(23)</sup>. La riduzione del

peso può, inoltre, contribuire alla riduzione della cefalea nei bambini con sovrappeso<sup>(24)</sup>.

I risultati degli studi sull'emicrania pediatrica hanno, peraltro, rilevato un'elevata risposta al placebo, con una riduzione di almeno il 50% della frequenza della cefalea nel 30-61% dei bambini e adolescenti trattati con placebo. Gli studi più rigorosi hanno dimostrato, infatti, un'elevata risposta al placebo in tale fascia di età<sup>(25)</sup>.

Attualmente il topiramato è l'unico farmaco approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per la prevenzione dell'emicrania negli adolescenti (età 12-17 anni). Il topiramato e il valproato di sodio, inoltre, hanno dimostrato effetti teratogeni, specie se usati in politerapia<sup>(26-29)</sup> ed il valproato di sodio, qualora assunto in gravidanza, è risultato responsabile di possibili disturbi del neuro-sviluppo nei bambini<sup>(30, 31)</sup>. Infine il topiramato può ridurre l'efficacia degli anticoncezionali orali ad una posologia superiore a 200 mg/die<sup>(32)</sup>.

I giovani pazienti cefalalgici devono, infine, essere sottoposti ad uno screening per i disturbi di ansia e dell'umore, in quanto è risultato che stati emozionali caratterizzati da una comorbilità negativa sono correlati ad una maggiore durata della condizione cefalalgica<sup>(33)</sup>.

Gli stessi Autori ricordano, inoltre, che nella "scatola nera" della FDA, al momento di pubblicazione di questa linea guida, è segnalato il rischio di pensieri e comportamenti suicidari con l'uso di amitriptilina, specialmente nei bambini e adolescenti. Pertanto i giovani pazienti con emicrania, prima di utilizzare questo farmaco, devono essere sottoposti a screening per i disturbi dell'umore e dell'ansia.

L'obiettivo principale del trattamento preventivo è quello di ridurre la frequenza della cefalea e della disabilità correlata. La scelta del trattamento può essere guidata dalla presenza della comorbilità (ad es. l'uso di topiramato in pazienti con epilessia o l'uso di farmaci che riducono o aumentano l'appetito in pazienti con morbidità correlata al peso). Inoltre, pur essendo l'emicrania un disturbo cronico, caratterizzato da remissioni e ricadute, sono ancora scarse le conoscenze relative alle modalità ed ai tempi per interrompere un trattamento di profilassi. I clinici, pertanto, devono monitorare l'efficacia e la tollerabilità delle diverse terapie preventive.

### SUGGERIMENTI PER LA RICERCA FUTURA

Una migliore classificazione dell'emicrania pediatrica e misure affidabili di esito e di disabilità hanno migliorato il riconoscimento e la comprensione dell'emicrania in età evolutiva.

Sono, tuttavia, necessarie nuove terapie (farmaci, dispositivi, terapie comportamentali) e ulteriori studi disegnati in modo accurato ed appropriato. Una migliore comprensione dei fattori che contribuiscono al verificarsi e alla persistenza dell'emicrania come i fattori biologici e quelli psicologici, compresi i disturbi dell'umore, devono essere oggetto della futura ricerca per identificare le vie fisiopatologiche e i biomarcatori.

### Bibliografia

1. American Academy of Neurology. Clinical Practice Guideline Process Manual, 2011 ed. St. Paul: American Academy of Neurology; 2011.
2. Ng QX, Venkatanarayanan N, Kumar L. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of cognitive behavioral therapy for the management of pediatric migraine. *Headache* 2017;57:349-362.
3. Eccleston C, Palermo TM, Williams ACdC, et al. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD003968.
4. Kroon Van Diest AM, Ernst MM, Vaughn L, Slater S, Powers SW. CBT for pediatric migraine: a qualitative study of patient and parent experience. *Headache* 2018;58: 661-675.
5. Ernst MM, O'Brien HL, Powers SW. Cognitive-behavioral therapy: how medical providers can increase patient and family openness and access to evidence-based multimodal therapy for pediatric migraine. *Headache* 2015;55:1382-1396.
6. Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. *Pediatrics* 1987;79:593-597.
7. Ueberall MA, Wenzel D. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1999;52:1507-1510.
8. Sills M, Congdon P, Forsythe I. Clonidine and childhood migraine: a pilot and double-blind study. *Dev Med Child Neurol* 1982;24:837-841.
9. Sillanpaa M. Clonidine prophylaxis of childhood migraine and

other vascular headache: a double blind study of 57 children. *Headache* 1977;17:28-31.

10. Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sanomigran) in childhood migraine: a double blind controlled trial. *Eur Neurol* 1986;25:32-35.
11. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, LeCates S, Kabbouche MA, Maynard MK. PedMIDAS: development of a questionnaire to assess disability of migraines in children. *Neurology* 2001;57:2034-2039.
12. Lewis D, Winner P, Saper J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. *Pediatrics* 2009;123:924-934.
13. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, et al. Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine. *N Engl J Med* 2017;376:115-124.
14. Winner P, Pearlman EM, Linder SL, et al. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005;45: 1304-1312.
15. Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2007;22:829-835.
16. Apostol G, Cady RK, Laforet GA, et al. Divalproex extended-release in adolescent migraine prophylaxis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2008;48:1012-1025.
17. Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol Scand* 1974;50:109-115.
18. Sorge F, De Simone R, Marano E, Nolano M, Orefice G, Carrieri P. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia* 1988;8:1-6.
19. Ashrafi MR, Salehi S, Malamiri RA, et al. Efficacy and safety of cinnarizine in the prophylaxis of migraine in children: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Pediatr Neurol* 2014;51:503-508.
20. Battistella PA, Ruffilli R, Moro R, et al. A placebo-controlled crossover trial of nimodipine in pediatric migraine. *Headache* 1990;30:264-268.
21. Allergan. 191622-103 BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex as Headache Prophylaxis in Adolescents (Children 12 to < 18 Years of Age) With Chronic Migraine. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01662492?view=results>. Published September 5, 2017. Accessed September 6, 2017.
22. Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2622-2630.
23. Robberstad L, Dyb G, Hagen K, Stovner LJ, Holmen TL, Zwart JA. An unfavorable lifestyle and recurrent headaches among adolescents: the HUNT study. *Neurology* 2010;75:712-717.
24. Hershey AD, Powers SW, Nelson TD, et al. Obesity in the pediatric headache population: a multicenter study. *Headache* 2009;49:170-177.
25. Faria V, Linnman C, Lebel A, Borsook D. Harnessing the placebo effect in pediatric migraine clinic. *J Pediatr* 2014;165:659-665.
26. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations. *Epilepsia* 2016;57:
27. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology* 2015;85:866-872.
28. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol* 2011;68:1275-1281.
29. Hunt S, Russell A, Smithson WH, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK epilepsy and pregnancy register. *Neurology* 2008;71:272-276.
30. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309:1696-1703.
31. Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, et al. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology* 2016;87: 1943-1953.
32. Doose DR, Wang SS, Padmanabhan M, Schwabe S, Jacobs D, Bialer M. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and non obese female subjects. *Epilepsia* 2003;44:540-549.
33. Huguet A, Tougas ME, Hayden J, et al. Systematic review of childhood and adolescent risk and prognostic factors for recurrent headaches. *J Pain* 2016;17:855-873 e858.

# NOVITÀ DAI CONGRESSI: 19° CONGRESSO DELL'INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY

Carlo Lisotto

Centro Cefalee, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 5 "Friuli Occidentale", Pordenone

Si è svolto a Dublino, dal 5 all'8 settembre 2019, il 19° Congresso dell'International Headache Society. Hanno partecipato al Congresso 2007 delegati provenienti da 73 Paesi, il numero più elevato dal 2003, anno in cui il Congresso si è tenuto a Roma. Sono stati inviati 657 abstracts, i relatori sono stati 132, sono stati discussi >500 posters. In questo articolo vengono presentati i risultati dei principali studi focalizzati sulle grandi novità nell'ambito della terapia, sia sintomatica che preventiva, concernenti in particolare **ditani, gepanti e anticorpi monoclonali anti-CGRP**.

Tra i **ditani**, la molecola attualmente in studio è il **lasmitidan**, agonista selettivo del recettore serotoninergico 5-HT<sub>1F</sub> privo di effetti di tipo vascolare. Recentemente tale farmaco è stato approvato dall'FDA con il nome commerciale Reyvow (Eli Lilly). Sono stati analizzati i trials clinici SPARTAN e SAMURAI, in cui lasmitidan 50 mg (solo SPARTAN), 100 mg e 200 mg è stato studiato in doppio cieco verso placebo. È stato valutato il gruppo di pazienti che assumevano un trattamento di prevenzione, pari al 17,5% dei pazienti arruolati nei trials (J Ailani). Tutte le dosi di lasmitidan sono risultate superiori al placebo, in termini di scomparsa del dolore a 2 ore ( $p < 0,05$ ), sia nei pazienti senza prevenzione che in quelli sottoposti a profilassi. Lasmitidan, agendo a livello centrale, può indurre eventi avversi di tipo neurologico più frequentemente rispetto al placebo, in particolare vertigini, parestesie, sonnolenza, astenia e nausea. Tali eventi sono apparsi di lieve entità, a rapida insorgenza e risoluzione, ma tali da richiedere attenzione nella guida di autoveicoli.

Nel corso del 2019 sono stati pubblicati i seguenti principali lavori su lasmitidan:

- **Lasmitidan for the acute treatment of migraine: Subgroup analyses by prior response to triptans.** Kniewel K, Buchanan AS, Lombard L, Baygani S, Raskin J, Krege JH, Loo LS, Komori M, Tobin J. *Cephalalgia*. 2019 Nov 19;33:1024-19889350. doi: 10.1177/0333102419889350.
- **Sustained responses to lasmitidan: Results from post-hoc analyses of two Phase 3 randomized clinical trials for acute treatment of migraine.** Doty EG, Krege JH, Jin L, Raskin J, Halker Singh RB, Kalidas K. *Cephalalgia*. 2019 Oct;39(12):1569-1576. doi: 10.1177/0333102419859313.

Come noto, i **gepanti** sono attualmente in studio sia per il trattamento in acuto che di profilassi dell'emigrania. **Atogepant** (farmaco prodotto dall'Azienda Allergan) è stato valutato in prevenzione (PJ Goadsby) in 834 pazienti con emigrania episodica a frequenza 4-14 giorni al mese. In tutti i 5 gruppi trattati (atogepant 10 mg x 1 al dì, 30 mg x 1 al dì, 60 mg x 1 al dì, 30 mg due volte al dì e 60 mg due volte al dì) è stata notata una significativa riduzione dei giorni di emigrania al mese (MMD) in confronto a placebo. La tossicità epatica è risultata trascurabile, essendosi verificato un aumento delle transaminasi in 10 casi. In un ulteriore studio (DW Dodick) è stata valutata l'entità della riduzione dei MMD dopo 12 settimane di trattamento. Una riduzione dei MMD è stata riscontrata in tutti e 5 i bracci di trattamento con atogepant. La riduzione di  $\geq 25\%$  MMD si è verificata nel 77% dei casi (placebo 63%), di  $\geq 50\%$  nel 57% (placebo 40%), di  $\geq 75\%$  nel 34% (placebo 18%) e 100% nel 10% (placebo 3%).

**Ubrogepant** (farmaco prodotto dall'Azienda Allergan) è stato studiato in acuto (AM Blumenfeld) in soggetti "insufficient responders" ai triptani (studi di fase III ACHIEVE-I con dosi di 50 mg e 100 mg e ACHIEVE-II con dosi di 25 mg e 50 mg, in un totale di 2901 pazien-

ti). Tale popolazione ha incluso pazienti in cui i triptani sono risultati inefficaci, non tollerati o controindicati. Nei soggetti "insufficient responders" ai triptani, ubrogepant è risultato più efficace in confronto a placebo in termini di scomparsa del dolore a 2 ore. Una simile risposta verso placebo è stata in realtà osservata anche nei soggetti "triptan-naive" e "triptan-responders". In un'ulteriore analisi (S Hutchinson) dei due studi ACHIEVE, è stata valutata la tollerabilità e la sicurezza di ubrogepant 50 mg. A 48 ore dall'assunzione della dose, l'evento avverso più frequentemente lamentato è stata la nausea, ma senza differenza tra il gruppo trattato con il farmaco (1,9%) e con placebo (1,8%); non è stata notata inoltre epatotossicità. In uno studio di tollerabilità e di sicurezza (PJ Goadsby), ubrogepant alla dose di 100 mg è stato somministrato a 518 pazienti, per due giorni consecutivi, alternati a due giorni di placebo, per un totale di 8 settimane. Non è stato notato in nessun caso un persistente aumento delle transaminasi, confermando in tal modo la sicurezza di impiego di tale gepante a livello epatico. In uno studio di fase 3 (RB Lipton) ubrogepant è stato somministrato per un anno a 1254 pazienti, randomizzati 1:1:1 rispettivamente a terapia sintomatica consueta, ubrogepant 50 mg e ubrogepant 100 mg. Sono stati trattati 21.454 attacchi emigranici con un totale di 31.968 dosi di ubrogepant. La scomparsa del dolore (pain-free) a 2 ore è stata ottenuta nel 23% delle crisi trattate con ubrogepant 50 mg e nel 25% con 100 mg. L'efficacia di ubrogepant si è mantenuta inalterata nel corso del periodo dello studio (un anno). Una seconda dose di farmaco è stata assunta nel 36% degli attacchi con ubrogepant e nel 34% con 100 mg. Un farmaco rescue si è reso necessario nel 13% delle crisi trattate con ubrogepant 50 mg e nel 12% con 100 mg. Nell'ambito dello stesso studio, sono state valutate la tollerabilità e la sicurezza di ubrogepant (J Ailani). L'uso intermittente di ubrogepant 50 mg e 100 mg per un anno è stato ben tollerato e non sono emersi significativi problemi di sicurezza di impiego. Infezioni delle vie aeree superiori hanno rappresentato il più comune evento avverso.

Nel corso del 2019 sono stati pubblicati i seguenti principali lavori su ubrogepant:

- **Ubrogepant for the Treatment of Migraine.** Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, Szegedi A. *N Engl J Med*. 2019 Dec 5;381(23):2230-2241. doi: 10.1056/NEJMoa1813049.
- **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.** Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Szegedi A, Trugman JM. *JAMA*. 2019 Nov 19;322(19):1887-1898. doi: 10.1001/jama.2019.16711.
- **Safety and tolerability of ubrogepant following intermittent, high-frequency dosing: Randomized, placebo-controlled trial in healthy adults.** Goadsby PJ, Tepper SJ, Watkins PB, Ayele G, Miceli R, Butler M, Severt L, Finnegan M, Szegedi A, Trugman JM, Jakate A. *Cephalalgia*. 2019 Dec;39(14):1753-1761. doi: 10.1177/0333102419869918.

Un altro gepante in fase di studio in acuto è il **rimegepant** (farmaco prodotto dall'Azienda Biohaven). È stata studiata (RB Lipton) una nuova formulazione in liofilizzato oro-dispersibile da 75 mg, che sembra fornire una risposta più rapida (di circa 30 minuti) rispetto alla com-

pressa tradizionale. In uno studio di fase 3 (studio 303) sono stati trattati 1375 soggetti. La superiorità rispetto a placebo è risultata significativa in termini di pain-free a 2 ore (21,2% verso 10,9%,  $p < 0,0001$ ), pain-free a 90 minuti e sustained pain-free a 48 ore. La tollerabilità e la sicurezza sono risultate analoghe al placebo. Finora sono stati condotti 3 trials in doppio cieco e controllati verso placebo, con identico disegno, con randomizzazione a rimegepant compresse 75 mg, rimegepant liofilizzato orodispersibile 75 mg e a placebo (studi 301, 302 e 303). Tali studi hanno coinvolto 3507 pazienti (D Buse). Valutando complessivamente gli studi eseguiti, la scomparsa del dolore (pain-free) a 2 ore è stata ottenuta nel 20,6% dei casi (placebo 12,6%) nei pazienti con almeno 4 crisi al mese. Risultati analoghi sono stati riscontrati nei pazienti con meno di 4 attacchi al mese. La recidiva della crisi entro 48 ore dall'assunzione della dose si è verificata infrequentemente (JM Pavlovic); la risposta "sustained pain-free" è risultata significativamente superiore nel gruppo di pazienti trattati rispetto al placebo ( $p < 0,0018$ ). Una risposta sovrapponibile è stata riscontrata anche nei soggetti che assumevano un trattamento preventivo dell'emigrania (DW Dodick). Non sono stati notati eventi avversi di rilievo, in particolare epatotossicità. Nausea e infezioni delle vie urinarie sono stati segnalati in  $< 1,5\%$  dei soggetti trattati (S Hutchinson). In uno studio del tutto esplorativo (K Mullin) condotto in due soli pazienti già in trattamento preventivo con erenumab, è stato testato con successo rimegepant 75 mg nella terapia in acuto in pazienti refrattari sia a triptani che a FANS. Pur con la stessa azione farmacodinamica, ma con caratteristiche cinetiche completamente diverse, l'uso concomitante dei due farmaci non solo non sembra controindicato, ma potrebbe rivelarsi utile nei pazienti refrattari alle terapie sintomatiche di prima scelta (triptani e FANS). Nello studio in aperto 201 (RB Lipton), condotto in 1789 pazienti emigranici con frequenza di crisi da 2 a 14 al mese, è stata valutata la sicurezza a lungo termine di rimegepant 75 mg. 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 emigrania (MMD). Anche alla luce di tali dati, è in corso uno studio randomizzato e controllato di fase 3 con rimegepant 75 mg nel trattamento preventivo dell'emigrania. Un ulteriore gepante (vazagepant), sintetizzato dalla stessa Azienda, è in corso di studio con le medesime indicazioni e sarà disponibile anche in una formulazione in spray nasale.

Nel corso del 2019 sono stati pubblicati i seguenti principali lavori su rimegepant:

- **Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine.** Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, Dubowchik GM, Conway CM, Coric V, Goadsby PJ. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11;381(2):142-149. doi: 10.1056/NEJMoa1811090.
- **Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial.** Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, Coric V, Lipton RB. *Lancet*. 2019 Aug 31;394(10200):737-745. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31606-X.

Ampio risalto è stato dato agli studi condotti con **anticorpi monoclonali anti-CGRP** nella prevenzione in primis dell'emicrania episodica e cronica, ma anche della cefalea a grappolo. Nel corso del 2019 è stato pubblicato uno studio con **galcanezumab** nella prevenzione della cefalea a grappolo episodica:

**Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, Zhou C, Dowsett SA, Aurora SK, Ahn AH, Yang JY, Conley RR, Martinez JM. N Engl J Med. 2019 Jul 11;381(2):132-141.**

doi: 10.1056/NEJMoa1813440.

In tale trial randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo, sono stati trattati pazienti con cefalea a grappolo episodica. Sono stati arruolati 106 soggetti, di cui 49 sono stati trattati con galcanezumab 300 mg e 57 con placebo. L'obiettivo primario è consistito nella riduzione della frequenza settimanale degli attacchi nel periodo compreso tra la prima e la terza settimana post-trattamento. La riduzione media è stata di 8,7 attacchi nei soggetti trattati, verso 5,2 nel gruppo placebo ( $p=0,04$ ). La riduzione di  $\geq 50\%$  degli attacchi è stata riscontrata nel 71% dei soggetti trattati con galcanezumab, verso il 53% del gruppo placebo. È stato condotto un trial anche in pazienti con cefalea a grappolo cronica (DW Dodick). L'obiettivo primario, valutato dalla settimana 1 alla settimana 12 post-trattamento con galcanezumab 300 mg, non è stato raggiunto, pur con un ottimo profilo di tollerabilità. In ulteriore studio (JS Andrews) sono stati trattati in aperto con galcanezumab 300 mg al mese i pazienti arruolati nei due suddetti trials. Dei 26 soggetti in fase attiva di cefalea sottoposti al trattamento, un significativo miglioramento clinico è stato riportato nel 53,8% dei casi. Un'analisi post-hoc (AP Andreou) degli studi EVOLVE 1 e 2 (emicrania episodica) e REGAIN (emicrania cronica) ha dimostrato che il trattamento con galcanezumab, sia alla dose di 120 mg che di 240 mg al mese, si differenzia dal placebo in termini di riduzione dei giorni di emicrania già nella prima settimana di trattamento. Una differenza compare in realtà già al giorno 1 e resta significativa rispetto al placebo per i restanti 6 giorni della prima settimana di trattamento in tutti e 3 i trials esaminati ( $p<0,05$ ). Un'ulteriore analisi post-hoc dei 3 trials (K Samaan) ha valutato l'efficacia in termini di riduzione dei giorni di emicrania nei soggetti trattati con la dose di 120 mg nella prima metà, rispetto alla seconda metà del mese, per valutare un possibile ridotto beneficio nei secondi 15 giorni del mese. Non è stata riscontrata alcuna differenza di efficacia nelle due metà del mese, sia nel primo che nei successivi mesi di trattamento (3 mesi per lo studio REGAIN, 6 mesi per i due studi EVOLVE), nei soggetti sia con emicrania episodica (EM che con emicrania cronica (CM). La valutazione post-hoc dei due studi EVOLVE ha evidenziato come nella maggior parte dei pazienti trattati con entrambe le dosi di 120 e di 240 mg (V Stauffer) si verificò una conversione da frequenza di crisi elevata (8-14 attacchi al mese) a bassa ( $<7$  attacchi/mese) o molto bassa ( $<3$  attacchi/mese). La conversione da elevata a bassa frequenza per 3 o più mesi consecutivi fino al termine degli studi è stata osservata nel 68,4% dei casi trattati con 120 mg e nel 69,2% con 240 mg, rispetto al 50,7% del gruppo placebo ( $p<0,001$ ). La conversione a frequenza molto bassa è stata osservata nel 39,9% con 120 mg e nel 38,6% con 240 mg, rispetto al 19,5% del gruppo placebo ( $p<0,001$ ). È stata valutata inoltre la riduzione dei MMD nei due studi EVOLVE nei primi 3 mesi, rispetto ai secondi 3 mesi di trattamento (MD Ferrari). Il miglioramento notato nei primi 3 mesi è rimasto inalterato nei secondi 3 mesi di terapia. La riduzione di  $\geq 50\%$  dei MMD è stata notata nel 53-56% dei casi,  $\geq 75\%$  nel 29-32% dei casi e 100% nel 9-12% dei casi, in confronto rispettivamente a 30-34%, 13-15%, e 5% dei casi trattati con placebo ( $p<0,001$ ). È stato condotto lo studio

randomizzato, controllato e in doppio cieco CONQUER in pazienti affetti da EM e da CM, con precedenti fallimenti terapeutici preventivi (WM Mulleners). Sono stati valutati pazienti di età 18-75, con precedente inefficacia di 2-4 categorie di farmaci di profilassi assunti negli ultimi 10 anni. Sono stati trattati con galcanezumab 120 mg al mese (dose di carico di 240 mg nel primo mese) 232 pazienti e con placebo 230. L'obiettivo primario è consistito nella riduzione globale dei MMD nei mesi 1-3. Obiettivi secondari sono stati la riduzione di  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  e 100% di MMD e la modificazione della qualità di vita, valutata con il questionario MSQoL. Il gruppo trattato con galcanezumab ha presentato in media un riduzione di 4,1 MMD (da uno stato basale di 13,4), in confronto a 1,0 MMD (da un stato basale di 13,0), con una differenza tra gruppi di  $-3,1$  ( $p<0,0001$ ). Sono stati raggiunti anche tutti gli obiettivi secondari. Non stati segnalati eventi avversi, eccetto un caso di rash.

Nel corso del 2019 è stato pubblicato lo studio randomizzato, controllato e in doppio cieco FOCUS, in cui sono stati trattati con **fremanezumab** 838 pazienti con emicrania episodica e cronica, che non avevano risposto fino a 4 trattamenti preventivi con classi diverse di farmaci.

**Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, Mueller M, Ahn AH, Schwartz YC, Grozinski-Wolff M, Janka L, Ashina M. Lancet. 2019 Sep 21;394(10203):1030-1040. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4.**

Nell'ambito dell'IHC sono stati presentati oltre 25 abstracts riguardanti l'impiego di fremanezumab nella prevenzione dell'emicrania episodica (EM) e cronica (CM). Sono state condotte numerose sottoanalisi degli studi FOCUS e dei trials HALO EM (emicrania episodica) e HALO CM (emicrania cronica) a lungo termine a un anno. Tra le diverse analisi post-hoc dello studio FOCUS, è stata valutata l'efficacia a breve termine, a una settimana dall'iniezione della prima dose, nei gruppi trattati con fremanezumab 675 mg trimestrale, fremanezumab 225 mg mensile (nei soggetti con CM prima dose di 675 mg) e placebo (J Brandes). Una percentuale significativamente inferiore di pazienti ha presentato un giorno di emicrania a partire dal giorno 2, fino al giorno 7 dopo la prima iniezione, rispettivamente 32% con dose trimestrale, 36% con dose mensile e 46% con placebo,  $p<0,011$ . Nei pazienti con CM tali percentuali sono risultate rispettivamente 41%, 43% e 57% ( $p<0,05$ ). Tale rapidità di risposta è stata confermata anche in soggetti con uso eccessivo di farmaci (Z Katsarava) e con disturbo depressivo da moderato a severo (A Blumenfeld). Nei soggetti con disturbo depressivo la riduzione dei MMD al termine delle 12 settimane di studio è risultata significativa, rispettivamente  $-3,2$  con dose trimestrale,  $-3,9$  con dose mensile e  $0,2$  con placebo,  $p<0,01$  (RB Lipton). Il trattamento con fremanezumab sia a dose trimestrale che mensile ha determinato una significativa riduzione della disabilità, misurata con il test HIT-6 e con il questionario MIDAS nei soggetti emicranici con uso eccessivo di farmaci (M Ashina) e un miglioramento della qualità di vita, valutata con il questionario MSQoL (L Mechtler). In una rilevante percentuale di pazienti è stata ottenuta la conversione da CM a EM (J Ailani). Tale conversione si è verificata nell'11% dei casi con placebo, 35% con fremanezumab trimestrale e 34% con fremanezumab mensile nei mesi 1, 2 e 3 del trial. Sono stati valutati i pazienti con riduzione di  $\geq 50\%$  e di  $\geq 75\%$  dei MMD a 4 e 12 settimane dall'inizio dello studio (EL Spierings). La riduzione di  $\geq 50\%$  dei MMD è stata notata con fremanezumab trimestrale nel 38% a 4 settimane e nel 34% a 12 settimane e con la dose mensile nel 36% e 34% (verso placebo, rispettivamente 10% e 9%,  $p<0,0001$ ). La riduzione di  $\geq 75\%$  dei MMD è stata

notata con fremanezumab trimestrale nel 14% a 4 settimane e nell'8% a 12 settimane e con la dose mensile nel 14% e 12% (verso placebo, rispettivamente 2% e 2%,  $p<0,0001$ ). La riduzione di  $\geq 50\%$  dei MMD si è mantenuta dalla settimana 4 alla settimana 12 nel 20% con fremanezumab trimestrale, 19% con fremanezumab mensile e 3% con placebo ( $p<0,0001$ ). Sono stati analizzati i soggetti con uso eccessivo di farmaci (SD Silberstein). Anche in tale popolazione di pazienti, la riduzione dei MMD è risultata significativamente superiore verso placebo, rispettivamente  $-3,7$  giorni a 4 settimane e  $-3,3$  a 12 settimane con fremanezumab trimestrale e  $-4,5$  a 4 settimane e  $-4,5$  a 12 settimane con fremanezumab mensile ( $p<0,0001$  verso placebo). Nello stesso gruppo di pazienti la riduzione di  $\geq 50\%$  dei MMD si è verificata con fremanezumab trimestrale nel 30% a 4 settimane e nel 26% a 12 settimane e con la dose mensile nel 30% e 32% (verso placebo, rispettivamente 7% e 8%,  $p<0,0001$ ) in una sottoanalisi condotta da S Ashina. Negli stessi soggetti "abusatori" il consumo di farmaci sintomatici (calcolato come giorni in cui sono stati assunti farmaci in acuto) è risultato significativamente ridotto rispetto al gruppo placebo (L Newman). Alla settimana 12 la riduzione è stata  $-3,9$  giorni/mese con fremanezumab trimestrale e  $-4,8$  con fremanezumab mensile ( $p<0,0001$  verso placebo). Sono state valutate la sicurezza e la tollerabilità di fremanezumab nelle 12 settimane di studio (MD Ferrari). Tali parametri sono risultati sovrapponibili tra i gruppi trattati con il farmaco e con placebo. Gli eventi avversi più comuni sono stati reazione locale nel sito di iniezione e nasofaringite. Per quanto concerne i trials HALO EM (emicrania episodica) e HALO CM (emicrania cronica) a lungo termine a un anno, sono stati studiati i pazienti con precedente fallimento di almeno un trattamento preventivo (PK Winner). Sono stati inclusi 490 soggetti con CM e 206 con EM ed è stata valutata la riduzione di MMD al mese 6 e al mese 12 dello studio. A 6 mesi nel gruppo CM la diminuzione di MMD è risultata  $-5,2$  con fremanezumab trimestrale e  $-7,0$  con fremanezumab mensile e a 12 mesi rispettivamente  $-6,4$  e  $-7,1$ . Nel gruppo emicrania episodica, a 6 mesi la diminuzione di MMD è risultata  $-4,9$  con fremanezumab trimestrale e  $-4,6$  con fremanezumab mensile e a 12 mesi rispettivamente  $-5,1$  e  $-5,2$ . In un'ulteriore sottoanalisi (PJ Goadsby) sono stati valutati i pazienti arruolati negli studi che hanno proseguito l'assunzione (stabile da almeno due mesi) di 2 o più farmaci orali preventivi. Nei pazienti che assumevano altri farmaci preventivi, nel gruppo CM a 12 mesi la diminuzione di MMD è risultata  $-6,9$  con fremanezumab trimestrale e  $-6,8$  con fremanezumab mensile, mentre nei soggetti con EM la diminuzione a 12 mesi è stata rispettivamente  $-4,2$  e  $-4,8$ . La risposta è stata pressoché sovrapponibile nei soggetti di confronto che non assumevano altre terapie di prevenzione (rispettivamente  $-7,4$  e  $-8,5$  CM;  $-5,5$  e  $-5,2$  EM). Nei soggetti che hanno proseguito nei trials l'assunzione di almeno 2 trattamenti preventivi orali è stata valutata la risposta terapeutica in termini di riduzione di  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  e 100% dei MMD al mese 12 (PJ Goadsby). La riduzione di  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  e 100% dei MMD nei pazienti con CM è avvenuta rispettivamente nel 53%, 20% e 3% dei casi con fremanezumab trimestrale e nel 48%, 24% e 7% dei casi con fremanezumab mensile. La riduzione di  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  e 100% dei MMD nei pazienti con EM è avvenuta rispettivamente nel 58%, 27% e 9% dei casi con fremanezumab trimestrale e nel 63%, 41% e 18% dei casi con fremanezumab mensile. È stata valutata l'efficacia di fremanezumab in 599 pazienti con CM e uso eccessivo di farmaci (SD Silberstein). Il consumo di farmaci sintomatici (calcolato come giorni in cui sono stati assunti farmaci in acuto) è risultato significativamente ridotto nei soggetti trattati:  $-6,9$  giorni/mese con fremanezumab trimestrale e  $-7,8$  giorni/mese con fremanezumab mensile al mese 6 e  $-8,1$  giorni/mese con fremanezumab trimestrale e  $-8,2$  giorni/mese con fremanezumab mensile al mese 12. Anche il punteggio HIT-6 è diminuito consensualmente:  $-6,2$  con fremane-

zumab trimestrale e -7,5 con fremanezumab mensile al mese 6 e -6,9 con fremanezumab trimestrale e -8,1 con fremanezumab mensile al mese 12. Analoghi risultati sono stati evidenziati in soggetti con CM e precedente fallimento di almeno un trattamento preventivo (P McAllister) e in soggetti con EM e precedente fallimento di almeno un trattamento preventivo (JL Brandes). In un'ulteriore sottoanalisi (SD Silberstein) è stato evidenziato come la riduzione di MMD sia sovrapponibile nei pazienti con uso eccessivo di farmaci, rispetto ai soggetti non "abusatori", sia in pazienti con EM che con CM. È stata valutata l'efficacia di fremanezumab in 100 pazienti con EM e uso eccessivo di farmaci (RB Lipton). La riduzione di  $\geq 50\%$  dei MMD a 6 mesi è avvenuta nel 47% dei casi con fremanezumab trimestrale e nel 34% dei casi con fremanezumab mensile, aumentando ulteriormente a 12 mesi, rispettivamente 55% e 43%. Il consumo di farmaci sintomatici (calcolato come giorni in cui sono stati assunti farmaci in acuto) è risultato significativamente ridotto nei soggetti trattati: -5,5 giorni/mese con fremanezumab trimestrale e -3,7 giorni/mese con fremanezumab mensile a 6 mesi e -6,1 giorni/mese con fremanezumab trimestrale e -5,3 giorni/mese con fremanezumab mensile a 12 mesi. Anche il punteggio MIDAS è diminuito consensualmente: -21,3 con fremanezumab trimestrale e -19,1 con fremanezumab mensile a 6 mesi e -20,8 con fremanezumab trimestrale e -28,2 con fremanezumab mensile a 12 mesi. In uno studio di patient preference condotto online (RP Cowan) in pazienti con EM e CM trattati con fremanezumab 225 mg o 675 mg, il 69% dei soggetti ha espresso la preferenza verso la dose trimestrale di 675 mg, rispetto a quella mensile di 225 mg, a prescindere dalla dose assunta durante la fase di estensione di 52 settimane dello studio iniziale in doppio cieco. È stata valutata anche la preferenza rispetto ai precedenti trattamenti preventivi assunti. Fremanezumab è stato preferito a onabotulinumtoxinA nel 91% dei pazienti che hanno partecipato al sondaggio online.

Nel corso del 2019 è stato pubblicato uno studio che ha valutato la sicurezza e tollerabilità a lungo termine di **erenumab** nel trattamento della EM. Sono stati riportati i risultati ad interim ad almeno 3 anni di uno studio in aperto attualmente in corso di durata di 5 anni.

Long-term safety and tolerability of erenumab: **Three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick D, Rippon GA, Klatt J, Xue F, Chia V, Zhang F, Cheng S, Mikol DD. Cephalalgia. 2019 Oct;39(11):1455-1464. doi: 10.1177/0333102419854082.**

È in corso uno studio (M Ashina) che sta valutando in aperto per 5 anni l'efficacia e la sicurezza di erenumab nei pazienti con EM. I pazienti sono stati inizialmente trattati con 70 mg e successivamente, in seguito ad un emendamento del protocollo, la dose è stata incrementata (in media dopo 2 anni) a 140 mg. I dati ad interim a 4 anni confermano come il significativo miglioramento clinico si sia mantenuto nel tempo e come anche la tollerabilità e la sicurezza siano rimaste inalterate nel corso dello studio. Al quarto anno di osservazione, in particolare, la riduzione di  $\geq 50\%$  dei MMD è stata notata nel 77% dei pazienti, mentre la riduzione di  $\geq 75\%$  è stata riscontrata nel 56% dei casi. L'incidenza di eventi avversi è risultata sovrapponibile a quella riscontrata negli studi randomizzati, in doppio cieco e controllati verso placebo. Gli effetti collaterali più comunemente riportati includono naso-faringite e infezione delle alte vie aeree. Non si sono riscontrati eventi cardiovascolari imputabili al trattamento. Lo studio LIBERTY, randomizzato, controllato, in doppio cieco con erenumab 140 mg, è stato condotto in pazienti con EM che non avevano risposto precedentemente a 2-4 trattamenti di profilassi. Tale studio è stato prolungato in aperto con la dose di 140 mg per altri 3 anni (U Reuter), includendo anche i pazienti trattati con placebo nei primi 3 mesi dello studio (fase in doppio cieco). È stata valutata l'efficacia di erenumab alla settimana 52 della fase in aperto (quindi 64 settimane dopo l'inizio dello studio LIBERTY). La riduzione di  $\geq 50\%$  dei MMD è stata notata nel 44,3% dei pazienti già trattati con erenumab e nel 50,0% dei casi trattati con placebo nella fase in doppio cieco. La riduzione di  $\geq 75\%$  dei MMD è avvenuta rispettivamente nel 21,4% e nel 25,8% dei casi e la riduzione del 100% nell'8,6% e nel 16,7%. Sono stati riportati eventi avversi nell'80,8% dell'intera popolazione in studio, di tipo serio nel 6,7% dei casi. È stata effettuata un'analisi post-hoc dello studio STRIVE (emicrania episodica), volta a valutare la persistenza di efficacia di erenumab nel tempo (P McAllister). Sono stati studiati i pazienti con risposta positiva, definita come riduzione di  $\geq 50\%$  dei MMD, dopo il primo trattamento. L'efficacia di erenumab in tali pazienti si è mantenuta o è ulteriormente aumentata nei mesi successivi. Una risposta eccellente (riduzione di  $\geq 75\%$  dei MMD) è stata notata al mese 2 o al mese 3 nel 54% dei pazienti trattati con entrambe le dosi di erenumab (70 e 140 mg). Una risposta buona (riduzione di  $\geq 50\%$  fino a 75% dei MMD) è stata riscontrata al mese 2 o al mese 3 con entrambe le dosi nell'84% dei casi. In un'ulteriore analisi è stata invece studiata la popolazione di soggetti con risposta modesta ( $\geq 30\%$  e  $< 50\%$ ) dopo il primo trattamento (P McAllister). In tali pazienti la riduzione di  $\geq 50\%$  dei MMD è stata notata entro il mese 3 nel 41% dei casi con

la dose di 70 mg e nel 48% dei casi con 140 mg. Entro il mese 6, tale risposta è stata riscontrata rispettivamente nel 61% e nel 68% dei casi. È stata effettuata un'analisi post-hoc anche dello studio PHASE 2 condotto in soggetti con CM (SJ Tepper). È stata valutata la popolazione di soggetti con risposta modesta ( $\geq 30\%$  e  $< 50\%$ ) dopo il primo trattamento. In tali soggetti la riduzione di  $\geq 50\%$  dei MMD è stata notata nel 64% dei casi con erenumab 70 mg e nel 79% dei casi con erenumab 140 mg al secondo e/o terzo mese di trattamento. In un'ulteriore analisi post-hoc dello studio PHASE 2 è stato valutato il mantenimento di efficacia di erenumab nei soggetti con riduzione di  $\geq 50\%$  dei MMD dopo il primo trattamento (SJ Tepper). Una risposta eccellente (riduzione di  $\geq 75\%$  dei MMD) è stata notata al mese 2 o al mese 3 nel 56% dei casi trattati con 70 mg e nel 59% con 140 mg. Una risposta buona (riduzione di  $\geq 50\%$  fino a 75% dei MMD) è stata riscontrata al mese 2 o al mese 3 nell'84% dei casi trattati con 70 mg e nel 91% con 140 mg nell'84% dei casi.

Nel corso del 2019 è stato pubblicato uno studio con **eptinezumab**, condotto in pazienti con CM.

**Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, Cady R, Smith J. Cephalalgia. 2019 Aug;39(9):1075-1085. doi: 10.1177/0333102419858355.**

Negli studi PROMISE 1 (EM) e 2 (CM), eptinezumab (alle dosi 100 mg e di 300 mg per via endovenosa ogni 3 mesi) ha prodotto una significativa riduzione dei MMD. Il miglioramento clinico è risultato più evidente in seguito alla seconda infusione (a 3 mesi di distanza dalla prima) del farmaco. Nello studio PREVAIL in aperto a 2 anni, eptinezumab ha dimostrato ottima tollerabilità e sicurezza di impiego in una valutazione ad interim dopo 6 infusioni e.v. ogni 3 mesi. L'Azienda Alder Biopharmaceuticals, che ha prodotto il farmaco, è stata recentemente acquisita dall'Azienda Lundbeck.



# Giornale delle Cefalee

ANNO XV • N. 4 DICEMBRE 2019 • GIORNALE TRIMESTRALE.

Autorizzazione n. 10/05 del Tribunale di Perugia del 1/4/2005

**Direttore Responsabile:** Francesco De Cesaris

**Direttore Scientifico:** Carlo Lisotto

**Comitato di Redazione:** • Domenico Cassano • Gianluca Coppola  
• Cherubino Di Lorenzo • Grazia Sances  
• Paola Sarchielli • Marco Trucco

**Progetto Grafico:** Media Enter

**PER SOSTENERE LA RICERCA DELLA SOCIETÀ È POSSIBILE EFFETTUARE UNA DONAZIONE ONLINE [www.sisc.it](http://www.sisc.it) (clicca La Società – Raccolta Fondi).**