

# Aus Forschung und Entwicklung

## Migräne-Prophylaxe



### Fremanezumab für die Prophylaxe der chronischen Migräne

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit einem Kommentar des Autors

**Fremanezumab ist bei Patienten mit chronischer Migräne einer Behandlung mit Placebo für alle wesentlichen Zielparameter überlegen. Die Ergebnisse einer Phase-III-Studie wurden Ende 2017 im New England Journal of Medicine veröffentlicht.**

Das Calcitonin gene-related peptide (CGRP) spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne. Bei Patienten mit chronischer Migräne – definiert als Migräne an mehr als 15 Tagen pro Monat – wurden erhöhte Plasmaspiegel von CGRP nachgewiesen. Deshalb bietet es sich an, einen monoklonalen Antikörper gegen CGRP in der Prophylaxe der chronischen Migräne zu untersuchen. Es handelte sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie an Patienten mit chronischer Migräne (Tab. 1). Sie wurden in drei Gruppen eingeteilt:

- Initiale Dosis von 675 mg Fremanezumab subkutan und Placebo nach vier und acht Wochen
- Initiale Dosis von 675 mg Fremanezumab und 225 mg nach vier und acht Wochen
- Placebo

Der primäre Endpunkt war die mittlere Änderung der Kopfschmerztage pro Monat, wobei diese definiert wurden als Tage mit Kopfschmerzen, die mindestens vier Stunden anhielten, die eine Intensität von mindestens mo-

derat hatten oder die mit spezifischer Migräne-Medikation wie Triptanen oder Mutterkornalkaloiden behandelt wurden. Berechnet wurde die Häufigkeit von Kopfschmerztage pro Monat über 12 Wochen.

Es wurden insgesamt 1130 Patienten eingeschlossen. 376 erhielten Fremanezumab einmalig, 379 monatlich und 375 Placebo. Die Patienten waren im Mittel 41 Jahre alt und 88 % waren Frauen. 20 % nahmen eine Migräne-Prophylaxe ein. 30 % hatten Erfahrung mit Topiramaten und 15 % mit Botulinumtoxin. Die mediane Zeit der Kopfschmerztage in der Baseline betrug 13 Tage und die Zahl der Tage mit jedweder Kopfschmerzintensität 20 Tage. 16 Migränetage wurden in der Baseline beobachtet. An 13 Tagen wurden Medikamente zur Behandlung der Kopfschmerzen eingenommen und an elf Tagen spezifische Migränemittel.

Die mittlere Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat betrug

- 4,3 nach der einmaligen Gabe von Fremanezumab,
- 4,6 mit der monatlichen Gabe und
- 2,5 mit Placebo.

**Tab. 1.** Studiendesign [Silberstein et al. 2017]

Erkrankung	Chronische Migräne
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Dosierungsschemata von TEV-48125 (Fremanezumab) versus Placebo zur Prophylaxe chronischer Migräne
Studientyp/Design	Interventionell, multi-zentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel, Phase III
Patienten	1134
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Initial 675 mg Fremanezumab, Placebo nach vier und acht Wochen</li> <li>■ Initial 675 mg Fremanezumab, 225 mg Fremanezumab nach vier und acht Wochen</li> <li>■ Placebo</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Mittlere Änderung der Kopfschmerztage pro Monat von Baseline
Sponsor	Teva Pharmaceutical Industries
Studienregisternummer	NCT02621931 (ClinicalTrials.gov)

Dieser Unterschied zu Placebo war statistisch signifikant (jeweils  $p < 0,001$ ). Die 50%-Responder-Rate betrug 38 % und 41 % für Fremanezumab und 18 % für Placebo. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren ähnlich häufig. Bei fünf Patienten kam es unter Fremanezumab und bei drei Patienten in der Placebo-Gruppe zu einem Anstieg der Leberenzyme.

#### Kommentar

Fremanezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen

CGRP. In der vorliegenden großen Studie hat er eindeutig seine Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo bei einer sehr schwierig zu behandelnden Patientengruppe, nämlich Patienten mit chronischer Migräne, belegt. Wichtigster Vorteil gegenüber der üblichen Prophylaxe mit Topiramaten oder Onabotulinumtoxin A ist die geringe Rate an Nebenwirkungen und die extrem niedrige Zahl von Patienten, die wegen Nebenwirkungen die The-

rapie abbrechen. Bei einigen wenigen Patienten kam es zu einem Anstieg der Leberenzyme, ein Phänomen, das in großen Patientenregistern nach der Zulassung sorgfältig beobachtet werden muss. Fremanezumab ist zur Zulassung für die Prophylaxe der episodischen und der chronischen Migräne in Europa eingereicht. Es wird wie die anderen CGRP-Antikörper eine deutliche Bereicherung in der Prophylaxe der Migräne darstellen

für Patienten, bei denen die bisherige Migräne-Prophylaxe nicht wirksam war, nicht toleriert wurde oder wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden konnte.

**Quelle**

Silberstein SD, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017;377:2113–22.

**Migräne-Prophylaxe**



## Erenumab zur Prophylaxe der episodischen Migräne

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit einem Kommentar des Autors

**Erenumab, das einmal pro Monat subkutan injiziert wird, hat eine signifikante Wirkung auf alle Parameter der episodischen Migräne, verglichen mit Placebo. Dies betrifft die Häufigkeit der Attacken, die 50%-Responder-Rate, die Lebensqualität und die Einnahme von Akut-Medikation.**

**P**atienten mit häufigen Migräneattacken benötigen eine medikamentöse Migräne-Prophylaxe. Diese wird üblicherweise mit Beta-Blockern, Flunarizin, Antiepileptika oder Amitriptylin durchgeführt. Alle diese Migräne-Prophylaktika haben erhebliche Nebenwirkungen, was die Compliance und Adhärenz beeinträchtigt. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) ist ein Neuropeptid, das eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne spielt. Aus diesem Grund wurden vier humanisierte monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor entwickelt, die alle in Phase-II-Studien in der Prophylaxe der episodischen Migräne ihre Überlegenheit gegenüber

Placebo belegt haben. Die vorliegende Studie untersuchte Erenumab, einen monoklonalen Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor, in der Prävention der episodischen Migräne.

**Studiendesign**

Es handelte sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie, in der die Patienten innerhalb von sechs Monaten einmal pro Monat entweder Erenumab 70 mg oder 140 mg oder Placebo subkutan injiziert bekamen (Tab. 1). Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Migränehäufigkeit zwischen der Baseline und den Monaten 4 bis 6 gemessen mit der mittleren Zahl der Migräne-Tage pro Monat. Sekundäre End-

punkte waren die 50%-Responder-Rate, die Zahl der Tage mit Einnahme von Akut-Medikation und die Änderung der Lebensqualität gemessen mit dem Migraine Physical Function Impact Diary.

In die Studie wurden insgesamt 955 Patienten eingeschlossen. 319 erhielten Placebo, 317 die niedrige und 319 die hohe Dosis von Erenumab. Das mittlere Alter der Patienten betrug 41 Jahre und 85 % waren Frauen. 60 % benutzten zur Behandlung der Migräne-Attacken Triptane und 78 % Schmerzmittel. 40 % hatten Erfahrung mit anderen Medikamenten zur Migräne-Prophylaxe. 40 % gaben an, dass frühere Migräne-Prophylaxen entweder nicht wirksam waren oder

**Tab. 1.** Design der STRIVE-Studie

Erkrankung	Episodische Migräne
Studienziel	Wirksamkeit von Erenumab in der Prophylaxe
Studientyp/Design	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, Phase III
Patienten	955
Intervention	■ Erenumab 70 mg ■ Erenumab 140 mg ■ Placebo
Primärer Endpunkt	Änderung der Migränehäufigkeit
Sponsor	Amgen, Novartis
Studienregisternummer	NCT 02456740 (ClinicalTrials.gov)