

ARTIGO DE REVISÃO

Utilização de Anticorpos Monoclonais no Tratamento da Enxaqueca. A Revolução Terapêutica Há Muito Esperada?

Monoclonal Antibodies for Migraine prophylaxis. The long-awaited therapeutic revolution?

Raquel Gil Gouveia^{1,2}, Elsa Parreira^{1,3}

1-Centro de Cefaleias, Hospital da Luz, Lisboa;

2-Consulta de Cefaleias, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa;

3-Consulta de Cefaleias, Hospital Fernando da Fonseca, Amadora.

Informações sobre o artigo:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 18, Número 1, Novembro de 2018. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
© 2018 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Enxaqueca
CGRP
Anticorpo Monoclonal
Terapêutica preventiva

Key-words:

Migraine
CGRP
Monoclonal Antibody
Migraine prophylaxis

Correspondência

com o autor:

Raquel Gil Gouveia
Serviço de Neurologia
Hospital da Luz
Av. Lusíada n.º 100
1500-650 Lisboa, Portugal
rgilgouveia@gmail.com

Resumo

A Enxaqueca é uma patologia muito prevalente a nível global (14.7% da população mundial) e acarreta importantes custos económicos, sociais e pessoais. Apenas 15 % dos doentes que necessitam de profilaxia o estão a fazer adequadamente; dois terços abandonam o tratamento preventivo por ausência de eficácia e/ou pelos efeitos secundários. O CGRP (péptido relacionado com o gene da calcitonina) tem emergido como um neuropéptido implicado na fisiopatogenia das crises de enxaqueca; os seus níveis aumentam durante as crises, a sua administração desencadeia crises e o tratamento das crises com triptanos reverte esse aumento. O bloqueio da sua ação será, pois, uma via inovadora para se obterem tratamentos eficazes. Vários antagonistas do CGRP (gepants) estão em fase de realização de ensaios clínicos para tratamento agudo, com resultados positivos, mas muitos ainda a aguardarem publicação. Foram desenvolvidos 3 anticorpos monoclonais antiCGRP (eptinezumab, galcanezumab e fremanezumab) e 1 anticorpo antireceptor do CGRP (erenumab), para a profilaxia da enxaqueca, todos eles de administração parentérica e em fases diferentes de aprovação pelas autoridades regulatórias. Múltiplos ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos, de fase II e III realizados em doentes com Enxaqueca episódica, com Enxaqueca episódica frequente e em menor número com Enxaqueca crónica, revelaram robusta e consistentemente eficácia nos objetivos primários (na maioria redução de até 2.4 dias com enxaqueca mensalmente quando comparado com placebo) e secundários avaliados. O perfil de segurança é aparentemente favorável. Ao contrário dos fármacos preventivos orais, são bem tolerados com uma percentagem de efeitos secundários sobreponível à do placebo ou apenas com efeitos locais. Os anticorpos monoclonais surgem como uma inovadora arma terapêutica na Enxaqueca e que apesar do seu elevado preço poderão revolucionar o tratamento da Enxaqueca sobretudo nos casos de episódica frequente ou crónica que não toleram ou não obtêm benefício com os atuais preventivos.

Abstract

Migraine is a highly prevalent condition, afflicting about 14.7% of the world population. It has a high personal, social and economic burden. Only 15% of migraine patients that need prophylactic therapy are correctly taking medication; 2/3 of patients abandon treatment due to tolerability or efficacy issues. CGRP (calcitonin gene-related peptide) is a neuropeptide that has a pivotal role in migraine pathogenesis: it is released during a migraine attack, sumatriptan normalizes CGRP levels during the acute attack in parallel with relief

of headache symptoms and CGRP infusion in migraine susceptible patients triggers a migraine attack. CGRP blockage is thus a novel and unique strategy for effective migraine therapy. Numerous CGRP antagonists (gepants) are being tested in acute migraine therapy clinical trials with positive results. 3 anti-CGRP monoclonal antibodies (fremanezumab, galcanezumab and eptinezumab) and 1 anti-CGRP receptor monoclonal antibody (erenumab) have been developed for migraine prophylaxis, all of them given parenterally and at different stages of regulatory agencies approval. Several phase II and III trials in episodic migraine patients, in high frequency migraineurs and in chronic migraineurs gave significant, robust and consistent preventive positive efficacy results, achieving in all their primary end point, mostly reduction of monthly headache days (overall 0.4-2.4 days superior to placebo) as most of their secondary end points. There were no security issues in those trials. Contrary to what happens with the oral migraine preventives, all the monoclonal antibodies were well tolerated in the clinical trials and had side effects similar to placebo with the exception of local injection site reactions. Despite their high cost, anti-CGRP or anti-CGRP receptor monoclonal antibodies are novel and promising new preventive migraine therapies which could be especially useful for high frequency episodic migraineurs or chronic migraineurs that have failed or don't tolerate other oral prophylactic agents.

Introdução

As cefaleias são doenças extremamente prevalentes, em particular a Cefaleia de Tensão e a Enxaqueca são a terceira e a sexta doenças mais prevalentes do planeta, com uma frequência estimada de 26.5% e 14.7% respetivamente - ou seja, cerca de 35% da população mundial sofre de uma destas patologias⁽¹⁾.

A Enxaqueca, por si só, é a 2ª causa de anos vividos com incapacidade do Planeta, em todas as regiões, ambos os géneros e todas as idades, sendo a principal causa de incapacidade de origem neurológica no Mundo, acima da Doença de Alzheimer, Epilepsia e Esclerose Múltipla⁽²⁾. As pessoas com enxaqueca perdem em média 5% do seu tempo de vida para a doença⁽³⁾.

O sofrimento causado pela Enxaqueca é individual, acarretando custos intangíveis e um impacto significativo, mesmo fora das crises, com redução da qualidade de vida por medo e antecipação da próxima crise, o que condiciona evicção da participação em atividades laborais, familiares ou sociais, dificuldade em assumir compromissos com consequências emocionais e afetivas^(4,5).

A Enxaqueca implica custos económicos diretos em cuidados de saúde (com medicação, exames complementares, consultas, internamento, atendimento urgente) mas estima-se que 70% do seu custo total é indireto, traduzido por absentismo, diminuição da produtividade laboral e diminuição da participação na vida social e fa-

miliar, com as consequentes implicações económicas⁽⁶⁾. Desta forma a enxaqueca traduz um sério problema de saúde pública – estimando-se o seu custo anual em \$12 a 20 mil milhões nos Estados Unidos^(7,8) e em 27 mil milhões € na Europa⁽⁹⁾.

O tratamento da enxaqueca diminuiu o impacto da doença no indivíduo, melhora a qualidade de vida⁽¹⁰⁾ e é custo-efetivo^(11,12). Este inclui duas abordagens – o tratamento agudo ou controle da crise e o tratamento preventivo, ou o controle da expressão da doença.

O tratamento farmacológico agudo é recomendado para a quase totalidade dos doentes com enxaqueca; embora existam múltiplas opções terapêuticas para esse efeito, 78% dos doentes mantêm aproximadamente 2 crises severas por mês, em metade das quais são obrigados a suspender todas as suas atividades e retirar-se para a cama ou local sossegado⁽¹³⁾.

Os fármacos atualmente comercializados que apresentam maior eficácia no controle agudo da enxaqueca são os triptanos. Mesmo utilizando-os, apenas 30% dos doentes conseguem estar sem dor 2h após a sua toma, embora 60% consigam diminuir a intensidade da dor⁽¹⁴⁾ se a medicação for administrada precocemente, enquanto a dor é ligeira a moderada⁽¹⁵⁾. Após esta resposta inicial, cerca de um terço dos doentes apresenta recorrência da dor nas 24h seguintes, obrigando à utilização de um reforço da medicação aguda.

O tratamento preventivo é recomendado não só para controle da frequência das crises, mas também para redução da sua intensidade. Muito embora não existam recomendações universais sobre o número de dias com dor e/ou dor severa que indique formalmente a instituição de medicação preventiva, esta é considerada acima dos 6 dias de dor (com 50% de dor severa) podendo ser oferecida a doentes com 4 ou mais dias de dor, em que pelo menos 2 sejam de dor severa, o que representa cerca de 25,7% e 13,1% dos doentes, respetivamente⁽¹³⁾.

O tratamento preventivo da enxaqueca é efetuado com fármacos de classes farmacológicas distintas (antiepiléticos/neuromoduladores, beta-bloqueantes, antidepressivos e bloqueadores dos canais de cálcio)^(16,17) apresentando eficácia equivalente independentemente da classe farmacológica utilizada⁽¹⁸⁾. Em média, estes fármacos reduzem 1 a 2 dias de crise por mês, sendo que a probabilidade de reduzir em pelo menos 50% os dias de crise é o dobro nos doentes medicados, em relação ao placebo. Estima-se a necessidade de tratar 7 doentes para obter uma redução > 50% num caso⁽¹⁸⁾.

A taxa de adesão à terapêutica preventiva é baixa mesmo nos doentes crónicos, entre 26% a 29% aos 6 meses e apenas 17% a 20% ao ano de tratamento⁽¹⁹⁾; 50% dos doentes descontinua a terapêutica até aos 60 dias⁽²⁰⁾. A descontinuação é motivada principalmente pela falta de eficácia (40 a 45% dos casos) e pela ocorrência de efeitos secundários (35 a 47% dos casos), raramente por dificuldades relativas ao custo da medicação (1 a 10%). Apenas 8 a 14% descontinuam a terapêutica por percepção de eficácia/ melhoria clínica⁽²¹⁾. Desta forma, é frequente estes doentes efetuarem várias tentativas terapêuticas com os mesmos ou outros fármacos; num ano 23% trocam de profilático e 41% reiniciam o mesmo preventivo⁽²⁰⁾.

Numa consulta de referência, cerca de 21% dos doentes com enxaqueca episódica e 79% com enxaqueca crónica podem ser considerados “refratários”, significando que não obtiveram resposta terapêutica a pelo menos 2 fármacos com eficácia estabelecida na profilaxia da enxaqueca, de 2 classes farmacológicas diferentes, efetuados em doses adequadas para a profilaxia durante pelo menos 2 meses (ou suspensos precocemente por efeitos adversos)⁽²²⁾.

Em resumo, dos cerca de 15% da população mundial que sofre de enxaqueca, apenas 30% controla as suas

crises de forma eficaz em menos de 2h e, dos 40% que teriam benefício com terapêutica preventiva, apenas 15% consegue cumprir o plano terapêutico com sucesso. Existe assim uma necessidade real de terapêuticas preventivas mais eficazes e melhor toleradas para cerca de um terço das pessoas com enxaqueca, ou seja, 5% da população mundial.

CGRP (Calcitonin Gene Related Protein) e os seus recetores

O CGRP é um neuropéptido de 37 aminoácidos sintetizado nos neurónios sensitivos, em múltiplos locais do sistema nervoso central e periférico, por *splicing* alternativo, específico de tecido, a partir do gene da calcitonina - CGRP (CALC), localizado no cromossoma 11, tendo como funções a regulação cardiovascular, a mediação da inflamação neurogénica e a modulação da nociceção⁽²³⁾.

Tem duas isoformas - o β -CGRP expresso sobretudo no sistema nervoso entérico, onde regula a secreção e motilidade gastrointestinal⁽²³⁾; e o α -CGRP presente nos terminais aferentes dos neurónios sensoriais que inervam os vasos de todos os órgãos e muito amplamente no sistema nervoso central, incluindo córtex, núcleos subcorticais do tálamo, hipotálamo e tronco, na amígdala e no cerebelo⁽²⁴⁾.

O recetor canónico do CGRP é um complexo proteico transmembranar que associa um complexo proteico acoplado à proteína G (recetor calcitonin-like, CALCRL) a uma proteína modificadora da atividade do recetor (RAMP 1), sendo que o domínio de ligação ao CGRP está na interface entre estas proteínas⁽²³⁾.

Ao receber o ligando, há ativação do recetor por via do AMP cíclico e das subsequentes vias de ativação e ampliação de sinal, com rápida fosforilação do CALCRL e internalização do recetor, seguida de reciclagem do mesmo para a membrana celular⁽²⁵⁾. A sua expressão encontra-se sobretudo nas células gliais e no citoplasma dos neurónios do trigémeo, tálamo, hipotálamo, amígdala, córtex, no músculo liso das paredes vasculares intracranianas, na dura-máter e no tronco cerebral (sobretudo na substância cinzenta periaquedutal, área postrema, núcleo pântico da rafe e núcleo espinhal do trigémeo), nalgumas áreas em que a barreira hematoencefálica não existe⁽²⁴⁾.

O α -CGRP é expresso num terço a metade dos neurónios do gânglio do trigémeo, sendo o neuropéptido

mais abundante nesta localização, existindo co-expressão com os recetores serotoninérgicos 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}^(24,26) mas não com os recetores de CGRP⁽²⁷⁾. O α -CGRP encontra-se nos neurónios pequenos e médios, enquanto que os recetores do CGRP se encontram nos neurónios maiores e nas células gliais satélites (que desempenham um papel importante na inflamação e na dor)⁽²⁷⁾. O α -CGRP é igualmente expresso nas projeções de fibras sensitivas e nociceptivas do gânglio, quer nas não mielinizadas (fibras C) quer em pequenas fibras mielinizadas A δ dirigidas para a espinhal medula, para o cérebro e para os vasos durais⁽²⁸⁾. Outros dois recetores da mesma família, com semelhanças estruturais, que se podem encontrar nos neurónios trigeminais, são os da adrenomedulina e da amilina, que também podem ser ativados pelo CGRP, embora de forma menos potente⁽²³⁾.

A libertação do CGRP pelos neurónios sensitivos trigeminais pode ser estimulada pela capsaicina e inibida por regulação pré-sináptica nos recetores serotoninérgicos 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} e 5-HT_{1F}⁽²⁵⁾.

Dado que a maioria dos fármacos que atuam na enxaqueca não atravessam a barreira hematoencefálica, presume-se que a sua ação terapêutica se exerça sobretudo a nível do gânglio do trigémio, que se encontra fora dos limites dessa barreira mas que é uma peça fulcral na transmissão nociceptiva cefálica e na inervação dos vasos intracranianos⁽²⁹⁾. Em modelos animais foi possível obter respostas no gânglio do trigémio após estimulação mecânica ou elétrica da parede do seio longitudinal superior, com uma latência compatível à das fibras C e A δ e demonstrar que estas respostas eram eficazmente bloqueadas pela aplicação local de ergotamina, sumatriptano e zolmitriptano, mas não de soro fisiológico, suportando a hipótese de que o local de ação destes fármacos pode ser periférico⁽³⁰⁾. No entanto, quer com inibidores serotoninérgicos dos recetores 5HT_{1B}/ID (triptanos)⁽³⁰⁾ quer com os antagonistas dos recetores do CGRP (gepants)⁽³¹⁾ também é possível inibir a transmissão nociceptiva trigeminal por ação direta na substância cinzenta periquedural, o que levanta a hipótese destes fármacos terem uma ação complementar fora do complexo trigemino-cervical, ou seja, terem também ação central no circuito fisiopatológico da enxaqueca.

As fibras trigeminais contendo CGRP que se projetam para os vasos intracranianos têm como ação induzir vasodilatação arterial (e não venosa) mediada pela

ativação da adenilato-ciclase, aumentando o fluxo sanguíneo cerebral e desempenhando também um papel na inflamação neurovascular⁽³²⁾. A sua ação fisiológica inclui manter o tónus vascular cerebral mas a denervação experimental das arteríolas não tem implicações na regulação do fluxo sanguíneo em condições fisiológicas, apenas se torna relevante em situações de vasoconstrição (por exemplo na hemorragia subaracnoideia)^(29,33).

O CGRP Como Alvo Terapêutico na Enxaqueca

O papel do CGRP na enxaqueca é estudado desde os anos 80-90 do século passado, inicialmente no contexto da pesquisa de marcadores bioquímicos da enxaqueca, no estudo experimental do sistema trigemino-vascular. Na altura foi demonstrado em gatos e humanos que a estimulação do gânglio do trigémio levava ao aumento do fluxo sanguíneo cerebral e à libertação de CGRP e substância P, sendo ambos os efeitos parcialmente revertidos pelo tratamento com dihidroergotamina ou sumatriptano⁽³⁴⁾.

Em seguida foi documentado o aumento no nível do CGRP no sangue venoso jugular de humanos durante as crises de enxaqueca, o que não se verificou com outros neuropéptidos tais como neuropéptido Y, péptido vasoativo intestinal (VIP) ou a substância P⁽³⁵⁾. Estudos posteriores corroboraram o seu incremento em crises espontâneas ou experimentais (desencadeadas pelo óxido nítrico), no soro, saliva e LCR, e a sua redução em consequência do tratamento da dor com triptanos, coincidindo com o alívio algíco⁽²³⁾.

Os níveis de CGRP estão também relativamente aumentados na fase intercrítica, em doentes com enxaqueca relativamente a voluntários saudáveis, sendo os níveis superiores nos doentes com enxaqueca crónica do que nos com enxaqueca episódica, o que sugere uma relação com a atividade da doença⁽³⁶⁾.

Por fim, foi documentada que a injeção intravenosa de CGRP desencadeava cefaleias e/ou crises de enxaqueca em doentes com enxaqueca⁽³⁷⁾, crises com e sem aura em doentes com enxaqueca com aura⁽³⁸⁾ e não em controles, sendo que as cefaleias induzidas pela injeção de CGRP são revertidas pelos triptanos⁽³⁷⁾.

Restava avaliar se a inibição do CGRP era uma estratégia eficaz no tratamento da enxaqueca. O primeiro estudo de prova-de-conceito realizado neste sentido foi em 2004, testando com sucesso o BIBN 4096 BS (olcegepant) para controle da dor e dos outros sintomas da

enxaqueca, obtendo uma taxa de resposta de 66% sem efeitos secundários significativos (apenas parestesias)⁽³⁹⁾. O seu desenvolvimento foi limitado pela sua formulação não permitir a administração oral⁽⁴⁰⁾.

Em 2007 foi desenvolvido o agente oral telcagepant (MK-0974); uma meta-análise de 8 ensaios de fase II e III, controlados, randomizados e duplamente cegos de telcagepant 200mg a 300mg em 4011 participantes verificou uma superioridade versus placebo e uma equivalência aos triptanos, no controle da crise às 2h, sem efeitos adversos significativos⁽⁴¹⁾. No entanto, o desenvolvimento do fármaco foi suspenso por casos de hepatotoxicidade num ensaio de fase IIA testando a utilidade do telcagepant como agente profilático, administrado diariamente durante 3 meses⁽²³⁾.

Outros antagonistas foram testados em ensaios de fase II com eficácias equivalentes; o programa do MK-3207 também foi terminado por potencial hepatotoxicidade, sendo que o desenvolvimento de outros compostos como o BI 44370 TA, o BMS-927711 e o MK-1602 acabou por ser suspenso nessa altura⁽²³⁾.

Três moléculas de nova geração com estrutura diferente que não produzem o metabolito hepatotóxico estão em desenvolvimento, o ubrogepant e o rimegepant para tratamento agudo e o atogepant/MK-8031/AGN-241689 para profilaxia.

O Ubrogepant (MK-1602) 100mg foi testado num ensaio de fase II para o tratamento de crise, no qual a dose de 100mg foi superior ao placebo no objetivo primário de ausência de dor às 2h (25.5% vs 8.9%)⁽⁴²⁾. Em 2017/2018 terminaram dois ensaios de fase III para o tratamento agudo da enxaqueca – os dados apresentados do ACHIEVE I, que comparou as doses de 50 e 100mg, foram positivos, obtendo-se uma taxa de doentes sem dor às 2h de 21.2% com uma dose única de 100 mg, 19.2% com 50 mg e 11.8% com placebo⁽⁴³⁾; O ACHIEVE II comparou as doses de 25 e 50mg com placebo, obtendo taxas de resposta às 2h de 21.8% com uma dose única de 50 mg, 20.7% com 50 mg e 14.3% com placebo⁽⁴⁴⁾.

O Rimegepant (BHV-3000) foi estudado em 2 ensaios de fase III (301 e 302) na dose de 75mg, em se que obtiveram taxas de ausência de dor às 2h de 19.2% e 19.6%, mantida até às 48h em 11.6% e 9.9%, contra 14.2% e 12% e 7.2 e 6% do placebo respetivamente^(45,46).

Em ambas as substâncias não foram relatados problemas de tolerabilidade, encontrando-se a decorrer

estudos de extensão abertos para avaliar a segurança e tolerabilidade a longo prazo^(47,48).

O Atogepant/ MK-8031/ AGN-241689 está a ser investigado na profilaxia da enxaqueca episódica num ensaio de fase II/III que foi positivo nas doses de 10, 30 e 60mg⁽⁴⁹⁾ mas do qual ainda se aguarda a publicação de resultados.

Este grupo de pequenas moléculas denominados “gepants” funcionam como antagonistas dos recetores do CGRP por terem alta afinidade para um resíduo entre as moléculas do RAMP 1 e CALCRL, bloqueando a ligação do CGRP ao seu recetor⁽²⁵⁾. Têm fraca penetração no sistema nervoso central – um estudo de PET documentou que doses terapêuticas de telcagepant administrado perifericamente não ocuparam recetores no sistema nervoso central⁽⁵⁰⁾ - admitindo-se assim que a maior parte da sua influência é periférica, ao nível do gânglio do trigémio⁽²³⁾.

Em termos de potenciais efeitos adversos, o bloqueio do CGRP levanta preocupações devido ao seu papel protetor, em termos cardio-cerebrovasculares dado que, foi documentada a sua libertação em contexto de isquemia miocárdica⁽⁵¹⁾. Por outro lado, a sua administração em concentrações supra-fisiológicas consegue aumentar o tempo total de exercício durante a prova de esforço em doentes de angina⁽⁵²⁾.

Em termos experimentais, em voluntários saudáveis, não parece existir papel vasoconstritor a nível coronário do telcagepant⁽⁵³⁾ nem sistémico ou cerebral do olcagepant⁽⁵⁴⁾.

Desenvolvimento dos Anticorpos Monoclonais Anti CGRP

Os primeiros anticorpos monoclonais anti-CGRP foram sintetizados nos anos 80 do século passado, para medição do CGRP por radioimunoensaios e localização tecidual por imunohistoquímica. Desde 2013 foram desenvolvidos com objetivo terapêutico três anticorpos monoclonais humanizados anti-CGRP (galcanezumab, eptinezumab e fremanezumab) e um anticorpo monoclonal humano anti-recetor do CGRP (erenumab), em específico contra a proteína de fusão do domínio extracelular do CALCRL e RAMP1 humanos, sendo 5000 vezes mais seletivo para este recetor do que para qualquer um dos restantes recetores da mesma família⁽²⁵⁾. Uma vantagem potencial de utilizar o recetor como alvo será a de evitar a interferência com a função de outros

recetores do CGRP, embora correndo o risco de ser menos eficaz caso se verifique que os restantes recetores também têm um papel relevante na fisiopatologia da enxaqueca⁽⁵⁵⁾.

Sendo moléculas de grande dimensão, não será expectável que os anticorpos monoclonais tenham ação no sistema nervoso central, mas seria previsível que fossem eficazes a nível periférico, tal como os “gepants” e os triptanos^(50,56).

As técnicas mais modernas de produção destes compostos minimizam problemas como a imunogenicidade através da utilização de compostos totalmente humanizados e melhoram a sua eficácia através da pré-seleção dos compostos com maior afinidade. A engenharia genética permite também modificar a região FC do anticorpo de forma a permitir gerir a sua citotoxicidade mediada por células assim como a sua biodisponibilidade e semi-vida⁽⁵⁷⁾.

Estes compostos primam pela especificidade e pela ausência de metabolização hepática, com muito menor risco de efeitos adversos sistémicos e de interações medicamentosas, melhorando a tolerabilidade. A sua longa semivida, de semanas, permite administrações muito espaçadas (1 por mês), o que melhora a adesão terapêutica. Consegue-se assim minorar dois dos principais problemas com as terapêuticas preventivas atualmente disponíveis para a enxaqueca, com o consequente incremento do seu potencial benefício. Como problemas existe a impossibilidade de administração oral, por se tratarem de moléculas proteicas de grande dimensão e com pouca permeabilidade transmembranar e, apesar de baixo, o risco imunogénico, que inclui as reações no local da picada e reações imunológicas sistémicas à infusão, assim como o desenvolvimento de anticorpos neutralizadores⁽⁵⁸⁾.

I. Eptinezumab

O Eptinezumab é um anticorpo IgG1 humanizado anti-CGRP que se liga de forma potente e seletiva a ambas as isoformas (α e β) do CGRP humano, apresentando um início de acção *in vitro* duas vezes mais rápido que o Fremanezumab⁽⁵⁹⁾.

No ensaio de fase I (NCT01579383) verificou-se uma semivida de 32 dias para a dose endovenosa de 1000 mg com uma cinética linear independente do género e sem interações farmacocinéticas com o sumatriptano. A formulação subcutânea tinha 70% de bioequivalência mas

foi selecionada a endovenosa pela sua eficácia e efeito imediato⁽⁵⁸⁾.

O Eptinezumab tem dois ensaios de fase II como preventivo da enxaqueca, o NCT01772524⁽⁶⁰⁾ para prevenção de enxaqueca episódica frequente (entre 5 a 14 dias de enxaqueca por mês) em monoterapia e o NCT02275117 (fase IIb) para a enxaqueca crónica⁽⁶¹⁾.

Com enxaqueca episódica foram incluídos 163 doentes, em centros Norte-Americanos, que receberam uma administração única de 1000 mg endovenoso ou placebo. O objetivo principal foi determinar a segurança às 12 semanas; não houve diferença significativa na proporção ou tipo de eventos adversos em relação ao placebo. O objetivo primário de eficácia foi atingido, verificando-se uma redução de 5.6 dias por mês de enxaqueca (versus 4.6 placebo) às 8 e 12 semanas; 60% dos participantes tiveram uma redução de pelo menos 50% nos dias de enxaqueca e 16% ficaram completamente sem crises às 12 semanas. Onze participantes (6.7%) desenvolveram anticorpos anti Eptinezumab, sem alteração da farmacocinética ou eficácia do composto⁽⁶⁰⁾.

Com enxaqueca crónica foram incluídos 616 doentes e efetuada uma administração única endovenosa de Eptinezumab 300mg, 100mg, 30mg, 10 mg ou placebo. O objetivo principal foi de eficácia - a percentagem de participantes a atingir uma redução de 75% de dias de enxaqueca às 12 semanas, tendo sido atingido para 33% na dose de 300mg, 31% nos 100mg e 21% no placebo, sem terem sido registados problemas de segurança⁽⁶¹⁾.

Estão ainda a decorrer estudos de fase III com o Eptinezumab: o PROMISE I (NCT02559895) para a enxaqueca episódica frequente e o PROMISE II (NCT02974153) para a enxaqueca crónica^(62,63).

O PROMISE I incluiu 900 doentes nos Estados Unidos e na República de Georgia que foram randomizados para uma dose única de Eptinezumab 300mg, 100mg ou placebo em monoterapia, tendo sido atingido o objetivo principal (taxa de resposta às 12 semanas) com redução de 4.3 dias para a dose de 300mg, 3.9 dias para a de 100 mg versus 3.2 dias para o placebo. O ensaio incluí monitorização de segurança até às 56 semanas e ainda se encontra a decorrer, embora tenha sido já encerrado o recrutamento⁽⁶²⁾. O PROMISE II incluiu 1072 participantes em vários centros dos Estados Unidos e Europa, com o mesmo desenho, mas com a monitorização de segurança até às 36 semanas. O recrutamento já terminou e os resultados anunciados incluem redução de

8,2 dias de dor, versus 5.6 dias para placebo, com 61% (versus 39% placebo) dos participantes atingindo uma redução de pelo menos 50% e 15% (versus 5% placebo) com uma resposta de 100% aos 3 meses. Os efeitos adversos mais frequentes (em taxa idêntica ao placebo) foram a nasofaringite aguda, artralgias, tonturas, ansiedade e fadiga⁽⁶³⁾.

Está a decorrer ainda um estudo aberto de segurança a longo prazo (NCT02985398), em centros norte-americanos, utilizando a mesma dose repetida cada 12 semanas ao longo de 56 semanas em 128 participantes com enxaqueca crónica⁽⁶⁴⁾.

2. Galcanezumab

O Galcanezumab é um anticorpo IgG4 humanizado anti-CGRP cuja farmacocinética foi estudada em ensaios de fase I realizados em 284 participantes saudáveis, tendo sido demonstrada uma semivida de 28 dias após administração subcutânea de 1 a 600mg, repetindo a administração de 150mg cada 6 semanas e atingindo uma concentração sérica máxima entre os 7 a 13 dias, sem problemas de segurança⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. Dos 3 anticorpos anti-CGRP é o que se dissocia do alvo mais facilmente *in vitro*, o que pode implicar que permita uma maior disponibilidade do CGRP e uma menor eficácia⁽⁵⁹⁾.

O Galcanezumab tem dois ensaios de fase II como preventivo da enxaqueca em monoterapia, o NCT 01625988⁽⁶⁸⁾ que utiliza uma única dose e o NCT 02163993 (fase IIb) que compara 4 doses, ambos para prevenção de enxaqueca episódica frequente.⁽⁶⁹⁾

No ensaio com uma única dose foram randomizados 218 doentes, que eram tratados com 150mg ou placebo administrado a cada duas semanas durante 12 semanas, sendo a avaliação de eficácia o objetivo primário: houve redução de 4.2 dias no braço ativo versus 3 dias no placebo e a taxa de respondedores a 100% foi de 32% versus 17% no placebo. Embora não houvesse diferença significativa nos eventos adversos em relação ao placebo, houve efeitos adversos que ocorreram no braço ativo com maior frequência do que no placebo, nomeadamente dor e/ou eritema no local da injeção, infeções respiratórias superiores e dor abdominal⁽⁶⁸⁾.

No ensaio de fase IIb foram randomizados 410 doentes dos Estados Unidos da América, aleatorizados para as doses de 5, 50, 120, 300 mg ou placebo, administradas mensalmente durante 12 semanas. O objetivo primário foi determinar a superioridade de pelo menos

l dosagem de Galcanezumab versus placebo, e foi atingido para a dose de 120mg, que demonstrou uma redução de 4.8 dias versus 3.7 dias no placebo. O perfil de segurança foi sobreponível ao ensaio de dose única⁽⁶⁹⁾.

O programa de desenvolvimento do Galcanezumab incluiu 4 estudos de fase III todos comparando as doses de 120 e 240 mg: o EVOLVE I (NCT 02614183) em centros dos Estados Unidos e Canadá e o EVOLVE II (NCT02614196) em centros dos Estados Unidos, Europa, América do Sul e Ásia, ambos para a enxaqueca episódica frequente e cujos resultados já estão publicados^(70,71); os restantes estão ainda em curso e são internacionais, o REGAIN (NCT02614261)⁽⁷²⁾ para a enxaqueca crónica e o NCT02614287⁽⁷³⁾, estudo aberto para a enxaqueca episódica, com o objetivo de monitorizar a segurança a longo prazo (12 meses) da administração mensal.

O EVOLVE I incluiu 858 doentes que foram randomizados para duas doses de Galcanezumab (120mg ou 140mg) ou placebo em administrações subcutâneas mensais durante 6 meses em monoterapia, tendo sido atingido o objetivo principal – redução de 4.7 dias para a dose de 120mg, 4,6 para a de 240mg e 2.8 dias para placebo. A obtenção de uma redução de > 50% das crises ocorreu em 62,3 e 60,9% versus 38,6% no placebo e a redução de 100% em 15,6%, 14,6% e 6,2% respetivamente. Os efeitos adversos foram equivalentes ao placebo excecpto as reações no local da injeção, em particular eritema, prurido e dor local. O estudo teve uma taxa de descontinuação de 18,1%, por efeitos adversos em < 5%, equivalente em todos os braços. A presença e título dos anticorpos neutralizantes foi avaliada não se verificando risco imunogénico⁽⁷¹⁾.

O EVOLVE II incluiu 922 doentes que foram randomizados no mesmo desenho, tendo tido resultados equivalentes de eficácia - redução de 4.3 dias para a dose de 120mg, 4,2 para a de 240mg e 2.3 dias para placebo, com identificação de resposta às 4 semanas e a obtenção de uma redução de > 50% das crises em 59 e 57% versus 36% do placebo e a redução de 100% em 11,5%, 13,8% e 5,7% respetivamente. O perfil de segurança foi equivalente; este estudo teve uma taxa de descontinuação de 14%, determinada sobretudo pela decisão do doente de descontinuar e pela ocorrência de efeitos adversos⁽⁷⁰⁾.

O REGAIN tem uma amostra prevista de 825 doentes sendo os resultados aos 3 meses equivalentes aos do

EVOLVE, com uma redução de 4.3 dias com a dose de 240mg versus 2,2 para placebo e uma taxa de redução > 50% de 27,6% para a dose de 120mg, 27,5% para os 240mg e 15.4% para placebo⁽⁷⁴⁾.

O estudo de segurança incluiu 250 doentes, após um ano verificou-se que os efeitos adversos mais frequentes de ambas as doses de Galcanezumab (> 10%) incluem dor no local da injeção, nasofaringite e infeção respiratória superior; ocorreram 3 efeitos adversos graves no grupo de 120mg e 7 no de 240mg. A taxa de descontinuação por efeitos adversos foi de 8%, idêntica em ambas as doses⁽⁷⁵⁾.

O Galcanezumab foi aprovado pela FDA como preventivo da enxaqueca em Setembro de 2018.

3. Fremanezumab

O Fremanezumab é um anticorpo IgG2 humanizado anti- α e β -CGRP inicialmente desenvolvido para administração endovenosa, mas posteriormente modificado para permitir a sua administração subcutânea.

Foram realizados 6 ensaios de fase I^(76,77) envolvendo 117 participantes saudáveis, sendo que em três testaram a farmacocinética de uma única administração endovenosa de diferentes doses entre 0,2 a 2000 mg. Dois outros estudos avaliaram a resposta à injeção subcutânea de capsaicina e o último avaliou a utilização de duas doses sequenciais após 2 semanas, entre 30 e 300mg. Não se verificaram efeitos adversos significativos, a semivida das doses de 30 a 2000mg foi de 40 a 48 dias; a segunda dose no estudo sequencial teve uma semivida de 41 a 50 dias⁽⁷⁶⁾. No estudo que comparou a administração única de 225 ou 900mg de Fremanezumab por via subcutânea ou intravenosa, não se verificaram diferenças significativas em termos de segurança ou farmacocinética⁽⁷⁷⁾.

Foram realizados simultaneamente 2 ensaios de fase IIb (NCT02025556 e NCT02021773) nos Estados Unidos da América, um na enxaqueca episódica frequente, outro na enxaqueca crónica^(78,79). Ambos os estudos utilizaram a formulação subcutânea administrada a cada 4 semanas durante 3 meses, no estudo da enxaqueca episódica em 2 doses (225 e 675mg) e placebo e no estudo da enxaqueca crónica utilizaram as doses de 675mg de indução, com reforços de 225mg e a dose de 900mg. Ambos os estudos permitiam a utilização de outros preventivos, 1 fármaco no estudo da episódica e até 2 no da crónica, em dose estável nos 3 meses pré-randomização^(78,79).

O estudo da enxaqueca episódica incluiu 297 participantes e o da crónica 264, ambos atingiram o objetivo principal às 9 para 12 semanas de reduzir, na episódica⁽⁷⁸⁾ os dias com enxaqueca – obtendo-se - 6,09 na dose de 675mg, -6,26 na dose de 225mg e -3,46 no placebo e, na crónica⁽⁷⁹⁾, o número de horas com enxaqueca: - 59,84 horas para o grupo de 675/225mg, - 67,51 no grupo dos 900mg e - 37,10 no placebo; em ambos a resposta pôde ser prevista após o primeiro mês de tratamento.

Os efeitos adversos relacionados com o tratamento ocorreram entre 56% e 40% dos casos com placebo, 46% e 53% na dose mais baixa e 59% e 47% na dose mais elevada nos ensaios da Enxaqueca episódica⁽⁷⁸⁾ e crónica⁽⁷⁹⁾, respetivamente.

O Fremanezumab tem 3 estudos de fase III na Enxaqueca, dois de eficácia na episódica (NCT02629861) e crónica (NCT02621931)^(80,81) e um de segurança a longo prazo (NCT0268103)⁽⁸²⁾.

Ambos os estudos de eficácia (HALO) decorreram nos Estados Unidos da América, Canadá, Europa e Ásia; os participantes foram randomizados para uma dose subcutânea de 225mg a cada 4 semanas, uma dose inicial de 675mg seguida de placebo a cada 4 semanas ou placebo, durante 12 semanas. Em ambos foram excluídos doentes que tinham falhado previamente 2 classes de preventivos da enxaqueca e foi permitida a utilização simultânea de um preventivo em dose estável numa proporção (30%) de doentes incluídos^(80,81).

No estudo na enxaqueca episódica foram randomizados 791 participantes; o objetivo primário, de eficácia, foi a redução do número de dias com enxaqueca às 12 semanas, obtendo 4 dias na dose mensal de 225mg, 3,9 dias na dose única de 675mg e 2,6 dias no placebo⁽⁸⁰⁾. O estudo na enxaqueca crónica teve 1130 participantes, sendo o objetivo primário também a redução do número de dias com enxaqueca às 12 semanas, obtido com 4,6 dias na dose mensal de 225mg, 4,3 dias na dose única de 675mg e 2,5 dias no placebo⁽⁸¹⁾. A taxa de efeitos secundários total foi equivalente ao placebo, mas nos grupos com tratamento ativos verificaram-se mais reações locais – dor, endurecimento e eritema no local da picada^(80,81).

O estudo de segurança ainda se encontra a decorrer, pretende incluir 1842 participantes com desenho semelhante aos estudos de eficácia, incluindo os diagnósticos de enxaqueca episódica e crónica nos 2 regimes de administração – 225mg cada 4 semanas ou 675mg cada 12

semanas, por um período de 533 dias⁽⁸²⁾.

O Fremanezumab foi aprovado pela FDA como preventivo da enxaqueca em Setembro de 2018.

4. Erenumab

O Erenumab é um anticorpo 100% humano IgG2 cujo alvo é o recetor do CGRP, e não a molécula, ocupando reversivelmente o local de ligação do CGRP entre as subunidades CALCRL e RAMP1 sendo específico para este recetor (e menos para os outros recetores da mesma família), funcionando assim como um inibidor competitivo do CGR, potente e de alta afinidade. Comparativamente ao telcagepant é um inibidor mais potente e mais específico, dado que o telcagepant também atua nos recetores da amilina (AMY1)⁽⁸³⁾.

Foi o primeiro anticorpo monoclonal aprovado pela FDA (Maio 2018) e à data de hoje o único aprovado pela EMA (Jul 2018) para prevenção da enxaqueca episódica em adultos com mais de 4 dias por mês de crise, estando já comercializado nos Estados Unidos na forma de auto-injector na dose de 70mg, podendo ser administrados 70 ou 140mg mensalmente.

No seu desenvolvimento foram realizados 2 ensaios de fase I (NCT01688739 e NCT01723514) que envolveram 109 participantes saudáveis e com enxaqueca e em que se demonstrou que a semi-vida da dose de 70mg foi de 21 dias. O Erenumab é detetável 30 a 160 dias pós-dose, sendo que em doses superiores a 70mg resulta em níveis detetáveis após 100 dias. Os efeitos adversos foram frequentes mas ligeiros e a presença de anticorpos neutralizadores não teve implicação na segurança⁽⁸⁴⁾.

O Erenumab tem 4 ensaios de fase II, o primeiro (NCT01952574) decorreu nos Estados Unidos e Europa, incluindo 483 participantes com enxaqueca episódica para avaliar a segurança e eficácia da administração subcutânea mensal nas doses de 7 mg, 21 mg, 70 mg ou placebo às 12 semanas. Verificou-se que apenas a dose de 70mg obteve uma redução significativa do número de dias com enxaqueca 3,4 versus placebo (2,3 dias) mas não ocorreram problemas de segurança, apesar de 3% dos participantes terem anticorpos neutralizantes⁽⁸⁵⁾. Este estudo tem uma fase de extensão aberta (NCT02174861) até às 256 semanas, que incluiu 383 participantes e que prevê a administração de Erenumab 70mg a cada 4 semanas durante 5 anos e que ainda decorre. Estão disponíveis resultados de uma análise inte-

rina efetuada após um ano, que reteve 80% (307) dos participantes que aceitaram participar na extensão. Verificou-se uma redução do número de dias de enxaqueca de 2,6 dias desde o início da fase de extensão (de 6.3 dias às 12 semanas para 3,7 às 64) e de 5.1 dias desde o início do estudo, de 8.8 para 3.7 na semana 64. Do ponto de vista de segurança foram registados dois eventos adversos graves na fase de extensão, um caso de isquemia miocárdica transitória durante uma prova de esforço e um caso fatal de enfarte agudo do miocárdio, num doente com fatores de risco vasculares e simultaneamente tratado com vasoconstritores, que foi considerado não relacionado com o fármaco do estudo⁽⁸⁶⁾.

O terceiro estudo de fase II (NCT02066415) decorreu nos Estados Unidos e Europa, incluindo 667 participantes com enxaqueca crónica, 40% com abuso medicamentoso e 50% que tinham previamente falhado 2 ou 3 preventivos, por falta de eficácia. Pretendeu avaliar a segurança e eficácia da administração subcutânea mensal nas doses de 70 mg, 140 mg ou placebo às 12 semanas, com uma avaliação de segurança às 24 semanas. Os resultados foram uma redução combinada de 6.6 dias contra 4,2 do placebo, com uma taxa de resposta > 50% de 40% na dose de 70mg, 41% na de 140mg e 23% no placebo. A taxa de eventos adversos foi equivalente ao placebo e não houve nenhum evento cardiovascular grave⁽⁸⁷⁾.

Encontra-se ainda a decorrer o quarto estudo de fase II (NCT02630459) na enxaqueca episódica que falhou pelo menos 2 preventivos prévios em 475 participantes no Japão⁽⁸⁸⁾.

Um outro estudo do Erenumab, de fase II (NCT02575833) foi efetuado especificamente para avaliar a segurança cardiovascular do fármaco⁽⁸⁹⁾, sendo avaliada a tolerância de doentes com angina estável (77% homens, com idade média de 65 anos) ao esforço numa prova de esforço realizada 30 minutos após administração subcutânea de 140mg de Erenumab. Não se verificou nenhuma alteração da tolerância cardiovascular, medido pelo tempo médio em prova, pelo tempo até a alteração de ST ou ao aparecimento de dor, sugerindo que o perfil cardiovascular do Erenumab é favorável.

Dois ensaios de fase III, o ARISE (NCT02483585) e o STRIVE (NCT02456740) foram ambos efetuados na enxaqueca episódica frequente e levaram à aprovação do produto em 2018;

O ARISE incluiu 577 participantes dos Estados Uni-

dos e Europa, tendo sido este até à data o único estudo do desenvolvimento dos anticorpos monoclonais que decorreu em Portugal, em 4 centros da Grande Lisboa. Foi um estudo equivalente aos de fase II com o objetivo primário de eficácia na enxaqueca episódica, permitindo co-tratamento com até um outro profilático em dose estável numa proporção dos indivíduos, mas excluindo casos com mais de 2 falhas prévias em preventivos. O estudo comparou placebo à dose mensal subcutânea de 70 mg durante 12 semanas, após as quais se seguia uma fase aberta de 28 semanas. Foi atingido o objetivo às 12 semanas, com uma redução de 2,9 dias versus 1,8 no placebo e uma taxa de respondedores > 50% de 40% versus 30% no placebo. O perfil e percentagem de casos com efeitos adversos foi equivalente ao placebo⁽⁹⁰⁾.

O STRIVE incluiu 955 indivíduos nos Estados Unidos e Europa, num desenho equivalente (enxaqueca episódica, permitia um preventivo numa proporção dos indivíduos) mas que na fase de dupla ocultação comparou as doses de 70mg e 140mg com placebo e durante 24 semanas, também seguido de uma fase aberta de 28 semanas. O objetivo primário de eficácia às 24 semanas foi atingido, com uma redução de 3,2 dias na dose de 70mg, 3,7 dias na dose de 140mg e 1,8 dias no placebo. A redução de > 50% das crises foi atingida em 43.3% dos doentes na dose de 70mg, 50.0% na de 140mg e 26.6% no placebo. Da mesma forma, não houve diferenças relevantes na incidência e perfil de efeitos adversos⁽⁹¹⁾. Os dados referentes às fases de extensão, abertas, destes dois estudos ainda não foram divulgados.

Estão ainda a decorrer dois outros ensaios de fase III com Erenumab, o LIBERTY (NCT03096834)⁽⁹²⁾ e o EMPOWER (NCT03333109)⁽⁹³⁾.

O LIBERTY pretende estudar a população de doentes refratária, incluindo 246 doentes com enxaqueca episódica que tinham efetuado 2-4 tratamentos profiláticos prévios sem sucesso, num desenho paralelo comparando a dose de 140mg com placebo durante 12 semanas. O estudo atingiu o seu objetivo de eficácia primário, da redução de pelo menos 50% dos dias de enxaqueca, que foi 30.3% no braço ativo contra 13.7% no placebo. Não se verificaram problemas de segurança. O resultados aguardam publicação⁽⁹²⁾.

O EMPOWER pretende avaliar eficácia na enxaqueca episódica, comparando as doses de 70mg, 140g com placebo às 12 semanas, sem fase aberta e o seu objetivo é estudar 880 participantes não caucasianos, decorren-

do apenas na América do Sul e Ásia. Teve início em Fevereiro de 2018 e ainda está a recrutar⁽⁹³⁾.

Aplicação Clínica dos Anticorpos Monoclonais Anti-CGRP

Com a exceção dos braços terapêuticos com algumas doses mais baixas exploradas nos ensaios de fase II, todos os estudos de fase II e III efetuados com anticorpos monoclonais na enxaqueca episódica ou crónica foram positivos e atingiram o seu objetivo primário, que, na maioria dos ensaios, foi o da redução do número de dias por mês com enxaqueca.

Uma meta-análise publicada em 2017, apenas com os 5 ensaios de fase II que estavam disponíveis à data incluiu dados de 1001 doentes de um ensaio de Galcanezumab (LY2951742)⁽⁶⁸⁾, dois de Fremanezumab (TEV-48125)^(78,79), um de Erenumab (AMG334)⁽⁸⁵⁾ e um de Eptinezumab (ALD403)⁽⁶⁰⁾. Nesta avaliação foi corroborado o benefício terapêutico, consistente em todos os ensaios, sem que se verificasse superioridade de nenhum dos fármacos avaliados, sendo que a descida de número de dias com dor por mês contra placebo foi de 1 a 2.18 dias. Em termos de efeitos adversos, estes não foram superiores a placebo exceto para as tonturas. Dado o pequeno número de estudos envolvidos, estes dados necessitam de corroboração com os dados dos ensaios de fase III⁽⁹⁴⁾.

A salientar que todos os objetivos secundários de eficácia foram também atingidos em todos os estudos, sendo que alguns ensaios privilegiaram medidas de impacto e de qualidade de vida enquanto que outros se mantiveram focados apenas nas medidas habituais de eficácia – dias de enxaqueca por mês, dias com necessidade de triptano por mês, taxa de resposta de 50%^(62,63,70,71,80,81,90,91). A tabela 1 apresenta em sumário as diferenças entre os resultados dos ensaios de fase III disponíveis nesta data. Não se tratando de uma comparação direta ou de uma meta-análise, permite ter uma noção global dos resultados principais e efeitos adversos esperados e graves que se verificaram.

O efeito dos anticorpos monoclonais parece consistente, dado que a redução de dias com enxaqueca varia entre 0.4 e 2.6⁽⁹⁵⁾. Um dado relevante a destacar é que existiu um grupo de 6 a 10% dos doentes que obteve uma redução de 100% - ausência total de crises – no período avaliado^(62,63). Este é um grupo interessante de seguir não só para verificar a sustentabilidade da respos-

Tabela 1. Ensaios de Fase III de Anticorpos Monoclonais para a Profilaxia da Enxaqueca

	EPTINEZUMAB#		ERENUMAB		GALCANEZUMAB		FREMANEZUMAB	
TIPO	Humanizado, Anti CGRP		Humano, Anti R-CGRP		Humanizado, Anti CGRP		Humanizado, Anti CGRP	
Desenvolvimento	Alder Biopharmaceuticals		Amgen / Novartis		Eli Lilly & Co.		Teva Pharmaceuticals	
Administração	IV cada 12 semanas		SC cada 4 semanas		SC cada 4 semanas		SC cada 4 OU 12 semanas	
Desenho	Monoterapia		Permite 1 preventivo; exclui > 2 falhas (refratária)		Permite 1 preventivo; exclui > 2 falhas (refratária)		Permite 1 preventivo; exclui > 2 falhas (refratária)	
Objetivo primário	↓ DEM Semana 12-1		↓ DEM Semanas (9 a 12, ARISE) OU (12 a 24, STRIVE) versus (-4 a 0) Baseline		↓ DEM Mês 6-1		↓ DEM Semana 12 – baseline (semana -4 a 0) Episódica; ↓ DCM Semana 12 – baseline (semana -4 a 0) Crónica;	
Objetivos Secundários	TR 75% Semana 1 a 4 TR50% e 75% Semanas 1 a 12 % doentes com crise no Dia+1		TR 50%, ↓ DTM ↓ 5 pts MPFID-PI e EA Semanas (9 a 12, ARISE) OU (12 a 24, STRIVE) versus Baseline		TR 50%, 75% e 100%, Mês 6-1 ↓ DTM Mês 6-1 MSQ e PGI-S Mês 6-4 MIDAS Mês 6-Baseline		Episódica: TR 50%, ↓ DTM, ↓ DEM em monoterapia e MIDAS Crónica: TR 50%, ↓ DEM, ↓ DEM em monoterapia e HIT-6	
Enx. Episódica*	100mg ↓ DEM . TR 50% . TR 75% . TR 100%	300mg -0.7% ns -1.1% 12.4% 18.9% 6% ns ---	70mg† -1.1 / -1.4 10.2 / 16.7%	140mg -1.9 23.4%	120mg†† -1.9 / -2.0 24.6 / 23.3% 19.5 / 15.7% 9.4 / 5.8%	240mg†† -1.8 / -1.9 22.3 / 20.5% 19.2 / 16.5% 8.4 / 8.1%	225mg 4S -1.5 19.8% ---	675mg 12S -1.2 16.5% ---
Enx. Crónica*	100mg ↓ dias enx. . TR 50% . TR 75% . TR 100%	300 mg -2.1 18.3% 11.7% ---	Sem dados de fase III disponíveis		Sem dados de fase III disponíveis		225mg 4S -2.1 23.0% ---	675mg 12S -1.8 20.0% ---
Objetivos Secundários	% crises D+1 Enx. Crónica		70mg† DTM -0.6 / -0.9 ↓PI -1.3/-2.2 ↓EA -1.4/-1.9	140mg DTM -1.4 ↓PI -2.6 ↓EA -2.4	120mg†† DTM -1.8 / -1.8 MSQ 7.7 / 8.8 PGI-S -0.3 / -0.3 MIDAS -6.3/-9.2	240mg†† -1.86/ -1.7 7.4 / 7.3 -0.3 / -0.3 -5.2 / -8.2	225mg 4S†‡ DTM -1.4 DEM -2.4 DEMm -1.3 / -2.2 MIDAS -7.0 HIT-6 -2.4	675mg 12S -1.3 -2.3 -1.1 / -1.9 -5.4 -1.9
Efeitos Adversos*								
. TOTAL	-1%	5%	- 6.6% / -5.7%	- 7.5%	5.1 / 2.7%	7.3% / 9.2%	4.2 / 7%	4.3 / 6%
. EA graves	0	0	-0.6 / 0.3 %	-0.3 %	0.04 / 1.1 %	0 / 2.0%	-1.4 / -1%	-1.4 / -1%
. Descontinuação por EA	0	1.3%	1.5 / -0.3 %	-0.3%	SI / 0,5%	SI / 2,3%	0 / 0	0 / -1%
. EA mais frequentes (os 3 mais frequentes nos braços ativos)	Nasofaringite Inf. Resp. Sup. Náusea, Fadiga	Nasofaringite Inf. Resp. Sup. Tonturas, Inf. Urinária, Náusea	Inf. Resp. Sup. Dor local inj. Nasofaringite	Nasofaringite, Inf. Resp. Sup. Sinusite, obstipação	‡Reação e prurido local injeção Dor e eritema nasofarin-gite e sinusite	‡Reação / prurido local injeção,prurido Dor eritema no local injeção, inf. urinária sinusite, inf. Resp. sup. nasofaringite,	‡dor, edema e eritema local inj. Inf. Resp. Sup. nasofaringite, Inf. urinária	‡dor, edema e eritema local inj. Inf. Resp. Sup. nasofaringite, Inf. urinária
Efeitos Adversos em todos os expostos:	Sem informação de fase III		Sem ef. adv. superiores a placebo		+ Reações locais que placebo		+ Reações locais que placebo	
. Superiores a Placebo			1 evento fatal (EAM)		0 eventos fatais		2 eventos fatais (Suicídio, DPOC)	
. Eventos Fatais			2 eventos cardiovasculares		1 tentativa suicídio		1 tentativa suicídio, †PFH	
. Preocupações			ACN presentes em cerca 6 a 13% (fase II)		Indução de ACN (5 a 9%) > placebo (fase III)		ACN presentes em cerca 1% (fase II)	
. AC neutralizantes (ACN)	ACN presentes em cerca 14% (fase II)							

LEGENDA:

* Os dados de eficácia e efeitos adversos apresentados são a diferença para placebo; os efeitos adversos descritos representam os 3 mais frequentes ocorridos no braço do fármaco, com cada dose

Dados de resumos apresentados na AAN 2018

DEM – Dias de Enxaqueca por mês; DCM – Dias de Cefaleias por mês; DTM – Dias de triptano/ tratamento específico enxaqueca por mês; TR 50% - Percentagem de indivíduos que obtiveram uma redução de 50% ou mais nos dias de enxaqueca; TR 75% - Percentagem de indivíduos que obtiveram uma redução de 75% ou mais nos dias de enxaqueca; TR 100% - Percentagem de indivíduos que obtiveram uma redução de 100% nos dias de enxaqueca; MPFID-PI – Incapacidade Física (Physical Impairment) do Migraine Physical Function Impact Diary; MPFID-EA – Atividades de Vida Diária (Everyday Activities) do Migraine Physical Function Impact Diary; MSQ - Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; PGI-S - Patient Global Impression of Severity; MIDAS - Migraine Disability Assessment Scores; SI – Sem Informação; PFH – Provas função hepática.

† Dados da dose de 70mg ARISE/STRIVE respetivamente

†† Dados de cada dose de 120mg e 240 mg do EVOLVE I / EVOLVE II respetivamente

††† Dados de cada dose do estudo na Enxaqueca Episódica / Enxaqueca crónica respetivamente

‡ Diferença significativa versus placebo

ta ao longo do tempo e a possibilidade de recorrência após suspensão do fármaco, mas sobretudo para estudar a biologia desta resposta; a pré-identificação dos doentes com alta probabilidade de resposta pode ajudar na seleção dos doentes a tratar com estes fármacos.

Outro aspeto importante que se salientou em todos os estudos de fase III foi a rapidez de início de ação, sendo o fármaco mais rápido o Epinezumab, de administração endovenosa^(62,63) no qual a resposta pode ser prevista às 2 semanas de terapêutica, em contraste com os restantes que demoram cerca de 4 semanas a distinguir-se do placebo^(70,71,80,81,90,91).

Neste aspeto há superioridade em relação às alternativas, dado que os fármacos orais requerem titulação, que geralmente demora 2 a 4 semanas, sendo que a resposta inicial se verifica também a partir das 4 semanas, sendo mais expressiva após 6 meses⁽⁹⁶⁾. Em relação à toxina botulínica é claramente superior, dado que a diferença pode surgir apenas após as 12 semanas de terapêutica⁽⁹⁷⁾.

O custo do tratamento será, à partida, a principal e grande desvantagem destas terapêuticas e nos contextos em que se coloque a comparticipação estatal dos mesmos, este custo terá que ser cuidadosamente avaliado e balanceado com a magnitude do efeito.

Uma outra potencial desvantagem será a via de administração, dado que necessita de administração parentérica, o que pode ser de difícil adaptação para alguns doentes. As formulações subcutâneas provavelmente disponibilizarão um auto-injetor (como é exemplo o do Erunumab) permitindo a administração no domicílio. A formulação endovenosa, a ser comercializada, representa um desafio maior em termos de administração. No entanto, considerando o longo tempo entre administrações (4/4 ou 12/12 semanas) até será previsível que o problema da má adesão à terapêutica profilática na enxaqueca possa ser minorado com estes fármacos.

Algumas dúvidas ainda persistem sobre a eficácia deste grupo, em particular faltam dados de utilização de longo prazo, da existência de recaídas após a sua suspensão, da utilidade nos grupos de doentes mais refratários (que não responderam a 2 preventivos prévios) e que foram excluídos destes ensaios, da sua utilização em complementaridade com outros preventivos e ainda na cefaleia por utilização excessiva de medicação. Em conclusão, os dados disponíveis corroboram o papel do CGRP na fisiopatologia da enxaqueca e são promissores

quanto à utilidade clínica desta nova classe.

Em relação à segurança, tal como expectável, esta classe não apresentou nenhum problema relevante de toxicidade hepática – que é uma preocupação com os fármacos alternativos que atuam no CGRP. Apenas se verificou aumento das provas de função hepática num dos estudos, sendo ligeiras e sem significado clínico^(80,81).

Dado que uma das funções do GCRP é a vasodilatação, uma das preocupações na utilização destes fármacos é o risco de provocar ou agravar a patologia cardiovascular e/ou de provocar ou diminuir a eficácia do controle farmacológico da hipertensão arterial⁽²⁵⁾. Não foram identificados riscos em nenhum dos ensaios efetuados, tendo todos incluído monitorização clínica, laboratorial e de ECG^(62,63,70,71,80,81,90,91). De referir que a população avaliada nos ensaios clínicos (doentes relativamente jovens e sem comorbilidade importante) não é a população que apresenta maior risco cardiovascular⁽²⁵⁾. Há a assinalar, no entanto, dois eventos cardiovasculares graves em que um resultou mesmo na morte do participante, ambos ocorridos no mesmo estudo de Erunumab 70mg na utilização continuada após 12 semanas⁽⁹⁸⁾. Embora pareçam casos pontuais e não tenham sido associados ao fármaco experimental, a verdade é que de todos os indivíduos já expostos em termos de ensaio apenas temos informação sobre 235 que se mantiveram num estudo aberto de extensão durante cerca de 3 anos. Não está pois completamente esclarecido⁽²⁵⁾ apesar dos dados animadores já publicados, se o bloqueio a longo prazo de um potente vasodilatador como o CGRP não terá consequências negativas em situações agudas, como em eventos cardiovasculares agudos (crises de HTA, acidentes vasculares cerebrais, enfartes do miocárdio e outras situações de isquemia aguda)⁽⁵²⁾. Os dados dos restantes estudos de extensão em curso e os dados pós-comercialização vão ajudar a perceber se existe, de facto, algum risco cardiovascular acrescido.

O CGRP tem, adicionalmente, funções não relacionáveis com o sistema nervoso e vascular, sobretudo a nível das glândulas suprarrenais, rins, pâncreas, intestino e osso⁽⁹⁹⁾, sendo que os efeitos da inibição crónica do CGRP nestes sistemas é desconhecido. Sobretudo o bloqueio do β CGRP pode ter implicações gastrointestinais relevantes, já que em estudos animais foi documentada lesão da mucosa gastro-intestinal com a utilização de antagonistas do CGRP⁽¹⁰⁰⁾ assim como alterações da motilidade do tubo digestivo⁽¹⁰¹⁾, o que potencialmente

pode induzir problemas de obstipação e/ou diarreia.

Uma outra preocupação de segurança relaciona-se com a possibilidade de penetração destas substâncias através da barreira hemato-encefálica. Por princípio, dado o seu elevado peso molecular (~150.000 Da) existe uma probabilidade muito pequena (da ordem de 1:1000) de penetração através da barreira⁽¹⁰²⁾, pelo que o teórico bloqueio do CGRP central será muito pequeno e não será expectável existir algum efeito com relevância clínica. Daqui se presume que a sua ação seja no gânglio ou ramos terminais do trigémio ou na dura mater⁽¹⁰³⁾. No entanto, desconhece-se o risco do bloqueio do CGRP central se existirem patologias que cursem com a disrupção da barreira, em particular a hemorragia sub-aracnoideia.

Nos ensaios não foi verificado nenhum efeito secundário particular associado com o mecanismo de ação e, em particular, não houve problemas graves relacionados com a potencial imunogenicidade. A ocorrência de anticorpos anti-fármaco foi baixa (1 a 15%), não associada a eventos clínicos ou laboratoriais^(60,74,75,79). A salientar que dois dos fármacos estudados (Galcanezumab e Fremanezumab) apresentaram reações locais à picada acima do placebo, com uma percentagem total que varia entre os 3 e 30%^(74,75,80,81). Apesar disso, o perfil de tolerabilidade parece superior às alternativas de prevenção oral disponíveis⁽²¹⁾.

A utilização destes fármacos no contexto de outras cefaleias primárias nas quais o CGRP está envolvido na sua fisiopatologia como a cefaleia em salvas foi também objeto de ensaios clínicos - o Fremanezumab tem 2 estudos em curso de fase III na Cefaleia em Salvas episódica (NCT02945046) que se encontra a decorrer e na crónica (NCT02964338), que foi terminado em Junho 2018 por falta de eficácia^(104,105). O Galcanezumab tem também 2 estudos de fase III na cefaleia em salvas episódica (NCT02397473) que está completo mas não apresentou resultados e outro na crónica (NCT02438826) que ainda se encontra a decorrer^(106,107).

Conclusão

Os anticorpos monoclonais anti-CGRP ou recetor do CGRP parecem alternativas válidas para a terapêutica profilática da enxaqueca, demonstrando eficácia equivalente à das terapêuticas orais disponíveis, mas com um perfil de tolerabilidade e uma potencial taxa de adesão claramente vantajosos. Serão particularmente úteis nos

doentes que não toleram outros fármacos (percentagem apesar de tudo significativa na prática clínica) ou que apresentam contra-indicações para a utilização dos preventivos orais.

O seu mecanismo de ação, inovador, é específico para a fisiopatologia da enxaqueca e ainda inexplorado na prática clínica, sendo potencialmente muito promissor pelo menos num subgrupo de doentes que parecem ser super-respondedores o que poderá permitir que se inicie o caminho da terapêutica personalizada nas cefaleias.

Apesar do seu elevado preço em relação às alternativas existentes, os anticorpos monoclonais poderão vir a constituir o início da uma necessária e tão esperada revolução na terapêutica da enxaqueca e contribuir não só para diminuir o impacto desta patologia como também validar a neurobiologia subjacente a esta entidade, que por tempo demais foi minorada e desvalorizada.

Contribuições dos Autores e Conflito de Interesses

Raquel Gil Gouveia foi responsável pela conceção e redação do artigo bem como pela aprovação da versão final, Elsa Parreira foi responsável pela revisão crítica do seu conteúdo e aprovação da versão final.

Este artigo foi elaborado por iniciativa dos autores, não tendo sido solicitado por nenhuma entidade nem financiado de forma alguma.

Raquel Gil Gouveia é consultora da Novartis e Allergan; nos últimos 3 anos recebeu honorários por palestras e apoios para congressos da Sanofi, Boehringer Ingelheim, Allergan, Novartis e Daiichi Sankyo Portugal.

Elsa Parreira é consultora da Novartis, Allergan e Linde; nos últimos 3 anos recebeu honorários por palestras e apoios para congressos da VitalAire, Bial, Allergan, Novartis e Angelini. ■

Referências Bibliográficas

1. Collaborators GDaIlaP. 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(10100):1211-59.
2. Group GNDC. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017;16(11):877-97.
3. World Health Organization. World Health Organization. Headache disorders. Fact sheet no. 277 2012 [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/print.html].
4. Dahlöf CG, Dimenäs E. Migraine patients experience poorer subjective well-being/quality of life even between attacks. *Cephalalgia*. 1995;15(1):31-6.
5. Peres MF, Mercante JP, Guendler VZ, Corchs F, Bernik MA, Zukerman E, et al. Cephalalgophobia: a possible specific

- phobia of illness. *J Headache Pain*. 2007;8(1):56-9.
6. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. 2012;19(5):703-11.
 7. Hawkins K, Wang S, Rupnow MF. Indirect cost burden of migraine in the United States. *J Occup Environ Med*. 2007;49(4):368-74.
 8. Hawkins K, Wang S, Rupnow M. Direct cost burden among insured US employees with migraine. *Headache*. 2008;48(4):553-63.
 9. DiLuca M, Olesen J. The cost of brain diseases: a burden or a challenge? *Neuron*. 2014;82(6):1205-8.
 10. Smith TR, Nicholson RA, Banks JW. Migraine education improves quality of life in a primary care setting. *Headache*. 2010;50(4):600-12.
 11. Jellestad PL, Carlsen LN, Westergaard ML, Munksgaard SB, Bendtsen L, Lainez M, et al. Economic benefits of treating medication-overuse headache - results from the multicenter COMOESTAS project. *Cephalalgia*. 2018;333102418786265.
 12. Kelman L, Von Seggern RL. Using patient-centered endpoints to determine the cost-effectiveness of triptans for acute migraine therapy. *Am J Ther*. 2006;13(5):411-7.
 13. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9.
 14. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001;358(9294):1668-75.
 15. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Almas M, Parsons B. Identification of negative predictors of pain-free response to triptans: analysis of the eletriptan database. *Cephalalgia*. 2008;28(1):35-40.
 16. Pereira Monteiro J, Fontes Ribeiro C, Luzeiro I, Machado M, Esperança P. *Recomendações Terapêuticas para Cefaleias*. Sinapse. 2009;9 (sup 1):23-4.
 17. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16(9):968-81.
 18. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One*. 2015;10(7):e0130733.
 19. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(6):478-88.
 20. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017;37(5):470-85.
 21. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglinte GA, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*. 2013;53(4):644-55.
 22. Irimia P, Palma JA, Fernandez-Torron R, Martinez-Vila E. Refractory migraine in a headache clinic population. *BMC Neurol*. 2011;11:94.
 23. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55:533-52.
 24. Edvinsson L. The CGRP Pathway in Migraine as a Viable Target for Therapies. *Headache*. 2018;58 Suppl 1:33-47.
 25. 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;14(6):338-50.
 26. Hou M, Kanje M, Longmore J, Tajti J, Uddman R, Edvinsson L. 5-HT(1B) and 5-HT(1D) receptors in the human trigeminal ganglion: co-localization with calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide synthase. *Brain Res*. 2001;909(1-2):112-20.
 27. Eftekhari S, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its receptor components in human and rat spinal trigeminal nucleus and spinal cord at C1-level. *BMC Neurosci*. 2011;12:112.
 28. van Rossum D, Hanisch UK, Quirion R. Neuroanatomical localization, pharmacological characterization and functions of CGRP, related peptides and their receptors. *Neurosci Biobehav Rev*. 1997;21(5):649-78.
 29. Edvinsson L. The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache*. 2017;57 Suppl 2:47-55.
 30. Storer RJ, Goadsby PJ. Microiontophoretic application of serotonin (5HT)1B/1D agonists inhibits trigeminal cell firing in the cat. *Brain*. 1997;120 (Pt 12):2171-7.
 31. Pozo-Rosich P, Storer RJ, Charbit AR, Goadsby PJ. Periaqueductal gray calcitonin gene-related peptide modulates trigeminovascular neurons. *Cephalalgia*. 2015;35(14):1298-307.
 32. Raddant AC, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e36.
 33. MaassenVanDenBrink A, Meijer J, Villalón CM, Ferrari MD. Wiping Out CGRP: Potential Cardiovascular Risks. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37(9):779-88.
 34. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993;33(1):48-56.
 35. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28(2):183-7.
 36. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Cambor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013;81(14):1191-6.
 37. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002;22(1):54-61.
 38. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2010;30(10):1179-86.
 39. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1104-10.
 40. Recober A, Russo AF. Olcegepant, a non-peptide CGRP1 antagonist for migraine treatment. *IDrugs*. 2007;10(8):566-74.
 41. Cui XP, Ye JX, Lin H, Mu JS, Lin M. Efficacy, safety, and tolerability of telcagepant in the treatment of acute migraine: a meta-analysis. *Pain Pract*. 2015;15(2):124-31.
 42. A Phase 2 dose-finding study of MK-1602 in the treatment of acute migraine (MK-1602-006) NCT01613248: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01613248> [
 43. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Single Attack Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Ubrogapant in the Acute Treatment of Migraine <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02828020?term=ubrogapant&rank=2> [
 44. A Phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled single attack study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of oral ubrogapant in the acute treatment of migraine (ACHIEVE II) NCT02867709: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02867709?term=ubrogapant&rank=1> [
 45. Phase 3: double-blind, randomised, placebo-controlled, safety and efficacy trial of BHV-3000 (rimegepant) for the acute treatment of migraine (Study 301) NCT03235479: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03235479?term=rimegepant>

- egepant&draw=1&rank=5 [
46. Phase 3: double-blind, randomised, placebo-controlled, safety and efficacy trial of BHV-3000 (rimegepant) for the acute treatment of migraine (Study 302) NCT03237845: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03237845?term=rimegepant&rank=1> [
 47. A Phase 3 multicenter, randomized, open-label extension study to evaluate the long-term safety and tolerability of oral ubrogepant in the acute treatment of migraine with or without aura NCT02873221: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02873221?term=ubrogepant&rank=3> [
 48. A multicentre, open label long-term safety study of BHV3000 in the acute treatment of migraine NCT03266588: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03266588?term=rimegepant&rank=3> [
 49. A phase 2b/3, multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of multiple dosing regimens of oral AGN-241689 in episodic migraine prevention NCT02848326: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02848326?term=AGN-241689&rank=1> [
 50. Hostetler ED, Joshi AD, Sanabria-Bohórquez S, Fan H, Zeng Z, Purcell M, et al. In vivo quantification of calcitonin gene-related peptide receptor occupancy by telcagepant in rhesus monkey and human brain using the positron emission tomography tracer [11C]MK-4232. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013;347(2):478-86.
 51. Franco-Cereceda A, Liska J. Potential of calcitonin gene-related peptide in coronary heart disease. *Pharmacology.* 2000;60(1):1-8.
 52. Uren NG, Seydoux C, Davies GJ. Effect of intravenous calcitonin gene related peptide on ischaemia threshold and coronary stenosis severity in humans. *Cardiovasc Res.* 1993;27(8):1477-81.
 53. Chan KY, Edvinsson L, Eftekhari S, Kimblad PO, Kane SA, Lynch J, et al. Characterization of the calcitonin gene-related peptide receptor antagonist telcagepant (MK-0974) in human isolated coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;334(3):746-52.
 54. Petersen KA, Birk S, Lassen LH, Kruuse C, Jonassen O, Lesko L, et al. The CGRP-antagonist, BIBN4096BS does not affect cerebral or systemic haemodynamics in healthy volunteers. *Cephalalgia.* 2005;25(2):139-47.
 55. Giamberardino MA, Affaitati G, Costantini R, Cipollone F, Martelletti P. Calcitonin gene-related peptide receptor as a novel target for the management of people with episodic migraine: current evidence and safety profile of erenumab. *J Pain Res.* 2017;10:2751-60.
 56. Ahn AH, Basbaum AI. Where do triptans act in the treatment of migraine? *Pain.* 2005;115(1-2):1-4.
 57. Liu JK. The history of monoclonal antibody development - Progress, remaining challenges and future innovations. *Ann Med Surg (Lond).* 2014;3(4):113-6.
 58. Raffaelli B, Reuter U. The Biology of Monoclonal Antibodies: Focus on Calcitonin Gene-Related Peptide for Prophylactic Migraine Therapy. *Neurotherapeutics.* 2018;15(2):324-35.
 59. Karasek C, Ojala E, Allison D, Latham J. Characterization of the intrinsic binding features of three anti CGRP therapeutic antibodies effective in preventing migraine: A comparative preclinical case study of ALD403, LY2951742, TEV48125. 58th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society San Diego, CA; 2016.
 60. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(11):1100-7.
 61. Dodick D, Goadsby P, Silberstein S, al. e. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ALD403, an anti-CGRP antibody in the prevention of chronic migraine. *Neurology.* 2017;88:S52.003.
 62. Saper JL, RB., Kudrow D, al e. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab in Frequent Episodic Migraine Prevention: Primary Results of the PROMISE-1 (Prevention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy-1) Trial; International Headache Congress2017.
 63. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine: Results of the PROMISE-2 (Prevention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy-2) Trial. [Internet]. 2018.
 64. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02985398?term=eptinezumab&rank=1&view=record> [Internet].
 65. participants. ELAAsoLih. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104765> [
 66. participants. ELAAsoLih. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576951> [
 67. participants. ILAAsoLih. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01337596> [
 68. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2014;13(9):885-92.
 69. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martinez J, Camporeale A, et al. Effect of Different Doses of Galcanezumab vs Placebo for Episodic Migraine Prevention: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(2):187-93.
 70. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia.* 2018;38(8):1442-54.
 71. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018.
 72. of ELAAsoLih, (REGAIN). cm. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614261> [
 73. migraine ELAAsoLih. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614287>. [
 74. Detke H. A phase 3 placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic migraine: results from the 3-month double-blind treatment phase of the REGAIN study. 59th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society, Boston, USA, 8-11 June 2017; Boston2017.
 75. Zhang Q. A phase 3, long-term, open-label safety study of self-administered galcanezumab injections in patients with migraine. IHC 2017: 18th Congress of the International Headache Society, 7-10 September 2017; Vancouver, Canada2017.
 76. Bigal ME, Escandon R, Bronson M, Walter S, Sudworth M, Huggins JP, et al. Safety and tolerability of LBR-101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor: Results of the Phase 1 program. *Cephalalgia.* 2014;34(7):483-92.
 77. Walter S, Bigal ME. TEV-48125: a review of a monoclonal CGRP antibody in development for the preventive treatment of migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2015;19(3):6.
 78. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015;14(11):1081-90.
 79. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener HC, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015;14(11):1091-100.
 80. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby

- PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(19):1999-2008.
81. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2113-22.
 82. A multicentre, randomised, double-blind, parallel-group study evaluating the long-term safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous administration of TEV-48125 for the preventive treatment of migraine: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02638103>; [
 83. Shi L, Lehto SG, Zhu DX, Sun H, Zhang J, Smith BP, et al. Pharmacologic Characterization of AMG 334, a Potent and Selective Human Monoclonal Antibody against the Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;356(1):223-31.
 84. de Hoon J, Van Hecken A, Vandermeulen C, Yan L, Smith B, Chen JS, et al. Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-dose, and Multiple-dose Studies of Erenumab in Healthy Subjects and Patients With Migraine. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(5):815-25.
 85. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):382-90.
 86. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Zhang F, et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology*. 2017;89(12):1237-43.
 87. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):425-34.
 88. A Phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of AMG 334 in migraine prevention. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02630459> [
 89. Depre C, Antalík L, Starling A, Koren M, Eisele O, Lenz RA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Erenumab on Exercise Time During a Treadmill Test in Patients With Stable Angina. *Headache*. 2018;58(5):715-23.
 90. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1026-37.
 91. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2123-32.
 92. NOVARTIS P. A study evaluating the effectiveness of AMG 334 injection in preventing migraines in adults having failed other therapies (LIBERTY) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03096834?term=erenumab&draw=2&rank=2> [
 93. Novartis P. Study of efficacy and safety of AMG 334 in adult episodic migraine patients (EMPOwER) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03333109?term=erenumab&rank=1> [
 94. Hou M, Xing H, Cai Y, Li B, Wang X, Li P, et al. The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2017;18(1):42.
 95. Charles A. Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(6):553-61.
 96. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D, Group M-S. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61(4):490-5.
 97. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(6):921-36.
 98. Ashina M, Goadsby P, Reuter U. Long-term safety and tolerability of erenumab: three-plus year results from an ongoing open-label extension study in episodic migraine. Presented at: 2018 American Headache Society Annual Scientific Meeting 2018; Abstract 431139.
 99. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94(4):1099-142.
 100. Reinshagen M, Flämig G, Ernst S, Geerling I, Wong H, Walsh JH, et al. Calcitonin gene-related peptide mediates the protective effect of sensory nerves in a model of colonic injury. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;286(2):657-61.
 101. Bartho L, Koczan G, Maggi CA. Studies on the mechanism of the contractile action of rat calcitonin gene-related peptide and of capsaicin on the guinea-pig ileum: effect of hCGRP (8-37) and CGRP tachyphylaxis. *Neuropeptides*. 1993;25(6):325-9.
 102. Felgenhauer K. Protein size and cerebrospinal fluid composition. *Klin Wochenschr*. 1974;52(24):1158-64.
 103. Eftekhari S, Salvatore CA, Johansson S, Chen TB, Zeng Z, Edvinsson L. Localization of CGRP, CGRP receptor, PACAP and glutamate in trigeminal ganglion. Relation to the blood-brain barrier. *Brain Res*. 2015;1600:93-109.
 104. (CCH) ASCtEaSoT-FftPoCCH. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02964338> [
 105. A study to evaluate the efficacy and safety of TEV-48125 for the prevention of episodic cluster headache <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02945046> [
 106. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Episodic Cluster Headache <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02397473?cond=Cluster+Headache&draw=3&rank=28> [
 107. A Study of LY2951742 in Participants With Chronic Cluster Headache <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02438826?cond=Cluster+Headache&draw=3&rank=29> [