

PRACA PRZEGLĄDOWA

Fremanezumab – skuteczność w profilaktyce migreny

Efficacy of fremanezumab in migraine prophylaxis

Iwona Rościszewska-Żukowska

Poradnia Neurologiczna i Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny im. Św. Rodziny
w Rudnej Małej koło Rzeszowa

Streszczenie

Migrena należy do najczęstszych pierwotnych bólów głowy. Znajduje się na drugim miejscu wśród występujących na świecie chorób wywołujących niesprawność, tym samym wywiera istotny negatywny wpływ na życie społeczne. Konwencjonalne leki, dotychczas stosowane w terapii profilaktycznej migreny, to preparaty pierwotnie zarejestrowane w innych wskazaniach, które wykazały częściową skuteczność terapeutyczną i zwykle niski profil tolerancji u pacjentów z migreną. Fremanezumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne – w marcu 2019 roku został zatwierdzony przez Europejską Agencję Leków (EMA) do stosowania w krajach Unii Europejskiej.

W niniejszym artykule przedstawiono wyniki badań z zastosowaniem tego leku zarówno u chorych z migreną epizodyczną, jak i przewlekłą. Pacjentom podawano lek dawkowany raz na miesiąc i raz na kwartał. Wykazano skuteczność fremanezumabu także u pacjentów po nawet 4 nieefektywnych profilaktycznych terapiach przeciwmigrenowych.

Słowa kluczowe: migrena epizodyczna, migrena przewlekła, bóle głowy, leczenie, ludzkie przeciwciało monoklonalne, fremanezumab, skuteczność

Abstract

Migraine is one of the most common primary headaches. It takes the second place among the world's diseases that cause disability, so it has significant negative impact on social life. Conventional drugs, previously used in the prophylactic therapy of migraine, are preparations originally registered in other indications, which showed partial therapeutic effectiveness and usually low tolerance profile in patients with migraine. Fremanezumab – hu-

Adres korespondencyjny:

Dr n. med. Iwona Rościszewska-Żukowska
Poradnia Neurologiczna i Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny im. Św. Rodziny
Rudna Mała 600
36-060 Głogów Małopolski
e-mail: iwona.roszczewska@op.pl

manized monoclonal antibody – was approved by the European Medicines Agency in March 2019 for use in European Union countries.

The paper presents the results of studies using this drug in episodic and chronic migraine patients. The dose was delivered once a month or once a quarter. Fremanezumab has been shown to be effective also in patients after up to 4 previous prophylactic anti-migraine therapies.

Key words: episodic migraine, chronic migraine, headaches, human monoclonal antibody, fremanezumab, efficacy

Wstęp

Migrena należy do najczęstszych pierwotnych bólów głowy, gdyż dotyczy około 10–15% populacji ogólnej na świecie [1]. Co więcej, obserwuje się stały wzrost wskaźnika chorobowości, nawet o 14,3% w ostatnim dziesięcioleciu [1]. Migrena znajduje się na drugim miejscu wśród występujących na świecie chorób wywołujących niepełność, tym samym wywiera istotny negatywny wpływ na życie społeczne [2]. Dlatego też skuteczna terapia profilaktyczna migreny może pomóc chorym w powrocie do normalnego funkcjonowania w życiu codziennym oraz w uzyskaniu znacznej poprawy jakości życia.

Konwencjonalne leki, dotychczas stosowane w terapii profilaktycznej migreny, to preparaty pierwotnie zarejestrowane w innych wskazaniach, które wykazały częściową skuteczność terapeutyczną i zwykle niski profil tolerancji u pacjentów z migreną (antagoniści wapnia, leki przeciwdepresyjne, przeciwpadaczkowe, przeciwnadciśnieniowe) [3]. Na ich efekt kliniczny pacjenci zwykle muszą poczekać nawet kilka miesięcy. Również związane z ich stosowaniem działania niepożądane, a także choroby współwystępujące ograniczające wybór leczenia niejednokrotnie stanowią główne przeszkody prowadzenia terapii profilaktycznej migreny i wiążą się z jej przerywaniem.

Adherencja terapeutyczna u chorych na migrenę leczonych doustnymi lekami profilaktycznymi jest niska – ocenia się, że wynosi około 20% po roku terapii [4], dlatego bardzo często dotychczas stosowana terapia profilaktyczna zarówno w migrenie epizodycznej, jak i przewlekłej kończyła się niepowodzeniem.

Badania nad patofizjologią migreny wykazały, że peptyd zależny od genu kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related*

peptide) jest neuropeptydem odgrywającym istotną rolę w patofizjologii migreny [5]. Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko białku CGRP (takie jak fremanezumab) lub będące antagonistami receptora CGRP to pierwsze dostępne leki, których działanie jest ukierunkowane na konkretny czynnik biorący udział w patogenezie powstawania napadu migrenowego. To pierwsze celowane leczenie profilaktyczne migreny, które tak naprawdę jest ukierunkowanym leczeniem przyczynowym.

Fremanezumab – przeciwciało monoklonalne anti-CGRP

Fremanezumab to nowy lek przeciwmigrenowy reprezentujący klasę przeciwciał monoklonalnych. Jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG2Δa/kappa wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego [6]. Wiąże się wybiórczo z ligandem CGRP, blokując obie izoformy CGRP: alfa, występującą w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, oraz beta, obecną w zakończeniach nerwowych w obrębie jelit. Dokładny mechanizm działania przeciwciał monoklonalnych anti-CGRP nie został poznany. Wykazano, że fremanezumab może zapobiegać aktywacji i/lub sensytyzacji neuronów układu trojdzienno-autonomicznego poprzez hamowanie zmielinizowanych włókien nocyceptywnych A-delta, tym samym zapobiegając fazie bólu w napadzie migreny [7]. Okres połowicznego rozpadu fremanezumabu wynosi 30 dni, natomiast biodostępność 55–66% [6]. Podobnie jak w przypadku innych przeciwciał monoklonalnych fremanezumab jest rozkładany na drodze proteolizy enzymatycznej na małe peptydy i aminokwasy. Nie jest metabolizowany przez wątrobę czy nerki, dlatego nie powoduje nefro- i hepatotoksyczności [6].

To jedyne przeciwciało monoklonalne anty-CGRP, które może być stosowane zarówno raz na miesiąc, jak i raz na kwartał. Fremanezumab otrzymał pozytywną opinię Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) o dopuszczeniu do obrotu w krajach Unii Europejskiej w dniu 28 marca 2019 roku.

Skuteczność fremanezumabu

W badaniach fazy IIb wykazano skuteczność leku w dwóch postaciach migreny: w migrenie epizodycznej w dwóch dawkach 225 mg oraz 675 mg stosowanych podskórnie (*s.c.*, *subcutaneous*) co 28 dni przez 12 tygodni oraz w migrenie przewlekłej również w dwóch dawkach fremanezumabu: 900 mg co 28 dni oraz w dawce 225 mg stosowanej co 28 dni przez 12 tygodni (dawka skumulowana 675 mg). Dane te potwierdzono w badaniach randomizowanych III fazy (badania HALO CM, HALO EM) kontrolowanych placebo, które stały się podstawą do rejestracji leku oraz w badaniu fazy IIIb – badaniu FOCUS.

Badanie HALO EM (migrena epizodyczna)

W tym wielośrodkowym, międzynarodowym randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu, kontrolowanym placebo oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii fremanezumabem prowadzonej przez 12 tygodni w profilaktyce migreny epizodycznej [8]. Obejmowało ono pacjentów z dużą częstością napadów (6–14 dni z bólem i z co najmniej 4 dniami z bólem migrenowym w miesiącu) stwierdzanych w ciągu ostatnich 28 dni przed rozpoczęciem badania. Z badania wykluczono osoby, u których w przeszłości stosowano więcej niż dwie terapie profilaktyczne. Migrenę epizodyczną rozpoznawano na podstawie III Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-3, *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*). Ostatecznie do badania włączono 875 pacjentów zrandomizowanych w stosunku 1:1:1 do jednej z trzech grup: leczonych fremanezumabem w dawce 225 mg *s.c.* raz w miesiącu ($n = 290$), otrzymujących fremanezumab w dawce 675 mg *s.c.* raz na kwartał ($n = 291$) oraz do grupy placebo ($n = 294$) (tab. 1).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena redukcji średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD, *monthly migraine days*) podczas 12-tygodniowej terapii. Dzień z migreną definiowano jako dzień, w którym występował co najmniej 2-godzinny ból głowy spełniający kryteria migreny (z aurą lub bez aury), migreny prawdopodobnej, lub dzień, w którym niezależnie od czasu trwania bólu był przyjmowany lek przeciwmigrenowy – abortywny (tryptan lub ergotamina).

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały:

- odsetek pacjentów uzyskujących co najmniej 50-procentową redukcję MMD w ciągu 12 tygodni od początku terapii;
- zmianę średniej liczby dni w miesiącu, podczas których stosowano leki przeciwmigrenowe do przerywania bólu głowy w ciągu 12 tygodni terapii;
- zmianę średniej liczby dni z migreną w ciągu 4 tygodni od pierwszej dawki leku;
- zmianę średniej liczby dni z migreną u pacjentów nieotrzymujących dodatkowej terapii profilaktycznej w ciągu 12 tygodni oraz
- średnią zmianę w skali *Migraine Disability Assessment Score* (MIDAS) oceniającej stopień niesprawności wywołanej migreną.

Wykazano skuteczność obu dawek w zakresie osiągnięcia pierwszorzędownego punktu końcowego w porównaniu z placebo. Średnia liczba dni z migreną w miesiącu po 12 tygodniach terapii zmniejszyła się w porównaniu z okresem sprzed badania o 3,7 dnia dla dawki stosowanej miesięcznie oraz o 3,4 dnia dla dawki stosowanej co kwartał w porównaniu z grupą placebo, w której stwierdzono redukcję o 2,2 dnia ($p < 0,001$). Również odsetek pacjentów, którzy osiągnęli redukcję MMD o co najmniej 50% w miesiącu, był większy w grupach otrzymujących lek w porównaniu z grupą placebo: w grupie leczonych fremanezumabem kwartalnie taka redukcja dotyczyła 44,4% ($n = 128$) pacjentów, w grupie otrzymujących mniejszą dawkę co miesiąc 47,7% ($n = 137$), zaś w grupie placebo 27,9% ($n = 81$); $p < 0,001$.

Wykazano wyraźny wpływ fremanezumabu na redukcję liczby dni miesiącu, w czasie których stosowano

Tabela 1. Wyniki badań HALO EM, HALO CM i FOCUS z zastosowaniem fremanezumabu [8–10]

Badanie	Dawkowanie leku	Czas leczenia	Liczba badanych (n)	Kobiety (zakres %)	Wiek w latach (średnia SD)	Liczba dni z bólem głowy w miesiącu (średnia SD)	Liczba dni z migreną w miesiącu (średnia SD)
HALO EM [8]	Miesięcznie s.c.	12 tyg.	Łącznie 875	84–86	42,9 (12,7)	6,8 (2,9)	8,9 (2,6)
	Kwartalnie s.c.		290				
	Placebo		291				
HALO CM [9]	Miesięcznie s.c.	12 tyg.	Łącznie 1130	87–88	40,6 (12,0)	12,8 (5,8)	16,0 (5,2)
	Kwartalnie s.c.		379				
	Placebo		376				
FOCUS (EM i CM) [10]	Miesięcznie s.c.	12 tyg.	Łącznie 838	83–84	46,2 (11,0)	12,7 (5,8)	14,1 (5,6)
	Kwartalnie s.c.		283				
	Placebo		276				
						12,8 (5,9)	14,3 (6,1)

n – liczba badanych; SD (*standard deviation*) – odchylenie standardowe, s.c. (*subcutaneous*) – podskórnie; EM (*episodic migraine*) – migrena epizodyczna; CM (*chronic migraine*) – migrena przewlekła

leki abortywne (wszystkie rodzaje). Uzyskano redukcję z 7,7 do 4,7 dnia u pacjentów przyjmujących dawkę 225 mg oraz redukcję z 7,9 do 5 dni w grupie osób otrzymujących dawkę 675 mg w porównaniu z grupą badanych przyjmujących placebo, w której stwierdzono redukcję jedynie o 1,6 dnia ($p < 0,001$). Również w okresie krótszej obserwacji po rozpoczęciu terapii (4 tygodnie) wykazano zmniejszenie średniej liczby dni z migreną zarówno w grupie leczonych dawką 675 mg, jak i dawką 225 mg w porównaniu z placebo ($p < 0,001$).

Ciekawie przedstawia się również analiza podgrupy pacjentów niestosujących dodatkowo innej terapii profilaktycznej (poza fremanezumabem), w której średnia liczba dni z migreną była większa niż w całej badanej grupie i wynosiła od 8,9 do 9,1 dnia. Właśnie w tej grupie stosowanie fremanezumabu w dawce 675 mg zmniej-

szało MMD o 1,1 dnia w porównaniu z grupą placebo ($p < 0,001$), a w grupie stosującej fremanezumab w dawce 225 mg o 1,3 dnia ($p < 0,001$).

Skuteczność leku wykazano także w zakresie zmniejszania niesprawności wywołanej migreną mierzonej skalą MIDAS, co ma bezpośrednie przełożenie na poprawę jakości życia pacjentów. W grupie osób leczonych większą dawką fremanezumabu podawaną kwartalnie liczba punktów w skali MIDAS zmniejszyła się o 23 pkt ($p = 0,002$), w grupie otrzymujących mniejszą dawkę – o 24,6 pkt ($p < 0,001$) oraz o 17,5 w grupie placebo. W grupie osób leczonych większą dawką fremanezumabu podawaną kwartalnie liczba punktów w skali MIDAS zmniejszyła się średnio z 41,7 pkt na początku badania do 14,6 pkt po 3 miesiącach stosowania leku. Zmiana w porównaniu z punktem początkowym obliczona me-

Liczba dni, podczas których stosowano leki abortywne (średnia SD)	Stosowana terapia profilaktyczna (%)	Pierwszorzędowy punkt końcowy w ciągu 12 tyg.		Drugorzędowy punkt końcowy		
		Redukcja liczby dni z migreną w miesiącu	Redukcja liczby dni z migreną w miesiącu względem placebo	Redukcja liczby dni z migreną w miesiącu względem placebo w ciągu 4 tygodni	Redukcja liczby dni z użyciem leków abortywnych względem placebo w ciągu 12 tyg.	Co najmniej 50% redukcja liczby dni z migreną w ciągu 12 tyg. (% , n)
6,1 (3,1)	21,4	-3,7	-1,5	-1,8	-1,4	47,7 (137)
6,6 (3,1)	19,9	-3,4	-1,3	-1,6	-1,3	44,4 (128)
7,1 (3,0)	21,1	-2,2				27,9 (81)
11,1 (6,0)	22	-4,6	-2,1	-5,0	-2,3	41 (153)
11,3 (6,2)	20	-4,3	-1,8	-1,7	-1,8	38 (141)
10,7 (6,3)	21	-2,5				18 (67)
12,2 (6,0)	47 (133)	35 (98)	18 (50)	-3,5	-3,5	34 (97)
12,8 (6,2)	51 (140)	31 (85)	18 (49)	-3,1	-4,3	34 (95)
12,3 (6,3)	51 (142)	29 (82)	19 (54)			9 (24)

totalną najmniejszych kwadratów wyniosła -24,6 pkt. Ta redukcja liczby punktów w skali MIDAS spowodowała, że u pacjentów, u których stopień niesprawności na początku określono jako ciężki, po leczeniu fremanezumabem zmniejszył się do umiarkowanego, co świadczy o istotnym wpływie terapii na poprawę jakości życia pacjentów.

W badaniu HALO EM również u pacjentów, u których wcześniejsze terapie profilaktyczne (ok. 1/5 pacjentów leczona wcześniej topiramatem) okazały się nieskuteczne, fremanezumab w porównaniu z placebo okazał się skuteczny w redukcji liczby dni z migreną w miesiącu o około 1,5 dnia i o około 1,3 dnia w przypadku większej dawki stosowanej co kwartał w ciągu pierwszych 12 tygodni terapii. Wykazano skuteczność obu dawek, osiągnięto zarówno pierwszo-, jak i drugorzędowe punkty końcowe w migrenie epizodycznej.

Badanie HALO CM (migrena przewlekła)

Celem tego wielośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania były ocena skuteczności fremanezumabu podawanego pacjentom z migreną przewlekłą również w dwóch dawkowaniach: kwartalnym (675 mg na wizycie *baseline*, potem co 4 tygodnie placebo) oraz miesięcznym (675 mg na wizycie *baseline*, potem 225 mg co 4 tygodnie) przez 12 tygodni [9], a także ocena profilu bezpieczeństwa leku. Migrenę przewlekłą definiowano jako występowanie bólu głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu oraz migrenowego bólu głowy przez co najmniej 8 dni w miesiącu. Do badania włączono 1130 pacjentów, których zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do jednej z trzech grup:

leczonych fremanezumabem raz na kwartał ($n = 376$), otrzymujących fremanezumab raz na miesiąc ($n = 379$) oraz do grupy placebo ($n = 375$). Średnia liczba dni z bólem głowy w miesiącu w całej badanej grupie była wysoka i wynosiła 12,8–13,3.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu była zmiana średniej liczby dni z bólem głowy w miesiącu podczas 12 tygodni od pierwszej dawki leku w porównaniu z 28-dniowym okresem przed leczeniem. Dzień z bólem definiowano jako dzień, w którym ból trwał do 4 godzin i miał natężenie od dużego do umiarkowanego, lub dzień z bólem, w którym stosowano leki przeciwmigrenowe (tryptany lub ergotaminę) niezależnie od stopnia nasilenia i czasu trwania bólu.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były:

- zmiana MMD w miesiącu;
- odsetek pacjentów, którzy uzyskają co najmniej 50-procentową redukcję średniej liczby dni z bólem głowy w miesiącu;
- zmiana średniej liczby dni, w których zastosowano leki abortywne w miesiącu w okresie 12 tygodni od przyjęcia pierwszej dawki leku.

Ból migrenowy musiał spełnić kryteria czasu trwania co najmniej 4 godziny oraz kryteria migreny (z aurą lub bez aury) lub migreny prawdopodobnej (tylko jedno kryterium migreny nie jest spełnione). Dzień z migreną definiowano jako dzień, w którym ból głowy trwał co najmniej 4 godziny i spełniał kryteria migreny (z aurą lub bez aury) lub migreny prawdopodobnej (tylko jedno kryterium migreny jest nieobecne), lub dzień, w którym leki przeciwmigrenowe (tryptany lub ergotamina) zostały zastosowane w celu przerwania bólu głowy.

Inne drugorzędowe punkty kontrolne obejmowały:

- zmianę średniej liczby dni z bólem głowy w ciągu 4 tygodni po rozpoczęciu terapii u wszystkich pacjentów i w ciągu 12 tygodni u pacjentów, którzy nie otrzymywali dodatkowego leczenia profilaktycznego;
- zmianę średniej liczby punktów w teście HIT-6 (*six item Headache Impact Test*) po 4 tygodniach od ostatniej dawki leku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy został osiągnięty dla obu dawkowań. Wykazano redukcję średniej liczby dni z bólem głowy w miesiącu o 4,3 dnia w grupie pacjentów leczonych fremanezumabem podawanym kwartalnie oraz o 4,6 dnia w grupie otrzymujących lek raz w miesiącu w porównaniu z grupą placebo, w której stwierdzono redukcję o 2,5 dnia ($p < 0,001$).

Osiągnięto również drugorzędowe punkty końcowe. Znamienne więcej pacjentów leczonych fremanezumabem uzyskało co najmniej 50-procentową redukcję średniej liczby dni z bólem głowy w miesiącu: przy dawkowaniu kwartalnym (38%, $n = 141$) i dawkowaniu miesięcznym (41%, $n = 153$) w porównaniu z placebo (18%, $n = 67$) ($p < 0,001$). Wyraźnie zmniejszyła się konieczność użycia leków abortywnych – wykazano znaczną redukcję w zakresie średniej liczby dni w miesiącu, podczas których stosowano leki z powodu bólu głowy: w grupie osób leczonych fremanezumabem kwartalnie o 3,7 dnia, w grupie otrzymujących lek miesięcznie o 4,2 dnia, a w grupie placebo o 1,9 dnia ($p < 0,001$).

Stopień niesprawności wywołanej migreną oceniany w skali HIT-6 zmniejszał się już po 4 tygodniach od ostatniej dawki leku w grupie leczonych fremanezumabem kwartalnie o 1,9 pkt, w grupie otrzymujących lek co miesiąc o 2,4 pkt, w porównaniu z grupą placebo ($p < 0,001$).

W badaniu HALO CM wykazano skuteczność fremanezumabu u pacjentów z migreną przewlekłą w postaci zmniejszenia średniej liczby dni z bólem głowy w miesiącu (o ok. 2 dni), MMD oraz mniejszej niesprawności w życiu codziennym wywołanej migreną. Efekt terapeutyczny pojawiał się już po 4 tygodniach od podania pierwszej dawki leku.

Badanie FOCUS

Ponieważ z badania HALO zostali wyłączeni pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na stosowane wcześniej co najmniej dwie terapie profilaktyczne (podobnie jak w większości badań oceniających skuteczność innych terapii profilaktycznych w migrenie), nie było danych pomocnych w wyborze terapii profilaktycznej w takiej grupie chorych [10]. Aby uniknąć błędów związanych z nie-

właściwym doborem pacjentów do terapii prewencyjnej podjęto się oceny skuteczności i bezpieczeństwa fremanezumabu u pacjentów z trudną do leczenia migreną epizodyczną lub migreną przewlekłą. Była to grupa chorych z udokumentowanym niepowodzeniem 2–4 terapii profilaktycznych zaliczanych do różnych klas w ciągu ostatnich 10 lat.

Badanie FOCUS było dużym badaniem międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, do którego włączono 838 pacjentów z migreną [migrena epizodyczna $n = 329$ (39%); migrena przewlekła $n = 509$ (61%)], którzy otrzymali: placebo ($n = 279$), fremanezumab stosowany kwartalnie ($n = 276$) oraz fremanezumab stosowany co miesiąc ($n = 283$) przez okres 12 tygodni; w grupie pacjentów z migreną przewlekłą miesięczne dawki wyglądały następująco: 1. miesiąc 675 mg; drugi i trzeci 225 mg. Była to grupa chorych z trudną do leczenia migreną; aż połowa pacjentów (50%, $n = 415$) nie odpowiedziała wcześniej na dwie terapie profilaktyczne, 32% ($n = 265$) nie odpowiedziało na trzy terapie prewencyjne i 18% ($n = 153$) chorych nie odpowiedziało na stosowane uprzednio cztery terapie profilaktyczne. Brak odpowiedzi na terapię profilaktyczną definiowano jako brak poprawy klinicznej po co najmniej 3-miesięcznym stosowaniu leku w danej dawce stwierdzony przez lekarza prowadzącego. Najczęściej stosowanymi lekami profilaktycznymi, na które nie odpowiadali pacjenci, były β -adrenolityki (53–57%), leki przeciwpadaczkowe (67–77%) oraz trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (45–49%). Jednak pośród badanych znaleźli się również chorzy leczeni flunaryzyną, kondesartanem, toksyną botulinową i kwasem walproinowym. W badanej grupie aż 52% ($n = 435$) pacjentów nadużywało leków abortywnych. W okresie włączania do badania chorzy nie mogli przyjmować żadnych leków profilaktycznych, nie mogli również otrzymać iniekcji toksyny botulinowej w okresie ostatnich 3 miesięcy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym tego badania była zmiana MMD w trakcie 12 tygodni po przyjęciu pierwszej dawki leku.

Drugorzędowy punkt końcowy obejmował:

- zmianę MMD, ale w okresie 4 tygodni od pierwszej dawki leku oraz
- odsetek pacjentów z co najmniej 50-procentową odpowiedzią kliniczną definiowaną jako minimum 50-procentowa redukcja MMD w ciągu 4 tygodni i w ciągu 12 tygodni od przyjęcia pierwszej dawki leku. Dodatkowymi drugorzędowymi punktami były:
- zmiana średniej liczby dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym natężeniu w ciągu 4 tygodni oraz w ciągu 12 tygodni od pierwszej dawki;
- zmiana liczby dni w miesiącu, w których pacjent stosował leki do przerywania bólu.

Dodatkowo oceniano również:

- odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 75-procentową odpowiedź kliniczną mierzoną redukcją liczby dni z migreną w miesiącu;
- odsetek pacjentów ze 100-procentową odpowiedzią kliniczną (tzw. *super responders*), a więc takich, u których nie wystąpiły napady migreny w ciągu 12 tygodni terapii.

Wykazano, że redukcja MMD w ciągu 12 tygodni od podania pierwszej dawki (pierwszorzędowny punkt końcowy) była większa w grupie leczonych fremanezumabem raz na kwartał w porównaniu z grupą placebo (3,7 vs 0,6; $p < 0,0001$) oraz otrzymujących fremanezumab raz na miesiąc w porównaniu z placebo (4,1 vs 0,6; $p < 0,0001$). Efekt terapeutyczny fremanezumabu w porównaniu z placebo był podobny zarówno w podgrupie z migreną epizodyczną (fremanezumab stosowany kwartalnie o 3,1 dnia; $p < 0,0001$; fremanezumab stosowany raz na miesiąc o 3,1 dnia; $p < 0,0001$), jak i w podgrupie z migreną przewlekłą (fremanezumab stosowany raz na kwartał o 3,2 dnia; $p < 0,0001$; fremanezumab stosowany raz na miesiąc o 3,8 dnia; $p < 0,0001$).

Osiągnięto również drugorzędowe punkty końcowe. Wykazano redukcję MMD w ciągu pierwszych 4 tygodni od rozpoczęcia terapii w grupie leczonych fremanezumabem podawanym kwartalnie w porównaniu z grupą placebo ($p < 0,0001$). Odsetek pacjentów z co najmniej 50-procentową odpowiedzią kliniczną po 4 tygodniach

był prawie 6-krotnie większy zarówno w grupie leczonych fremanezumabem stosowanym co kwartał (34%, $n = 95$), jak i w grupie otrzymujących lek raz na miesiąc (34%, $n = 97$) w porównaniu z grupą placebo (9%, $n = 24$) ($p < 0,0001$). Podobnie odsetek chorych, którzy osiągnęli co najmniej 50-procentową odpowiedź kliniczną po 4 tygodniach od podania leku, był większy w grupach leczonych fremanezumabem podawanym kwartalnie (38%, $n = 105$) [iloraz szans (OR, *odds ratio*) 5,8; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 3,6–9,3; $p < 0,0001$] i fremanezumabem podawanym co miesiąc (36%, $n = 101$) (OR 5,3; 95% CI 3,3–8,4; $p < 0,0001$) w porównaniu z grupą placebo (10%, $n = 28$).

Osiągnięto także dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe. Redukcja średniej liczby dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym natężeniu była większa w grupie osób leczonych w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo zarówno w okresie 12 tygodni od początku terapii o 3,2 dnia dla fremanezumabu podawanego co kwartał ($p < 0,0001$) i o 3,6 dnia dla fremanezumabu podawanego co miesiąc ($p < 0,0001$), jak i w okresie 4 tygodni od rozpoczęcia terapii – o 3,7 dnia przy stosowaniu leku kwartalnie ($p < 0,0001$), o 3,9 dnia przy stosowaniu co miesiąc ($p < 0,0001$). Ponadto wykazano skuteczność fremanezumabu w aspekcie redukcji średniej liczby dni w miesiącu, w których konieczne było zastosowanie leków do przerywania bólu głowy: przy dawkowaniu raz na kwartał o 3,1 dnia, przy dawkowaniu raz na miesiąc o 3,4 dnia ($p < 0,0001$) w ciągu 12 tygodni od początku terapii w porównaniu z grupą placebo.

Ciekawie przedstawia się analiza pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 75-procentową poprawę kliniczną, oraz tych, którzy uzyskali 100-procentową redukcję kliniczną w ciągu 12 tygodni terapii. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 75-procentową poprawę kliniczną (redukcja $\geq 75\%$ w zakresie miesięcznej liczby dni z migreną), oraz tych, którzy uzyskali redukcję (brak dni z migreną) o 100% co najmniej przez miesiąc w ciągu 12 tygodni od podania pierwszej dawki, był większy w przypadku zastosowania obu dawek leku (fremanezu-

mab co kwartał $p = 0,0021$, fremanezumab co miesiąc $p = 0,0076$) w porównaniu z grupą placebo.

Wyniki badania FOCUS wykazały, że fremanezumab podawany zarówno raz w miesiącu, jak i raz na kwartał jest skuteczny w populacji pacjentów z trudną do leczenia migreną epizodyczną i przewlekłą, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na kilka (do czterech) terapii lekami z różnych klas (grup) farmakologicznych. Zysk terapeutyczny dotyczył redukcji liczby dni z migreną w miesiącu, redukcji liczby dni z bólem głowy w miesiącu oraz zmniejszenia liczby dni ze stosowaniem leków abortywnych o około 3,5 dnia w miesiącu. Ponad jedna trzecia pacjentów stosujących fremanezumab raz w miesiącu oraz raz na kwartał uzyskała co najmniej 50-procentową redukcję MMD w ciągu 4 tygodni od padania pierwszej dawki leku. Efekt długotrwałej terapii fremanezumabem będzie można ocenić po wynikach badania *FOCUS extension*, którego zakończenie jest planowane na czerwiec 2020 roku.

Podsumowanie

We wszystkich trzech badaniach fazy III i IIIb wykazano skuteczność fremanezumabu zarówno w terapii profilaktycznej pacjentów z migreną epizodyczną z dużą liczbą napadów, jak i u pacjentów z migreną przewlekłą [8–10]. Co więcej, fremanezumab okazał się skuteczny także w migrenie trudnej do leczenia, kiedy wcześniejsze liczne (nawet 4) terapie prewencyjne nie odniosły skutku. Wyniki tych badań dają nadzieję pacjentom, u których dotychczasowa terapia nie przyniosła rezultatu, a których funkcjonowanie codzienne i jakość życia dzięki nowoczesnej celowanej terapii mogą się znacznie poprawić.

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CGRP lub będące antagonistami receptora CGRP są rekomendowane przez ekspertów europejskich zarówno dla pacjentów z migreną epizodyczną, jak i z migreną przewlekłą, u których wcześniejsze maksymalnie dwie terapie profilaktyczne (należące do dwóch różnych grup farmakologicznych) nie przyniosły rezultatu. Są zalecane także u chorych, u których stosowana terapia profilaktyczna lekami doustnymi nie może być prowadzona z powodu chorób współistniejących, działań niepożąda-

nych oraz nieprzestrzegania zaleceń terapii [11]. Zgodnie z wynikami badania FOCUS fremanezumab jest skuteczny nawet w przypadku niepowodzenia większej liczby stosowanych uprzednio terapii profilaktycznych (nawet 4 różne terapie). Zapis w Charakterystyce Pro-

duktu Leczniczego preparatu zawierającego fremanezumab jest znacznie szerszy – zgodnie z nim lek jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu.

Piśmiennictwo

1. Stovner L.J., Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J. Headache Pain* 2010; 11: 289–299.
2. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1211–1259.
3. Hepp Z., Bloudek L.M., Varon S.F. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J. Manag. Care Pharm.* 2014; 20: 22–23.
4. Hepp Z., Dodick D.W., Varon S.F. i wsp. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015; 35: 478–488.
5. Edvinsson L., Goadsby P.J. Extracerebral manifestations in migraine. A peptidergic involvement? *J. Intern. Med.* 1990; 228: 299–304.
6. Fremanezumab. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ajovy. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 15.11.2019).
7. Melo-Carrillo A., Stressman A.M., Nir R.R. i wsp. Fremanezumab – a humanized monoclonal anti-CGRP antibody-inhibits thinly myelinated (A δ) but not unmyelinated (C) meningeal nociceptors. *J. Neurosci.* 2017; 37: 10587–10596.
8. Dodick D.W., Silberstein S.D., Bigal M.E. i wsp. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319: 1999–2008.
9. Silberstein S.D., Dodick D.W., Bigal M.E. i wsp. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 2113–2122.
10. Ferrari M.D., Diener H.C., Ning X. i wsp. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394: 1030–1040.
11. Sacco S., Bendtsen L., Ashina M. i wsp. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J. Headache Pain* 2019; 20: 6.