

# Erenumabo veiksmingumas ir saugumas: realios klinikinės praktikos rezultatų palyginimas su klinikinių tyrimų duomenimis

A. Dapkutė  
K. Ryliškiene

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos instituto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

**Santrauka.** Įvadas. Pirmasis Lietuvos rinkoje atsiradęs specifinis migrenos profilaktinis vaistas yra erenumabas, monokloninis antikūnas prieš su kalcitonino genu susijusio peptido receptorių. Jo efektyvumas ir saugumas anksčiau buvo įrodyti klinikiniais tyrimais, tačiau jau atsiranda publikacijų ir apie realius gydymo rezultatus.

**Darbo tikslas.** Palyginti erenumabo klinikinių tyrimų duomenis su publikuotais realios klinikinės praktikos veiksmingumo ir saugumo rezultatais.

**Metodai.** Literatūros paieškos kriterijais medicininėse ir klinikinių tyrimų duomenų bazėse atitiko 9 klinikiniai tyrimai ir 14 realios klinikinės patirties apžvalgų.

**Rezultatai.** Lyginant įvairius veiksmingumo kriterijus, erenumabas reikšmingai sumažino migrenos, galvos skausmo ir triptanų vartojimo dienų skaičių per mėnesį tiek klinikiniuose tyrimuose, tiek kasdienės klinikinės praktikos apžvalgose – pastarosiose rodikliai buvo reikšmingesni nei klinikiniuose tyrimuose. Realiomis sąlygomis buvo patvirtintas erenumabo veiksmingumas pacientams, sergantiems itin rezistentiška migrena. Dažniausias kasdienėje klinikinėje praktikoje stebimas nepageidaujamas reiškinys – vidurių užkietėjimas – ilgalaikiuose klinikiniuose tyrimuose fiksuotas retai. Tikėtina, kad jis silpnėja erenumabą vartojant ilgesnį laiką ir priklauso nuo gyvenimo būdo bei mitybos įpročių. Klinikiniuose tyrimuose įvykusių sunkių nepageidaujamų reiškinų ryšio su erenumabo vartojimu nebuvo nustatyta, kasdienės praktikos apžvalgose fiksuoti pavieniai sunkūs nepageidaujami reiškiniai, galimai sietini su erenumabo vartojimu. Erenumabo nutraukimo dažnis buvo tiesiogiai priklausomas nuo tyrimo trukmės ir dažnai buvo nulemtas asmeninio paciento sprendimo, nės-tumo planavimo bei kitų, su vaisto saugumu nesusijusių, aplinkybių.

**Išvados.** Erenumabo veiksmingumas ir saugumas buvo patvirtinti tiek klinikinių tyrimų, tiek realios klinikinės praktikos duomenimis. Pastarojoje erenumabo veiksmingumas yra didesnis, nei nurodoma klinikiniuose tyrimuose, tačiau dažniau stebimi nepageidaujami reiškiniai, dažnesnis vaisto nutraukimas dėl jų ir gydymo neefektyvumo.

**Raktažodžiai:** erenumabas, migrena, dažna epizodinė migrena, lėtinė migrena, CGRP, monokloniniai antikūnai.

## ĮVADAS

Migrena – tai pirminis galvos skausmas, dažnai siejamas su reikšminga socioekonominė našta ir sukeliama negalia.

### Adresas:

Austėja Dapkutė  
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos institutas, Neurologijos ir neurochirurgijos klinika  
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius  
El. paštas austėja.dapkute@gmail.com

Skačiuojama, kad apie 16 % pasaulio populiacijos kenčia nuo šio sutrikimo [1]. Pagal 2017 m. atliktą Pasaulio ligų naštos studiją (angl. *Global Burden of Disease Study*), galvos skausmas buvo antra dažniausia liga tarp abiejų lyčių visose amžiaus grupėse, o pacientai, sergantys migrena, sudarė 43,37 % turinčiųjų galvos skausmo sutrikimų. Migrenos paplitimas Lietuvoje 2017 m. sudarė 22,99 % visų ligų [2, 3].

Migrena yra multifaktorinė liga, kurios tipinio vienpusio, pulsuojančio skausmo patofiziologijai yra svarbi trišakio nervo aktyvacija. Nustatyta, kad nociceptinės trišakio

1 lentelė. Analizuoti klinikiniai tyrimai

Tyrimas	Fazė	Trukmė	Dalyvių skaičius	Dalyvių apibūdinimas
NCT02066415 [12]	II	12 sav.	667	Lėtinės migrenos pacientai
NCT0217486 [29]	II	52 sav. atvira studija	609	Lėtinės migrenos pacientai, atviras tyrimo Nr. NCT02066415 tęsinys
NCT02630459 [46]	II	24 sav.	475	Epizodinės migrenos pacientai japonai
NCT01952574 [11, 15, 28]	II	12 sav. (+5 m. atvira studija)	483 (383)	Epizodinės migrenos pacientai
NCT02456740 [13] („STRIVE“)	III	24 sav. (+28 sav. tęsinys)	955	Epizodinės migrenos pacientai
NCT02483585 [14] („ARISE“)	III	12 sav. (+28 sav. atvira studija)	577	Epizodinės migrenos pacientai
NCT03096834 [30] („LIBERTY“)	III	12 sav.	246	Epizodinės migrenos pacientai, nesėkmingai gydyti 2-4 profilaktiniais vaistais
NCT03333109 [47] („EMPOwER“)	III	12 sav.	900	Epizodinės migrenos pacientai
NCT03812224 [48]	III	24 sav. (+28 sav. atvira studija)	261	Epizodinės migrenos pacientai japonai

mazgo skaidulos išskiria su kalcitonino genu susijusį peptidą (angl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) [4, 5]. Taip pat žinoma, kad intraveninė CGRP injekcija gali sukelti migrenos be auros priepuolį [6]. Šie ir panašūs tyrimai lėmė pasirinkti CGRP vienu pagrindinių vaistų nuo migrenos taikinių, o vaistų tyrimams pasukus biologinės terapijos linkme, monokloninių antikūnų taikiniai buvo pasirinktas CGRP ir jo receptoriai. Vienintelis šiuo metu rinkoje esantis monokloninis antikūnas prieš CGRP receptorių yra vadinamas erenumabu (AMG-334, *Aimovig*) [7–9]. Šis vaistas buvo patvirtintas Europos vaistų agentūros 2018 m. liepos mėnesį [8]. Lietuvos rinką jis pasiekė 2018 m. gruodį. Tyrimuose stebimas reikšmingas šio vaisto pranašumas prieš geriamuosius profilaktinius vaistus, ypač dėl jo vartojimo formos. Erenumabas, leidžiamas į poodį, maksimalią koncentraciją pasiekia per 4–6 dienas. Pacientams rekomenduojamos injekcijos kas 4 savaites. Viena kasmėnesinė poodinė 70–140 mg erenumabo injekcija yra pakankama klinikiniam efektui pasiekti [8]. Atliktos klinikinės studijos su erenumabu, tarp jų ir tyrimai su pacientais, sergančiais kardiovaskulinėmis ligomis, stabilia krūtinės angina, įrodė vaisto saugumą [10]. Ilgalaikiam erenumabo saugumui įvertinti ir toliau atliekami tyrimai, kurių ilgiausias – atvira 5 metų trukmės studija, kurios rezultatai buvo paskelbti 2021 m. sausio mėnesį [11].

Erenumabas vis plačiau vartojamas kasdienėje praktikoje, todėl jau atsiranda publikacijų ir apie realius gydymo šiuo vaistu rezultatus. Šios apžvalgos tikslas – palyginti erenumabo klinikinį tyrimų duomenis su publikuotais realios klinikinės praktikos veiksmingumo bei saugumo rezultatais.

## METODAI

Literatūros paieška buvo atlikta medicininėse duomenų bazėse (PubMed / Medline), naudojant raktažodžius „erenumab“, „real life“, iš pateiktų rezultatų rankomis atrinkus erenumabo naudojimo realioje klinikinėje praktikoje ap-

žvalgas. Klinikinių tyrimų duomenys buvo gauti iš ClinicalTrials.gov duomenų bazės, naudojant ligos raktažodį „migraine“ ir vaisto raktažodį „erenumab“, atrinkus užbaigtus 2–3 fazės saugumo ir efektyvumo kliniskus tyrimus, kurių rezultatai jau yra publikuoti.

## Klinikiniai atsitiktinių imčių tyrimai

Šios apžvalgos paieškos kriterijus atitiko 9 klinikiniai tyrimai: tarp jų 4 – II fazės ir 5 – III fazės (1 lentelė). Erenumabui registruoti Europos vaistų agentūrai (angl. *European Medicines Agency*, EMA) buvo pateikti keturių 2–3 fazės placebo kontroliuojamų dvigubai koduotų klinikinių tyrimų duomenys [12–15], kurių metu šį vaistą gavo 2537 pacientai, sergantys migrena [8]. Visų šių tyrimų metu erenumabas buvo skirtas daugiau nei 3800 pacientų [11]. Dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų tyrimų fazė truko vidutiniškai 12 savaitių, po jos sekė atviri tyrimų tęsiniai – 12 mėnesių ir ilgiau trukusios studijos. Ilgiausios trukmės šiuo metu publikuoto atviro tyrimo duomenys – 5 m. epizodinės migrenos studijos rezultatai. Šiame tyrime dalyvavo 383 pacientai [11].

**Visuose klinikuose tyrimuose erenumabu buvo gydyta mažiausiai 1890 epizodinės migrenos pacientų ir 410 lėtinės migrenos pacientų. Nors erenumabo veiksmingumas ir reti nepageidaujami reiškiniai buvo pripažinti ir ankstesniuose tyrimuose, ilgiausia 5 m. trukmės studija įrodo ilgalaikį erenumabo vartojimo saugumą ir veiksmingumą.**

## Realios klinikinės patirties studijos

Paieškos kriterijus atitiko 11 retrospektyvinių ir 3 prospektyvinių realios klinikinės patirties tyrimai (2 lentelė). Pirmieji 8 sav. erenumabo vartojimo rezultatai buvo publikuoti dar 2019 m. [16], vėliau, daugėjant patirties ir erenumabą vartojančių pacientų, duomenys plėtėsi, atsirado 6–12 mėn. trukmės apžvalgos [17–23]. Buvo publikuota ir specifinių pacientų grupių apžvalgų: lėtinės migrenos [17, 23], lėtinės refraktorinės migrenos [24], pacientų, nesėk-

2 lentelė. Analizuotos realios klinikinės patirties apžvalgos

Apžvalgos autoriai	Trukmė	Pacientų skaičius	Tiriamoji populiacija
Barbanti ir kt., 2019 [16]	8 sav.	78	Italijos dažnos ir lėtinės migrenos pacientai
Ornello ir kt., 2020 [18]	6 mėn.	89	Italijos dažnos ir lėtinės migrenos pacientai, nesėkmingai gydyti 2 profilaktiniais vaistais
Ornello ir kt., 2020 [23]	6 mėn.	91	Italijos lėtinės migrenos pacientai
Russo ir kt., 2020 [25]	6 mėn.	70	Italijos lėtinės migrenos pacientai, nesėkmingai gydyti 4 profilaktiniais vaistais
Ranieri ir kt., 2020 [20]	12 mėn.	30	Italijos epizodinės ir lėtinės migrenos pacientai, patiriantys >6 MMD, nesėkmingai gydyti 2 profilaktiniais vaistais
Valle ir kt., 2020 [19]	40 sav.	40	Italijos epizodinės ir lėtinės migrenos pacientai, nesėkmingai gydyti >3 profilaktiniais vaistais
Raffaelli ir kt., 2020 [26]	12 sav.	139	Vokietijos lėtinės migrenos pacientai, nesėkmingai gydyti 5 vaistais ir onabotulinotoksinu A
Lambri ir kt., 2020 [24]	6 mėn.	162	Jungtinės Karalystės lėtinės migrenos pacientai, nesėkmingai gydyti 3 profilaktiniais vaistais
Kanaan ir kt., 2020 [27]	8 mėn.	241	JAV epizodinės ir lėtinės migrenos pacientai
Matteo ir kt., 2020 [32]	6 mėn.	159	Italijos dažnos ir lėtinės migrenos pacientai, nesėkmingai gydyti 2 profilaktiniais vaistais
Cheng ir kt., 2020 [17]	6 mėn.	170	Australijos lėtinės migrenos pacientai
Talbot ir kt., 2021 [22]	9 mėn.	98	Jungtinės Karalystės lėtinės migrenos pacientai, nesėkmingai gydyti onabotulinotoksinu A
Barbanti ir kt., 2021 [41]	12 sav.	372	Italijos dažnos ir lėtinės migrenos pacientai
Cainazzo ir kt., 2021 [21]	12 mėn.	81	Italijos lėtinės migrenos pacientai, kuriems diagnozuotas ilgai vartojamų vaistų sukeltas galvos skausmas

mingai gydytų daugiau nei 4 profilaktiniais vaistais [25], rezistentiškos onabotulinotoksinui A lėtinės migrenos [22, 26], lėtinės migrenos su ilgai vartojamų vaistų sukeltu galvos skausmu [21] populiacijose. Daugiausia pacientų įtraukusios studijos buvo trijų Australijos galvos skausmo centrų retrospektyvinė lėtinės migrenos pacientų apžvalga [17] ir JAV retrospektyvinė studija [27].

**Šiuo metu yra publikuoti duomenys apie mažiausiai 1700 pacientų, gydytų erenumabu realiomis klinikinėmis sąlygomis.**

## REZULTATAI

### Pacientų demografiniai rodikliai

Klinikiniai tyrimai buvo atliekami gana siauroms populiacijoms (įtraukti tik pacientai, sergantys epizodine migrena (EM) [11, 13, 14, 28], tik pacientai, sergantys lėtine migrena (LM) [12, 29], tik pacientai, kuriems ankstesnis profilaktinis gydymas nebuvo sėkmingas [30], ar neįtraukti pacientai, kuriems profilaktinis migrenos gydymas daugiau nei dviem vaistais nebuvo sėkmingas [13, 14]). Į ilgiausiai trunkantį klinikinį tyrimą buvo įtraukiami 18–60 m. asmenys, kuriems diagnozuota migrena

12 mėn. iki tyrimo, patiriantys 4–14 migrenos dienų per mėnesį (MMD) [11]. Realioje klinikinėje patirtyje erenumabas buvo skiriamas atsižvelgiant į mažiau griežtus kriterijus: šiam vaistui skirti nė vienoje aprašytoje populiacijoje nebuvo nustatyta viršutinė amžiaus riba, erenumabas

buvo skiriamas tiek lėtinės, tiek dažnos migrenos atvejais (esant 4 galvos skausmo dienoms per mėnesį). Griežtesni apribojimai buvo taikomi dėl skirtingų erenumabo kompensavimo tvarkų įvairiose šalyse, pavyzdžiui, Vokietijoje erenumabas kompensuojamas tik pacientams, sergantiems LM, kuriems buvo neveiksmingi mažiausiai 5 profilaktiniai vaistai bei onabotulinotoksinas A, todėl šios šalies realios klinikinės patirties studija suteikia duomenis būtent apie šiuos kriterijus atitinkančius pacientus [26]. Didžiąją dalį visų studijų sudarė pacientai, sergantys LM, dažnam jų buvo diagnozuotas ir ilgai vartojamų vaistų sukeltas galvos skausmas (ang. *medication overuse headache*, MOH).

**Realios klinikinės patirties apžvalgose galima rasti duomenų apie platesnes pacientų populiacijas nei klinikiniuose tyrimuose. Erenumabas dažniau buvo skirtas pacientams, sergantiems LM, su ilgai vartojamų vaistų sukeltu galvos skausmu.**

### Dozavimas

Ilgiausiame klinikiniame tyrime visiems pacientams po 2 m. 70 mg erenumabo vartojimo dozė buvo padidinta iki 140 mg, to prireikė 65,3 % visų tyrimą pradėjusių pacientų [11]. Atsistiktinių imčių dvigubai akluose klinikiniuose tyrimuose paciento gauta dozė buvo fiksuota. Realiomis klinikinėmis sąlygomis pradinė erenumabo dozė skyrėsi: Australijos apžvalgoje 140 mg dozė pacientams, sergantiems LM, buvo pasirenkama dažniau [17]. Tikėtina, kad pradinės 140 mg dozės pasirinkimą pacientams, sergantiems LM, lėmė anksčiau publikuotos nuo dozės priklaus

somą veiksmingumą nurodančios apžvalgos [31], taip pat tyrimuose pastebėtas didesnis 140 mg dozės veiksmingumas šiems pacientams [29]. Deja, kai kuriose šalyse pradinis didesnės erenumabo dozės skyrimas negalimas dėl nacionalinių vaisto kompensavimo ir skyrimo įstatymų [26]. Vokietijos, Jungtinės Karalystės, Italijos studijose visiems pacientams buvo skiriama pradinė 70 mg dozė, nepaisant didelio anksčiau nesėkmingai vartotų profilaktinių vaistų skaičiaus [16, 24, 26]. Pacientams skyrus 70 mg dozę, ji buvo didinama po vidutiniškai 2–3 mėn. nepasiekus 30 % MMD [18, 25, 32] ar 50 % MMD [24] sumažėjimo. Dozės padidinimo prirėkė 26,4–74,1 % pacientų [18, 20, 22, 23, 25, 26, 32].

**Didesnės pradinės dozės skyrimą pagrindžia didelis pacientų, sergančių LM, dažnis tiek klinikiniuose tyrimuose, tiek kasdienės klinikinės praktikos apžvalgose bei didesnis 140 mg veiksmingumas šios grupės pacientams.**

### Veiksmingumas

Tiek klinikiniuose tyrimuose, tiek ir realios patirties apžvalgose pagrindiniais veiksmingumo rodikliais buvo pasirinktas MMD, galvos skausmo dienų per mėnesį, triptanų vartojimo dienų per mėnesį (dar įvardijamų specifinių vaistų vartojimo dienomis) sumažėjimas. Kitas svarbus rodiklis buvo procentinis MMD sumažėjimas: pacientus, patyrusius 50 % skausmo ar migrenos dienų sumažėjimą laikant erenumabo poveikį patiriančiais (angl. *responder*), o patyrusius 75 % sumažėjimą – reikšmingą poveikį patiriančiais (angl. *super-responder*) pacientais.

Klinikinėje lėtinės migrenos studijoje stebėtas MMD sumažėjimas 6,6 d./mėn. [12], 52 sav. trunkančio šio tyrimo tęsinio rezultatuose matomas 8,5 d./mėn. MMD sumažėjimas 70 mg grupėje ir 10,5 d./mėn. – 140 mg grupėje [33]. EM klinikiniuose tyrimuose MMD sumažėjo 2,9–3,7 d./mėn. [13, 14]. Ilgalaikiai rezultatai po 64 sav. nurodė MMD sumažėjimą 5 d./mėn. [28], o 5 m. studijoje nustatytas vidutiniškai 5,3 d./mėn. sumažėjimas pacientams, sergantiems EM [11]. Tiriant gydymui atsparią epizodinę migreną, nustatytas 1,8 d./mėn. MMD sumažėjimas vartojant 140 mg erenumabo dozę [30]. Tai būtų galima sieti su didesniu pirminiu MMD skaičiumi ir tikėtinu panašiu procentiniu šių rodiklių sumažėjimu tarp pacientų, sergančių EM ir sergančių LM.

Realiomis klinikinėmis sąlygomis buvo stebėtas reikšmingas veiksmingumas: apibendrinant tyrimus, MMD sumažėjo 10,8–15 d./mėn., galvos skausmo dienų – 9,2–13,5 d./mėn. pacientams, sergantiems dažna ir lėtine migrena, per 6–12 mėn. [16–18, 22, 32]. Trumpesnės trukmės apžvalgose MMD sumažėjimas sudarė 3,8–4,9 d./mėn., skyrus 1 dozę erenumabo [16, 26, 32]. Itin rezistentiškos migrenos tyrimuose pacientams, patyrusiems nesėkmingą gydymą penkiaais ir daugiau profilaktinių vaistų, MMD per 5–8 sav. sumažėjo 4,9 d./mėn., o galvos skausmo dienų – 5,3 d./mėn. [26].

Pacientai, patyrę MMD sumažėjimą 50 %, kasdienės klinikinės praktikos sąlygomis sudarė 34,6 % po pirmojo

gydymo mėnesio [32], 46,5 % pacientų, sergančių LM, – po 6 mėn. gydymo erenumabu [17], o mažiau specifiskose populiacijose siekė 44,4–70 % [16, 18–21, 25]. Didžiausias atsaką patyrusių pacientų dažnis nustatytas Italijos LM ir EM tyrime – 75,4 % (30 % jų patyrė 75 % MMD sumažėjimą) [19], mažiausiai atsaką patyrusių pacientų nustatyta Jungtinės Karalystės atsparios kitam profilaktiniam gydymui LM studijoje – 38 % [24]. Klinikiniuose tyrimuose buvo matomas panašus atsakas – juose 50 % sumažėjimą pasiekė 40–41 % pacientų, sergančių LM, per 12–28 sav. ir 53,30–67,30 % – per 52 sav. [12, 33]. 50 % pacientų, sergančių EM, atsakas klinikinėse studijose buvo 39,7–50 % per 16–28 sav. ir 65 % – per 52 sav. [13, 14, 28], o 5 m. trukmės studijoje pasiektas didžiausias – 71 % atsaką patyrusių pacientų skaičius, iš kurių 47,1 % MMD sumažėjo 75 %, o 35,5 % migrenos priepuoliai nesikartojė [11]. MMD sumažėjimas 75 % EM 64 sav. studijoje buvo stebėtas 42 % pacientų [28]. Rezistentiškos migrenos tyrime, trukusiame 12 sav., 50 % MMD sumažėjimas siekė 30 % [30]. Labai panašus rezultatas buvo nustatytas ir kasdienėje klinikinėje praktikoje onabotulinotoksiniu A rezistentiškos migrenos populiacijoje – 31,1 % [26]. Kituose realios patirties tyrimuose pacientams, anksčiau nesėkmingai gydytiems keliais profilaktiniais vaistais, atsakas į erenumabą buvo panašesnis į bendros sergančiųjų migrena populiacijos (44,4–70 %) [17, 21, 25]. Vartojant erenumabą, sumažėjus skausmo dienų skaičiui, kai kurių pacientų LM buvo perklasifikuota į EM – tokios konversijos dažnis buvo panašus į atsaką patyrusių pacientų dažnį, priklausomai nuo tyrimo, ir siekė 45,4–70 % pacientų (27 % po vienos dozės) [19, 23–25].

Klinikiniuose tyrimuose nustatytas ir specifinių vaistų vartojimo sumažėjimas 1,1–1,6 d./mėn. EM grupėje, jis priklausė nuo erenumabo dozės [13, 14]. 1 m. trukmės studijos pratęsimе vidutinis specifinių vaistų vartojimo dienų sumažėjimas pasiektas 2,4 d./mėn. [28], o 5 m. trukmės studijoje siekė 4,4 d./mėn. [11]. Pacientams, sergantiems LM, jis buvo reikšmingesnis: 3,5–4,1 d./mėn. – 12 sav. tyrime ir 5,1 d./mėn. – 52 sav. tyrime [12, 33]. Realiomis sąlygomis pacientams, patyrusiems nesėkmingą gydymą

5 profilaktiniais vaistais, nepaisant menko MMD sumažėjimo, triptanų vartojimo dienų pokytis buvo ryškus ir nuo 6,6 d./mėn. sumažėjo iki 1,4 d./mėn. [26]. Kituose realios patirties tyrimuose triptanų vartojimo dienų taip pat sumažėjo 4–5,2 d./mėn., nepriklausomai nuo tyrimo trukmės [17, 18, 26]. Vienaame dažnos ir lėtinės migrenos kasdienės klinikinės praktikos tyrime pacientams specifinių vaistų vartojimo dienų skaičius sumažėjo 11,7 d./mėn. jau po pirmosios erenumabo injekcijos [32].

Reikšmingai sumažėjusius vaistų nuo skausmo vartojimo rodiklius galėtų paaiškinti ne tik MMD sumažėjimas, bet ir susilpnėjęs migrenos priepuolio intensyvumas bei pagerėjęs priepuolių gydymo atsakas į nesteroidinius vaistus nuo uždegimo. Taip pat stebėtas kitų vaistų grupių vartojimo sumažėjimas: vidutiniškai 11,2–12,1 % pacientų galėjo nutraukti kitą profilaktinį gydymą [18, 23], o nemaža dalis (25–54 %) pacientų nebeatitiko MOH kriterijų [24]. Įvairiuose tyrimuose buvo iškelta mintis, kad tinka-

mas prevencinis gydymas gali padėti gydyti MOH – skaičiuojama, kad tarp visų pacientų, vartojančių erenumabą, MOH dažnis sumažėjo nuo 54 iki 25 %. Įdomu, kad realiomis sąlygomis nebuvo nustatyta skirtumo tarp veiksmingumo MOH nesergančių ir sergančiųjų grupėse [24]. Taip pat pacientams, kuriems buvo diagnozuotas MOH, erenumabas buvo veiksmingas tiek nutraukus simptominių priepuolio gydymą („detoksikuotoje grupėje“), tiek ir be jo nutraukimo [21].

**Lyginant įvairius veiksmingumo kriterijus, erenumabas reikšmingai sumažino migrenos, galvos skausmo ir triptanų vartojimo dienų skaičių per mėnesį tiek klinikiniuose tyrimuose, tiek kasdienės klinikinės praktikos apžvalgose – pastarosiose rodikliai įprastai buvo dar reikšmingesni, nei klinikiniuose tyrimuose. Realiomis sąlygomis buvo patvirtintas erenumabo veiksmingumas pacientams, sergantiems itin rezistentiška migrena, ir jis taip pat buvo reikšmingesnis nei klinikiniuose tyrimuose. Dalis pacientų, sergančių LM, erenumabo gydymo metu galėjo būti perklasifikuoti į pacientus, sergančius EM, ir nebeturėjo ilgai vartojamų vaistų sukkelto galvos skausmo.**

## Saugumas

Klinikiniuose tyrimuose bent vieną nepageidaujamą reiškinį patyrė 14,86–26 % pacientų, sergančių EM ir LM [12–14, 33], dažniausi iš jų ( 3 %) – injekcijos vietos skausmas, ūminės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, vidurių užkietėjimas [8]. Pacientams, sergantiems LM, dažniau pasireiškė injekcijos vietos skausmas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, pykinimas, nazofaringitas, vidurių užkietėjimas ir mėšlungis, visų jų dažnis nesiekė 5 % [12]. EM tyrimuose dažniausi nepageidaujami reiškiniai buvo nazofaringitas ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos [13, 14, 28]. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai fiksuoti 0–3,33 % pacientų, tačiau ne dažniau nei placebo grupėje [12–14, 33], taip pat nestebėta širdies ir kraujagyslių ligų atsiradimo ar gyvybinių funkcijų sutrikimų [10]. Nepageidaujamų reiškinų dažnis nepriklausė nuo tyrimo trukmės ir skiriamos erenumabo dozės. Ilgiausioje klinikinėje studijoje bent vieną nepageidaujamą reiškinį per 5 m. patyrė 88,8 % pacientų. Šis rodiklis nepriklausė nuo dozės. Dažniausiai pasireiškė nazofaringitas ir ūminės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos. Tačiau iš placebo kontroliuojamų ankstesnių tyrimų taip pat buvo žinoma, kad šie reiškiniai erenumabą vartojantiems pacientams pasireiškia ne dažniau nei placebo grupėje. Tarp sunkių nepageidaujamų reiškinų (jie pasireiškė 12,8 % pacientų) trims pacientams buvo nustatyti raiščių plyšimai, po du pacientus patyrė adaptacijos sutrikimą, sinkopes, gimdos lejomios, osteoartritą, apendicitą, giliųjų venų trombozę, krūties vėžį. Nenustatyta sunkaus nepageidaujamo poveikio sąsajų su erenumabo vartojimu [11].

Realios klinikinės patirties studijose Europos šalių populiacijose nepageidaujamus reiškinis patyrė 22,5–55,56 % pacientų, sunkių nepageidaujamų reiškinų šiuose tyrimuose nebuvo fiksuota [18, 20, 21, 24–26, 32].

Šie rodikliai JAV buvo daug didesni – bent vieną nepageidaujamą reiškinį patyrė 70 % pacientų. Taip pat buvo nustatyti pavieniai sunkūs nepageidaujami reiškiniai, tokie kaip plonųjų žarnų obstrukcija (vienam pacientui). Dažniausiai pasireiškiantys nepageidaujami poveikiai buvo vidurių užkietėjimas (43 %), lokali injekcijos vietos reakcija (24 %), nuovargis (15 %), galvos skausmo sustiprėjimas (12 %) ir galvos svaigimas (11 %) [27]. Australijos populiacijoje taip pat fiksuoti pavieniai lėtinių ligų (lėtinio nuovargio sindromo, psoriatinio artrito, Krono ligos) paūmėjimo atvejai [17].

Trumpos trukmės klinikinių tyrimų vidurių užkietėjimo dažnis buvo 10,7 atvejo 100-ai pacientų metų 140 mg grupėje ir 4,6 atvejo 100-ai pacientų metų 70 mg grupėje [34]. STRIVE tyrime vidurių užkietėjimas buvo dažnesnis 140 mg grupėje ir jį siūlyta laikyti nuo dozės priklausomu nepageidaujamu reiškiniu [13]. Tačiau ilgos trukmės studijose skirtumo tarp dozių grupių nepastebėta ir bendras vidurių užkietėjimo dažnis stebėtas išskirtinai retai – tai buvo aiškinama šio simptomo išnykimu laikui bėgant, stebėtu ir placebo kontroliuojamuose tyrimuose [34, 35]. Per 5 m. studiją nė vienas pacientas gydymo nenutraukė dėl vidurių užkietėjimo [11, 35]. Kasdienėje klinikinėje praktikoje dažniausiai pranešta apie vidurių užkietėjimą, tačiau nepageidaujamų reiškinų dažnis labai skyrėsi, priklausomai nuo pacientų populiacijos. Australijos duomenimis, vidurių užkietėjimą patyrė 4,11 % pacientų, sergančių LM [17]. Europos populiacijose šis nepageidaujamas reiškinys fiksuotas 10–38,1 % pacientų [18, 20, 21, 24–26, 32]. JAV vidurių užkietėjimas pasireiškė 43 % pacientų [27]. Šie skirtumai gali būti siejami su skirtingu žmonių gyvenimo būdu, vaistų vartojimu (pvz., priepuoliams vartojamų narkotinių analgetikų dažniu) ar mitybos įpročiais, kurie skiriasi tarp JAV, Europos ir Australijos pacientų [36].

Nors klinikiniuose tyrimuose nebuvo pastebėtas didesnis kardiovaskulinių nepageidaujamų reiškinų dažnis, lyginant su placebo [37], kasdienėje klinikinėje praktikoje keliuose tyrimuose pacientams buvo fiksuotas arterinio kraujo spaudimo (AKS) padidėjimas [24, 38] ir mikrovaskulinių ligų paūmėjimas [39]. Nustatyta, kad dažniausiai AKS padidėjimas pasireiškia per vieną savaitę, pradėjus vartoti erenumabą [38], ir grįžta į pradinį lygį, nutraukus gydymą [24]. Į klinikinius tyrimus pacientai, turintys kardiovaskulinių rizikos veiksnių, įtraukiami nebuvo, tačiau tarp pacientų, kuriems AKS padidėjimas, pradėjus vartoti erenumabą, buvo nustatytas, 80,7 % turėjo vieną ar daugiau širdies ar kraujagyslių ligų rizikos veiksnių (anksčiau diagnozuotą hipertenziją, dislipidemiją, cukrinį diabetą, nutukimą ar buvo vyresni nei 65 m.) [38]. Tiriant CGRP antagonistų poveikį Raynaud fenomeną patiriantiems pacientams, 5,3 % tiriamųjų pasireiškė įvairaus masto mikrovaskulinės komplikacijos: paūmėjęs Raynaud fenomenas, paūmėjusios veido telangiektazės, rankų pirštų išopėjimai, pirštų akroosteolizė ir gangreninė nekrozė, lėmusi dviejų pirštų amputaciją. 5 iš 9 (55,55 %) pacientų, patyrusių šias komplikacijas, vartojo erenumabą [39].

Dažniausias kasdienėje klinikinėje praktikoje stebimas nepageidaujamas reiškinys – vidurių užkietėjimas – ilgalaikiuose klinikiniuose tyrimuose fiksuojamas retai, todėl manoma, kad jis silpnėja, erenumabą vartojant ilgesnį laiką, ir priklauso nuo gyvenimo būdo bei mitybos įpročių. AKS padidėjimas, stebimas realioje klinikinėje praktikoje, yra praeinantis (tranzitorinis) ir dažniausiai pasireiškia pacientams, turintiems kardiovaskulinių rizikos veiksnių. Klinikiniuose tyrimuose įvykusių sunkių nepageidaujamų reiškinų ryšio su erenumabo vartojimu nebuvo nustatyta, kasdienės praktikos apžvalgose fiksuoti pavieniai sunkūs nepageidaujami reiškiniai, galimai sietini su erenumabo vartojimu.

### Gydymo nutraukimas

Nutraukimo dažnis trumpos trukmės klinikiniuose tyrimuose buvo 5,5–7,1 %, o ilgos trukmės – 17,6 % [34]. Iš 5 m. trukusio klinikinio tyrimo pasitraukė 43,86 % dalyvių, tačiau dėl nepageidaujamų reiškinų gydymą nutraukė tik 4,7 % pacientų – dažniausiai jis buvo nutrauktas paciento pageidavimu. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, lėmę gydymo nutraukimą, buvo odos bėrimas ir depresija [11, 35]. Kituose klinikiniuose tyrimuose nutraukimo dažnis dėl nepageidaujamų reiškinų buvo: 1–2,5 % [12–15] – trumpos trukmės tyrimuose ir 2,2–2,4 % – ilgos trukmės tyrimuose [34]. Jau anksčiau apžvalgose buvo pastebėta, kad erenumabo nutraukimo dažnis buvo daug mažesnis už geriamųjų vaistų nuo migrenos nutraukimo dažnį [13].

Realios klinikinės praktikos sąlygomis pacientai gydymą nutraukė dėl menko veiksmingumo (6,2–14,6 %), nėštumo, lėtinių ligų paūmėjimo [17–19, 21, 32]. JAV stebėtas ir nutraukimas dėl per didelės vaisto kainos [27]. Didžiausias nutraukimo dėl menko veiksmingumo dažnis (18 %) stebėtas tarp pacientų su lėtine, onabotulinotoksiniui A rezistentiška migrena [22]. Didžiausias nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinų dažnis stebėtas JAV ir Jungtinės Karalystės populiacijose – 12 % [24, 27] (JAV ši priežastis sudarė 34,9 % visų pacientų, nutraukusių gydymą). Taip pat dalis JAV pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas erenumabu, jo nepradėjo dėl didelės vaisto kainos [27]. Kituose tyrimuose stebėtas 0–6,2 % erenumabo nutraukimas dėl nepageidaujamų reiškinų [18, 20–22, 26].

**Erenumabo nutraukimo dažnis buvo tiesiogiai priklausomas nuo tyrimo trukmės ir dažnai buvo nulemtas asmeninio paciento sprendimo, nėštumo planavimo bei kitų, su vaisto saugumu nesusijusių, aplinkybių.**

### Kiti realios klinikinės praktikos aspektai

**Tinkamų pacientų atranka.** Tyrimuose pastebėta, kad dalis pacientų, gydomų erenumabu, nepajunta jokio pagerėjimo – Vokietijos realios patirties studijoje tokie pacientai sudarė 24,4 % visų tiriamųjų. Paminėtina, kad šioje studijoje visi pacientai sirgo LM ir buvo neefektyviai gydyti bent 5 kitais profilaktiniais vaistais bei onabotulinotoksiniu A [26]. Kyla klausimas, ar įmanoma prognozuoti erenu-

mabo veiksmingumą pagal tam tikrus paciento ir jo ligos požymius. Triptanai ir erenumabas veikia blokuodami CGRP signalinį kelią, taigi manoma, kad erenumabas gali būti veiksmingesnis pacientams, patiriantiems gerą atsaką į migrenos priepuolių gydymą triptanais. Realios klinikinės patirties tyrimuose šis ryšys buvo patvirtintas – nustatyta, kad pacientai, kurie patyrė atsaką į bent vieną iš triptanų, turi didesnę tikimybę sulaukti teigiamo efekto, gydant erenumabu [16, 40, 41], taip pat pastebėtas didesnis erenumabo veiksmingumas pacientams, patiriantiems alodiniją [16], besiskundžiantiems vienpuse skausmo lokalizacija, didesniu pirminiu migrenos dienų per mėnesį skaičiumi, dopaminerginiais simptomais (žiovulys, mieguistumas, pykinimas, vėmimas) [41]. Mažesnis erenumabo veiksmingumas stebėtas pacientams, turintiems gretutinių psichiatrinių sutrikimų, neefektyviai gydytiems didesniu skaičiumi kitų profilaktinių vaistų [41] ir turintiems ilgesnę migrenos trukmę [25].

**Optimali gydymo trukmė.** Dažniausiai kasdienėje klinikinėje praktikoje stebima erenumabo gydymo trukmė – 6–12 mėn., tačiau tikslų šio vaisto skyrimo trukmės gairių kol kas nėra. Dažniausiai remiamasi empiriniais stebėjimais ir nedidele ilgesnių tyrimų patirtimi. Remiantis kitų lėtinių, priepuoline eiga pasižyminčių neurologinių ir psichiatrinių sutrikimų, tokių kaip epilepsija ar panikos priepuoliai, sėkmingo profilaktinio gydymo pavyzdžiais, svarstoma, kad, siekiant išlaikyti aukštą erenumabo efektyvumą, gydymą reikėtų tęsti ilgiau [16]. Didžiausias migrenos dienų per mėnesį skaičiaus sumažėjimas buvo pasiektas 5 m. trukmės klinikinėje EM studijoje [11]. Tai galėtų nurodyti, kad erenumabo veiksmingumas didėja ir tiesiogiai priklauso nuo gydymo trukmės. Nespecifinės migrenos profilaktikos minimali vartojimo trukmė yra panaši į erenumabo, siekia 6–12 mėn., tačiau dažnai yra apribojama dažnų nepageidaujamų reiškinų, menko efektyvumo [13, 42]. Ilgiausio iki šiol atlikto erenumabo klinikinio tyrimo duomenimis, 62 % pacientų tyrime gydymą tęsė 3 m. [35], o 39,7 % vaistą vartojo visą tyrimo laiką [11]. Tai įrodo vaisto efektyvumą, naudos pranašumą prieš nepageidaujamus reiškinius ir bendrą pacientų pasitenkinimą gydymu. Erenumabo veiksmingumo po nutraukimo tyrime taip pat buvo stebimas būklės pablogėjimas erenumabą nutraukus po 1 m. vartojimo (poveikis išliko 56 % iš visų jį patyrusių pacientų, 31 % turėjo vėl pradėti gydymą) [43]. Remiantis šiais duomenimis, galima spėti, kad erenumabo veiksmingumo užtikrinimas galimas tik jį vartojant nuolat.

**Erenumabo ir onabotulinotoksino A sudėtinė terapija.** Vartodami erenumabą, dalis pacientų galėjo sumažinti ar visiškai nutraukti kitą profilaktinį gydymą [18, 23]. Visgi, didelė dalis pacientų ir vartodami erenumabą neišvengia kitų profilaktinių vaistų poreikio. Svarstoma, ar erenumabas galėtų turėti sinergistinį poveikį su kitais profilaktiniais vaistais nuo migrenos. Onabotulinotoksinas A yra vaistas, klinikiniais tyrimais patvirtintas lėtinei migrenai gydyti, tad buvo pasirinktas įvertinti tokią hipotezę – studijose, pacientams skiriant erenumabą (ar kitus monokloninius antikūnus prieš CGRP) kartu su onabotulinotoksiniu A, buvo pastebėtas statistiškai reikšmingas migrenos

dienų per mėnesį skaičiaus ir galvos skausmo intensyvumo sumažėjimas, palyginus su pacientais, gydomais tik onabotulinotoksinu A [44, 45]. Taigi pacientams, kuriems gydymas tik pastaruoju vaistu ar erenumabu nėra pakankamai efektyvus, išlieka didesnė teigiamo poveikio tikimybė kombinuojant šiuos gydymo metodus.

## IŠVADOS

Erenumabo veiksmingumas ir saugumas buvo patvirtinti tiek klinikinių tyrimų, tiek realios klinikinės praktikos duomenimis pacientams, sergantiems epizodine, lėtine ir kitiems profilaktiniams vaistams atsparia lėtine migrena. Realioje klinikinėje praktikoje erenumabo veiksmingumas yra didesnis, nei nurodoma klinikiniuose tyrimuose, tačiau dažniau stebimi nepageidaujami reiškiniai, dažnesnis vaisto nutraukimas dėl jų ir gydymo neefektyvumo.

## Literatūra

- Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain* 2013; 154(Suppl 1): S44–53. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021>
- James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1789–858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization [cited 2020 Mar 24]. Available from: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
- Olesen J, Burstein R, Ashina M, et al. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol* 2009; 8: 679–90. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70090-0)
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28: 183–7. <https://doi.org/10.1002/ana.410280213>
- Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002; 22: 54–61. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x>
- Tringali G, Navarra P. Anti-CGRP and anti-CGRP receptor monoclonal antibodies as antimigraine agents. Potential differences in safety profile postulated on a pathophysiological basis. *Peptides* 2019; 116: 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.04.012>
- European Medicines Agency. Aimovig [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aimovig>
- U. S. Food and Drug Administration. FDA-Approved Drugs [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- Depre C, Antalík L, Starling A, 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: 715–23. <https://doi.org/10.1111/head.13316>
- Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol* 2021; 28: 1716–25. <https://doi.org/10.1111/ene.14715>
- Tepper S, Ashina M, Reuter U, 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: 425–34. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30083-2)
- Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2123–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>
- Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38: 1026–37. <https://doi.org/10.1177/0333102418759786>
- Sun H, Dodick DW, Silberstein S, 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: 382–90. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00019-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00019-3)
- Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, et al. Erenumab: from scientific evidence to clinical practice – the first Italian real-life data. *Neurol Sci* 2019; 40: 177–9. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03839-x>
- Cheng S, Jenkins B, Limberg N, et al. Erenumab in chronic migraine: an Australian experience. *Headache* 2020; 60: 2555–62. <https://doi.org/10.1111/head.13968>
- Ornello R, Casalena A, Frattale I, et al. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J Headache Pain* 2020; 21: 32. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01102-9>
- Valle ED, Di Falco M, Manciola A, et al. Efficacy and safety of erenumab in the real-life setting of S. Antonio Abate Hospital's Headache Center (Gallarate). *Neurol Sci* 2020; 41: 465. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04752-4>
- Ranieri A, Alfieri G, Napolitano M, et al. One year experience with erenumab: real-life data in 30 consecutive patients. *Neurol Sci* 2020; 41: 505–6. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04677-y>
- Cainazzo MM, Baraldi C, Ferrari A, et al. Erenumab for the preventive treatment of chronic migraine complicated with medication overuse headache: an observational, retrospective, 12-month real-life study. *Neurol Sci* 2021; 42(10): 4193–202. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05105-5>
- Talbot J, Stuckey R, Crawford L, et al. Improvements in pain, medication use and quality of life in onabotulinumtoxinA-resistant chronic migraine patients following erenumab treatment – real world outcomes. *J Headache Pain* 2021; 22: 5. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01214-2>
- Ornello R, Casalena A, Frattale I, et al. Conversion from chronic to episodic migraine in patients treated with erenumab: real-life data from an Italian region. *J Headache Pain* 2020; 21: 102. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01171-w>
- Lambro G, Hill B, Murphy M, et al. A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *J Headache Pain* 2020; 21: 61. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01127-0>

25. Russo A, Silvestro M, Scotto di Clemente F, et al. Multidimensional assessment of the effects of erenumab in chronic migraine patients with previous unsuccessful preventive treatments: a comprehensive real-world experience. *J Headache Pain* 2020; 21: 69. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01143-0>
26. Raffaelli B, Kalantzis R, Mecklenburg J, et al. Erenumab in chronic migraine patients who previously failed five first-line oral prophylactics and onabotulinumtoxinA: a dual-center retrospective observational study. *Front Neurol* 2020; 11: 417. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00417>
27. Kanaan S, Hettie G, Loder E, et al. Real-world effectiveness and tolerability of erenumab: a retrospective cohort study. *Cephalalgia* 2020; 40: 1511–22. <https://doi.org/10.1177/0333102420946725>
28. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology* 2017; 89: 1237–43. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004391>
29. Tepper SJ, Ashina M, Reuter U, et al. Assessment of the long-term safety and efficacy of erenumab during open-label treatment of patients with chronic migraine (P1.10-016). *Neurology* 2019; 92(Suppl 15): P1.10–016.
30. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018; 392: 2280–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32534-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0)
31. Ornello R, Tiseo C, Frattale I, et al. The appropriate dosing of erenumab for migraine prevention after multiple preventive treatment failures: a critical appraisal. *J Headache Pain* 2019; 20: 99. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1054-4>
32. Matteo E, Favoni V, Pascasio A, et al. Erenumab in 159 high frequency and chronic migraine patients: real-life results from the Bologna Headache Center. *Neurol Sci* 2020; 41: 483–4. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04667-0>
33. Tepper SJ, Ashina M, Reuter U, et al. Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: results from a 52-week, open-label extension study. *Cephalalgia* 2020; 40(6): 543–53. <https://doi.org/10.1177/0333102420912726>
34. Ashina M, Kudrow D, Reuter U, et al. Long-term tolerability and nonvascular safety of erenumab, a novel calcitonin gene-related peptide receptor antagonist for prevention of migraine: a pooled analysis of four placebo-controlled trials with long-term extensions. *Cephalalgia* 2019; 39: 1798–808. <https://doi.org/10.1177/0333102419888222>
35. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al. Long-term safety and tolerability of erenumab: three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. *Cephalalgia* 2019; 39: 1455–64. <https://doi.org/10.1177/0333102419854082>
36. Raffaelli B, Neeb L, Reuter U. Monoclonal antibodies for the prevention of migraine. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19: 1307–17. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1671350>
37. Kudrow D, Pascual J, Winner PK, et al. Vascular safety of erenumab for migraine prevention. *Neurology* 2020; 94: e497–510. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008743>
38. Saely S, Croteau D, Jawidzik L, et al. Hypertension: a new safety risk for patients treated with erenumab. *Headache* 2021; 61: 202–8. <https://doi.org/10.1111/head.14051>
39. Breen ID, Brumfiel CM, Patel MH, et al. Evaluation of the safety of calcitonin gene-related peptide antagonists for migraine treatment among adults with Raynaud phenomenon. *JAMA Netw Open* 2021; 4(4): e217934. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.7934>
40. Frattale I, Caponnetto V, Casalena A, et al. Association between response to triptans and response to erenumab: real-life data. *J Headache Pain* 2021; 22: 1. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01213-3>
41. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, et al. Erenumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: Erenumab in Real Life in Italy (EARLY), the first Italian multicenter, prospective real-life study. *Headache* 2021; 61: 363–72. <https://doi.org/10.1111/head.14032>
42. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: a retrospective claims analysis. *Cephalalgia* 2017; 37: 470–85. <https://doi.org/10.1177/0333102416678382>
43. De Matteis E, Affaitati G, Frattale I, et al. Early outcomes of migraine after erenumab discontinuation: data from a real-life setting. *Neurol Sci* 2021; 42(8): 3297–303. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-05022-z>
44. Cohen F, Armand C, Lipton RB, et al. Efficacy and tolerability of calcitonin gene-related peptide targeted monoclonal antibody medications as add-on therapy to onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine. *Pain Med* 2021; 22(8): 1857–63. <https://doi.org/10.1093/pm/pnab093>
45. Armanious M, Khalil N, Lu Y, et al. Erenumab and onabotulinumtoxinA combination therapy for the prevention of intractable chronic migraine without aura: a retrospective analysis. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2021; 35(1): 1–6. <https://doi.org/10.1080/15360288.2020.1829249>
46. Sakai F, Takeshima T, Tatsuoka Y, et al. A randomized phase 2 study of erenumab for the prevention of episodic migraine in Japanese adults. *Headache* 2019; 59: 1731–42. <https://doi.org/10.1111/head.13652>
47. Novartis Pharmaceuticals. A 12-week double-blind, randomized, multi-center study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous AMG 334 against placebo in adult episodic migraine patients (EMPOWER). Report No.: NCT03333109 [cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03333109>
48. Amgen. A phase 3 Japanese randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of erenumab in migraine prevention. Report No.: NCT03812224 [cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03812224>

**A. Dapkutė, K. Ryliškiene**

#### **ERENUMAB EFFECTIVENESS AND SAFETY: COMPARISON OF REAL-LIFE DATA AND CLINICAL TRIAL RESULTS**

##### **Summary**

*Background.* Erenumab was the first preventive medication targeted to the pathogenesis of migraine to reach Lithuanian market. Previously, evidence of the safety and efficacy of erenumab was supported only by clinical study results, but more recently, real-life data started to appear. The aim of this review is to com-

pare erenumab clinical trial results with already published real-life data in terms of its effectiveness and safety.

*Methods.* Data search was performed in medical literature and international clinical trial databases. 9 clinical trials and 14 real-life data publications were included in this review.

*Results.* Erenumab significantly reduced monthly migraine, headache, and triptan usage days per month both in clinical trials and in real-life data reports. In real-life settings erenumab effectiveness proved to be even greater than in clinical trials. It was also confirmed that erenumab is an effective treatment for highly resistant chronic migraine. However, adverse event frequency was higher in real-life settings, and the most often observed adverse event was constipation. During long-term trials it was less prominent, therefore, it is hypothesised that constipation reduces with time and is highly dependent on lifestyle and dietary habits. No severe adverse events related to erenumab usage were ob-

served in clinical trials, and in real-life settings, severe adverse events that might be related to erenumab usage were extremely rare. Treatment withdrawal was higher in real-life data reports and it was directly related to study duration. It was often caused by personal patient decision, pregnancy planning, and other non-safety related circumstances.

*Conclusions.* Erenumab effectiveness and safety was proved both by clinical trial results and by real-life data. The latter demonstrated greater erenumab effectiveness in real-life settings, as well as higher adverse event frequency and higher treatment withdrawal rate due to adverse events and unsatisfactory results.

**Keywords:** erenumab, migraine, frequent episodic migraine, chronic migraine, CGRP, monoclonal antibodies.

Gauta:  
2021 05 31

Primta spaudai:  
2021 06 10