

## **WEBINAR SISC DEL 17/04/2021**

### **DALLA PATOGENESI ALLA TERAPIA: QUALI TARGET PER QUALI (nuove) MOLECOLE?**

#### **Relatori:**

Prof. Paolo Calabresi - Dipartimento di Neuroscienze del Policlinico Gemelli/Università Cattolica del Sacro Cuore, Presidente della SISC

Prof. Gianluca Coppola, Segretario Nazionale SISC - Dipartimento di Scienze e Biotecnologie medico chirurgiche all'Università Sapienza sede di Latina

Dott. Cherubino di Lorenzo, Medico Neurologo Ricercatore alla Sapienza Università di Roma

Prof. Luca Gallelli, Medico Farmacologo all'Università Magna Grecia di Catanzaro

La sessione inizia con l'introduzione ed i saluti del Prof. Maurizio Evangelista.

I lavori cominciano con la presentazione del Professor Calabresi sugli Anticorpi Monoclonali. L'uso di farmaci tanto costosi è giustificato dal non poter più sottovalutare l'impatto dell'emicrania sulla popolazione: è una delle patologie più diffuse al mondo, ma anche una delle più disabilitanti. Ponderando i dati a disposizione, si può dire che ne soffre il 19% delle donne in età fertile; ad esse va aggiunto il 9% degli uomini, mentre l'incidenza della malattia è in aumento, addirittura quasi raddoppiata negli ultimi 30 anni (forse a causa della miglior capacità diagnostica, ma anche di uno stile di vita maggiormente stressante che agisce come trigger nelle persone predisposte). Inoltre, il rilascio di CGRP può avere ripercussioni anche su altre forme di dolore, come quello viscerale, infiammatorio e neuropatico, determinando dei quadri di dolorabilità diffusa (possibile legame con altre patologie come la fibromialgia).

Ad oggi, gli anticorpi utilizzati in Italia sono 3: il Galcanezumab, il Fremanezumab, i quali bloccano la molecola di CGRP, e l'Erenumab che invece blocca il recettore. Per essere approvati dall'AIFA, sono stati vagliati tutti gli studi, molti dei quali condotti pure in Italia. Si è trattato prevalentemente di studi in doppio cieco, dai quali si evince che nell'emicrania episodica gli attacchi si sono ridotti del 50%, in confronto al placebo. Non solo, la riduzione si è avuta anche per l'emicrania cronica, con effetti indesiderati davvero irrisori.

Poi è stato affrontato il modo in cui il CGRP potrebbe agire nello scatenamento di un attacco emicranico. È stato illustrato uno studio del prof. Ashina, in cui ad alcuni

volontari emicranici è stato somministrato il CGRP o un donatore di ossido nitrico (il sildenafil; da decenni l'ossido nitrico si usa come farmaco per scatenare gli attacchi emicranici e il sildenafil ne induce un notevole rilascio, motivo per cui il suo uso negli emicranici di sesso maschile andrebbe sconsigliato). In entrambi i casi c'era lo scatenamento delle crisi emicraniche, con i classici sintomi di accompagnamento (fonofobia, fotofobia e nausea), ovvero risposte esagerate di un cervello che sta soffrendo. Perché le donne sono colpite di più dall'emicrania? In uno studio preclinico è stato osservato che i valori plasmatici del CGRP e degli steroidi sono legati alle fluttuazioni degli ormoni ovarici.

Chiarito questo aspetto, il prof. Calabresi ha illustrato uno studio di confronto tra gli anticorpi anti-CGRP e le vecchie cure di profilassi, botulino e topiramato. Gli effetti benefici sono superiori a quelli collaterali, sia nell'emicrania episodica che cronica. Ancora non si hanno studi che confrontino gli anticorpi anti-CGRP e le altre profilassi, ma sicuramente in futuro verranno effettuati. Un punto cruciale della terapia anticorpale è l'importante effetto placebo dato dalla via di somministrazione di tipo iniettivo. Negli studi in doppio cieco, l'efficacia del placebo era molto più alta di quanto ci si attendesse. Pertanto, è lecito credere che anche nella pratica clinica essa possa giocare un ruolo di un certo rilievo nella risposta favorevole ottenuta dai pazienti. Ciò, però ha un risvolto della medaglia. Infatti, quando al termine dei 12 mesi di terapia i pazienti saranno tenuti a sospendere per un trimestre il trattamento, potrebbe innescarsi un fenomeno opposto al placebo, il nocebo (un effetto negativo dovuto alla suggestione), che potrebbe indurre un fenomeno rebound, con un notevole peggioramento del paziente, come suggerito da uno studio italiano già pubblicato.

Le conclusioni sono che il CGRP è rilasciato dai nervi periferici, ma ha un ruolo importante a livello centrale. Infatti, contribuisce al rilascio dell'ossido nitrico ed è importante per la sensibilizzazione trigeminale, la genesi dell'aura nell'emicrania e dei sintomi tipici di accompagnamento. In futuro, sarà interessante studiare più in dettaglio l'interazione con gli estrogeni per capire l'emicrania in età fertile. Ora, si dispone di farmaci di precisione che hanno dato la giusta dignità all'emicrania cronica, a seguito anche del riconoscimento legislativo.

Il Prof. Gianluca Coppola ci parla dei gepanti, di recente approvazione e commercializzazione negli USA, ma non ancora in Europa. Si tratta di piccole molecole che vanno ad agire sul recettore del CGRP, bloccandolo (antagonismo recettoriale). Nel parlare di terapia dell'emicrania, ci si riferisce sia a quella che cerca

di trattare l'attacco, sia a quella che cerca di prevenirlo. L'attacco emicranico è un'entità complessa che va al di là del dolore: ha una fase prodromica, l'aura, il dolore e la fase postdromica. Una buona terapia sintomatica dovrebbe poter agire su tutte le fasi. I tradizionali farmaci sintomatici in un caso su quattro risultano inefficaci, con effetti indesiderati considerevoli e, se utilizzati troppo, possono indurre cronicità. Le strutture che vengono interessate dal dolore sono tante, ma in particolare c'è il trigemino, il generatore delle pulsazioni dolorose (sistema trigemino-vascolare). Finora si sono utilizzati i triptani proprio per inibire tali pulsazioni. Essi sono efficaci nel 60% dei casi entro le 2 ore, rispetto al 28% del placebo.

Come s'è detto prima, i gepanti sono antagonisti del CGRP e non hanno gli effetti vascolari tipici dei triptani e degli ergotaminici. Inoltre, hanno la capacità di intervenire sulla cascata di eventi che interviene nella crisi emicranica (già descritti nella presentazione del prof. Calabresi). Ma vediamo nel dettaglio queste 3 molecole:

Ubrogepant: è molto più efficace e ha gli stessi effetti collaterali del placebo, poca nausea ed un po' di sbandamento. Se preso dopo il triptano è efficace comunque, possono essere somministrati insieme.

Atogepant: studiato alla dose di 10/30/60 mg in doppia assunzione giornaliera, è risultato sempre più efficace del placebo. L'unico effetto collaterale è la nausea; non ha tossicità epatica. Nell'uso quotidiano non dà effetto rebound.

Rimegepant: compressa in dosi da 10/25/75/150/600 mg. Efficacia da 75mg in su, la prima dose è efficace con buoni risultati rispetto al placebo, senza effetti collaterali, nausea a parte. Può essere anche usato come profilassi con pochi effetti collaterali.

Conclusioni: i gepanti hanno efficacia minore rispetto ai triptani, ma sono efficaci rispetto al placebo, non hanno effetti cardiovascolari di rilievo, nessuna tossicità epatica, sono efficaci in chi non ha avuto risposta con i triptani.

Il Dott. Cherubino Di Lorenzo ci parla dei ditani. Sono molecole che agiscono sul recettore della serotonina. Non sono farmaci di profilassi, ma vengono usati in acuto, come i triptani (di cui sono un'evoluzione) e gli antiinfiammatori. Questi ultimi evitano l'infiammazione, mentre i triptani agiscono dove la serotonina modula la genesi del dolore. I ditani agiscono proprio alla stessa maniera, ma su un gruppo di recettori differenti. Ciò comporta che essi non inducano la vasocostrizione tipica del triptano. Pertanto, dovrebbero non esserci le controindicazioni e i limiti di età

imposte all'altra classe di farmaci. Il lasmiditan sarà forse la prima molecola ad entrare in commercio in Italia, probabilmente, nel 2022. Anche per questa classe di farmaci, l'efficacia va valutata a 2 ore dall'assunzione. La dose migliore di lasmiditan è 200 mg. Negli studi registrativi s'è evidenziato un effetto placebo alto, attorno al 20%, ma il farmaco è significativamente più efficace, con un guadagno rispetto al placebo del 17%, valore paragonabile a quello dei triptani. Gli eventi avversi sono minimi (nausea, vertigini). Per ora, se ne sconsiglia l'uso per gli anziani ed i cardiopatici, ma in futuro tale restrizione potrebbe cadere, essendo questa famiglia di farmaci sviluppata apposta per loro. Ditani per la cefalea a grappolo? Ancora non si è affrontato l'argomento, ma vista la similitudine con i triptani, non è da escludere.

Il Dottor Di Lorenzo conclude ricordandoci che i primi farmaci appositamente introdotti in commercio per trattare specificamente l'emicrania furono gli ergotaminici (alcaloidi del fungo ergot che infestava i cereali, estratti dalla segale cornuta). Tali farmaci avevano innumerevoli effetti collaterali, anche gravi, quindi per accantonarli furono sviluppati i triptani, una loro evoluzione sintetica. Oggi i ditani chiudono il cerchio, abolendo l'ultimo effetto collaterale rimasto tra i discendenti degli ergotaminici, la vasocostrizione.

Il Prof. Luca Gallelli ci parla dei triptani, molecole che usiamo e che hanno rappresentato un passaggio ad una nuova era nella terapia dell'emicrania. L'infiammazione e la vasodilatazione la fanno da padrone nell'emicrania, per contrastare il dolore e l'aura abbiamo utilizzato antinfiammatori, paracetamolo e triptani che, se usati troppo, portano alla cronicizzazione. Nel tempo, in commercio, ne sono stati messi diversi, ma con differenti effetti collaterali. Nei vari studi si è visto che non esiste un triptano ideale, l'uso deve essere personalizzato alle caratteristiche del singolo paziente. Sono divisi in 2 gruppi, quelli che hanno una veloce rapidità d'azione, come il sumatriptan, con un alto grado di recidiva, e quelli che hanno una bassa potenza con basse recidive, come il zolmatriptan. La biodisponibilità è diversa, ma occorre capire quale farmaco è efficace per ogni singolo caso. Pur essendo una classe di farmaci molto omogenea, le molecole presentano diverse modalità di assorbimento, anche per questo occorre che la terapia sia il più possibile personalizzata. Per quanto riguarda l'efficacia clinica, non ci sono grandi differenze tra triptano e fans, entrambi sono efficaci nel togliere il dolore, cambiano gli effetti collaterali: i principali sono nausea, costrizione addominale, dolori articolari. I punti deboli sono che alcuni pazienti non rispondono

alla terapia per cui in questi casi occorre cambiare. Può esserci recidiva e cronicizzazione. Non vanno utilizzati per gli anziani, possono dare problemi cardiovascolari, inoltre sono da usare con cautela in allattamento e gravidanza.

I lavori terminano con i saluti ed i ringraziamenti ai medici, ai presenti, ad Al.Ce. ed a Cittadinanzattiva da parte del Prof. Evangelista.

Sintesi a cura della partecipante al webinar Cristina Randoli (revisione di Roberto Nappi)