

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Atogepant per il trattamento preventivo dell'emicrania

Premessa

Gli attacchi di emicrania possono essere frequenti e invalidanti, motivo per cui vengono molto utilizzati trattamenti preventivi. I farmaci preventivi orali approvati includono divalproex sodico, flunarizina, topiramato, propranololo e timololo. Vengono utilizzati anche trattamenti iniettabili, come gli anticorpi monoclonali che prendono di mira il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) e l'onabotulinum-toxin-A. Altri farmaci sono utilizzati negli Stati Uniti e altrove senza approvazione normativa.

Il CGRP sembra coinvolto nella fisiopatologia dell'emicrania, come evidenziato dall'aumento dei livelli ematici durante gli attacchi, dall'induzione di cefalee simili all'emicrania mediante l'infusione di CGRP e dagli effetti delle terapie mirate al CGRP nel trattamento preventivo e degli attacchi. Questi trattamenti approvati agiscono sul meccanismo CGRP-mediato:

- preventivi: anticorpi monoclonali iniettabili che prendono di mira il recettore o il ligando del CGRP (raggiungono le concentrazioni plasmatiche massime in 5-7 giorni dopo l'iniezione sottocutanea e immediatamente dopo l'infusione endovenosa e hanno emivita di 21-27 giorni, rendendo possibili iniezioni mensili o trimestrali, con eliminazione del farmaco entro 105-135 giorni);
- per il trattamento degli attacchi (ma non per il trattamento preventivo): antagonisti orali del recettore per CGRP.

Atogepant è un antagonista del recettore per CGRP disponibile per via orale, con emivita di circa 11 ore; le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte dopo 1-2 ore e il farmaco viene in gran parte eliminato entro 2 giorni. L'efficacia nel ridurre i giorni di emicrania era stata dimostrata in uno studio di fase 2-3 a dosaggio variabile, che aveva coinvolto 834 partecipanti.

Lo studio ADVANCE (finanziato da Allergan)

Disegno: studio di fase 3 randomizzato in doppio cieco in adulti con emicrania episodica (4-14 giorni/mese).

Intervento: atogepant in mono-somministrazione giornaliera alla dose di 10 mg, 30 mg o 60 mg rispetto al placebo (rapporto 1:1:1) per 12 settimane.

End-point primario: variazione rispetto al basale del numero medio di giorni mensili di emicrania.

End-point secondari: giorni mensili di cefalea, riduzione dei giorni mensili di emicrania di almeno il 50% rispetto al basale (media dei 3 mesi), qualità della vita e punteggi sull'*Activity Impairment in Migraine-Diary* (AIM-D).

Pazienti: 2270 partecipanti sono stati sottoposti a *screening*, 910 sono stati arruolati e 873 sono stati inclusi nell'analisi di efficacia:

- 214 nel gruppo atogepant 10 mg;
- 223 nel gruppo atogepant 30 mg;
- 222 nel gruppo atogepant 60 mg;
- 214 nel gruppo placebo.

Il numero medio di giorni mensili di emicrania al basale variava da 7.5 a 7.9 nei quattro gruppi.

Risultati:

- variazione rispetto al basale del numero medio di giorni mensili di emicrania:
 - atogepant 10 mg: -3.7;
 - atogepant 30 mg: -3.9;
 - atogepant 60 mg: -4.2;
 - placebo: -2.5;

Aggiornamenti Scientifici FADOI

- differenza media rispetto al *placebo* della variazione rispetto al basale ($P < 0.001$ per tutti i confronti):
 - atogepant 10 mg: -1.2 (IC95% da -1.8 a -0.6);
 - atogepant 30 mg: -1.4 (IC95% da -1.9 a -0.8);
 - atogepant 60 mg: -1.7 (IC95% da -2.2 a -1.2);
- i risultati per gli *end-point* secondari hanno favorito atogepant rispetto al *placebo* (con le eccezioni del punteggio AIM-D *Performance of Daily Activities* e *Physical Impairment* per la dose da 10 mg);
- **eventi avversi**: più comuni costipazione (6.9-7.7% secondo le dosi) e nausea (4.4-6.1%). Gli eventi avversi gravi includevano un caso ciascuno di asma e neurite ottica nel gruppo atogepant da 10 mg. Due partecipanti al gruppo atogepant da 10 mg, due partecipanti al gruppo atogepant da 30 mg, un partecipante al gruppo atogepant da 60 mg e quattro partecipanti al gruppo *placebo* avevano livelli elevati di ALT o AST (almeno > 3 volte il limite superiore del *range* di normalità).

Conclusioni:

- atogepant in mono-somministrazione orale è stato efficace nel ridurre il numero di giorni di emicrania e cefalea per un periodo di 12 settimane;
- gli eventi avversi includevano stipsi e nausea; sebbene in questo studio non siano stati riportati casi gravi di stipsi, nella pratica clinica sarà appropriato il monitoraggio e la valutazione continua di questo problema;
- la durata del trattamento di 12 settimane non era sufficiente per valutare la sicurezza a lungo termine (anche se i risultati di uno studio di 52 settimane riportato separatamente sono concordanti con questi, senza altri problemi di sicurezza).

Bibliografia

1. Ailani J, et al, for the ADVANCE Study Group. Atogepant for the preventive treatment of migraine. *N Engl J Med* [2021, 385: 695-706](#).