

## Anti-CGRP monoclonal antibodies in the preventive treatment of migraine

*Przeciwciała monoklonalne przeciw CGRP w leczeniu prewencyjnym migreny*

Marcin Kopka

### ABSTRACT

The aim of preventive treatment of episodic and chronic migraine is the reduction of the frequency and severity of attacks and thereby the improvement of the patient's quality of life. It is estimated that 38% of patients with migraine would benefit from preventive treatment, whereas in clinical practice only about 13% of them receive it. The intolerable side effects and low efficacy of pharmacological treatment are the main reasons for the discontinuation of treatment. It is suggested that

calcitonin-gene-related-peptide (CGRP) plays a critical role in migraine pathophysiology. Despite the fact that the effectiveness of CGRP antagonists in the treatment of migraine has been demonstrated in clinical trials, further research on CGRP antagonists has been suspended due to safety concerns regarding their toxic effects on the liver. In recent decades a new class of drugs has been developed, i.e. monoclonal antibodies against CGRP. To date, four monoclonal antibodies have demonstrated efficacy in phase two and three of clinical trials, significantly reducing the number of migraine days experienced by subjects per month versus the placebo. Moreover, they are effective more quickly than the currently available preventive treatments. Monoclonal antibodies have a favorable safety profile, which is similar to that of the placebo groups. No toxic effects on the liver or negative influences on hemodynamic or laboratory parameters have been reported and the discontinuation rates due to adverse events in patients treated with monoclonal antibodies were low. Despite these advantages, the long-term efficacy and safety of CGRP monoclonal antibodies remains unknown and more studies are needed.

### STRESZCZENIE

Celem leczenia prewencyjnego epizodycznej oraz przewlekłej migreny jest zmniejszenie częstości oraz ciężkości napadów migreny, a dzięki temu poprawa jakości życia chorych. Szacuje się, że około 38% chorych na migrenę może odnieść korzyści z leczenia profilaktycznego. Praktyka kliniczna pokazuje jednak, że otrzymuje je tylko około 13%. Głównymi powodami przerwania



Received 16.08.2018

Accepted 14.10.2018

### AFFILIATION / AFILIACJA

Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej w Warszawie

### KEYWORDS

- migraine
- monoclonal antibodies
- preventive treatment

### SŁOWA KLUCZOWE

- migrena
- przeciwciała monoklonalne
- leczenie prewencyjne

### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Marcin Kopka

Klinika Neurologii, Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej  
ul. Krasińskiego 54/56, 01-755 Warszawa, Poland

email: [marcin.kopka@wp.pl](mailto:marcin.kopka@wp.pl)

terapii jest występowanie nietolerowanych objawów ubocznych oraz brak skuteczności leczenia farmakologicznego. Sugeruje się, że peptyd pochodny genu kalcytoniny (*calcitonin-gene-related-peptide* – CGRP) odgrywa istotną rolę w patofizjologii migreny. Chociaż w badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność antagonistów CGRP w leczeniu migreny dalsze prace nad nimi zostały wstrzymane z uwagi na obawy dotyczące toksycznego wpływu na wątrobę. W ostatnich kilku dekadach opracowano nową grupę leków – przeciwciała monoklonalne przeciw CGRP (CGRP-Abs). Do dziś w badaniach drugiej i trzeciej fazy potwierdzono, że cztery przeciwciała monoklonalne istotnie zmniejszyły liczbę

dni z migreną w porównaniu z placebo. Ponadto działają one szybciej w porównaniu z obecnie dostępnym leczeniem prewencyjnym. Przeciwciała monoklonalne mają korzystny profil działań niepożądanych podobny jak w grupach placebo. Nie obserwowano toksycznego wpływu na wątrobę oraz negatywnego wpływu na parametry hemodynamiczne oraz wyniki badań laboratoryjnych. Odsetek chorych leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, którzy przerywali leczenie z powodu objawów ubocznych, był niski. Mimo powyższych korzyści długoterminowa skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania przeciwciał monoklonalnych nie są znane i wymaga to dalszych badań.

## Introduction

Migraine is defined as a recurrent headache, characterized by attacks of pulsating pain, lasting from 4 to 72 hours, and accompanied by nausea and/or hypersensitivity to noise and/or light, which becomes more intense during normal physical activity (IHS 2018). The prevalence of migraine in Poland is estimated at around 10% of the general population (Stępień *et al.* 2013). The pharmacological treatment of migraine may be acute (abortive) or preventive (prophylactic); patients with frequent seizures may require both. The goal of preventive migraine therapy is to reduce the frequency, duration and severity of seizures (Silberstein *et al.* 2015) with the use of beta-blockers, antiepileptic drugs, antidepressants, calcium channel blockers or botulinum toxin, among other agents (Silberstein *et al.* 2012). The results of epidemiological studies suggest that 38% of migraine patients could benefit from prophylactic treatment whereas clinical practice shows that only about 13% of patients are treated in this way (Lipton *et al.* 2007). One of the most common reasons for patients' discontinuation of preventive treatment is the occurrence of side effects (Hepp *et al.* 2014). The aim of this article is to discuss the efficacy and safety of the use of a new group of drugs that block CGRP, i.e. monoclonal antibodies, in the preventive treatment of migraine.

## CGRP

Calcitonin gene related peptide (CGRP), first identified in 1982, is a neuropeptide consisting of 37 amino acids (Amara *et al.* 1982). It occurs in two isoforms: alpha and beta, which differ from each other by three amino acids and their location. The alpha isoform is found in both the central and peripheral nervous systems, while the beta is mainly located in the nerve endings within the

intestines (Mulder *et al.* 1988). CGRP is the strongest known vasodilator (Brain *et al.* 1985) to play an important role in the pathophysiology of migraine (Ho *et al.* 2010), which was first discovered when it was determined that the concentration of CGRP increased during headache attacks (Goadsby *et al.* 1990). Additionally, intravenous CGRP administration causes migraine-like symptoms in migraine patients but not in healthy subjects (Petersen *et al.* 2005). The administration of triptans leads to the reduction of elevated concentrations of CGRP to the effect that the migraine pain disappears, as do the accompanying symptoms. (Moskowitz *et al.* 1992, Goadsby *et al.* 1993, Stępień *et al.* 2003). Based on the above data, it has been hypothesized that the blocking of the CGRP receptor may be effective in migraine therapy (Edvinsson and Goadsby 1990). The first drugs against the CGRP receptor were its antagonists, also known as gepants. Positive results of their use have confirmed that the blocking of CGRP is a new and effective treatment for migraine (Ho *et al.* 2008, Trugman 2018). However, due to the increased risk of hepatotoxicity, especially in long-term therapy, none of them is currently used in clinical practice (Edvinsson 2015). In the past few years, a new group of CGRP blocking drugs – monoclonal antibodies – has been developed and is currently under investigation.

## Anti-CGRP antibodies

Although the location and mechanism of action of monoclonal antibodies are not fully understood, when combined with CGRP they are limit the transmission of pain stimuli, thus reducing the frequency of seizures and the severity of accompanying symptoms (Wrobel, Goldberg and Silberstein 2015). In physiological terms, they do not cross the blood-brain barrier (Yu and Watts 2013). The effectiveness of triptans, gepants and anti-CGRP antibodies shows that, similarly to the dura mater, the

trigeminal nerve is susceptible to the circulating molecules (Lundblad *et al.* 2015, Eftekhari *et al.* 2015). This is consistent with the hypothesis confirmed by Schankin *et al.* about the peripheral action of antibodies and triptans (Schankin *et al.* 2016). Both in pharmacokinetic and pharmacodynamic terms, monoclonal antibodies differ significantly from those used in the prophylaxis of migraine attacks (Pellesi *et al.* 2017). Due to the size of the molecule, relatively low permeability through the membranes and low durability of the molecule in the gastrointestinal tract, they are administered parenterally (Pellesi *et al.* 2017). Their half-life is much longer than that of anti-CGRP antibodies and is several days or weeks in duration, hence frequent administration is not possible. Unlike the antagonists, the antibodies are not metabolized in the liver but are broken down into smaller molecules and amino acids (Zhou and Mascelli 2011). This reduces the potential risk of their interaction with other drugs (Cui *et al.* 2015, Ho *et al.* 2016).

### Monoclonal antibodies in migraine

Advanced research is currently underway to assess the efficacy and safety of four monoclonal antibodies – eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab and erenumab – in the prevention of migraine attacks (Dodick *et al.* 2014a, 2014b, Walter and Bigal 2015, Goadsby *et al.* 2017, Tepper *et al.* 2017). These differ in the ways they are administered

(intravenously or subcutaneously) but also in their half-life and molecular target (ligand or receptor), as shown in Table 1.

**Table 1** The pharmacokinetic properties of anti-CGRP monoclonal antibodies

Anti-CGRP monoclonal antibody	Administration method	Half-time	Molecular target	Type of antibodies
Erenumab	Subcutaneously	Approx. 28 days	CGRP receptor	Human
Fremanezumab	Subcutaneously	Approx. 45 days	Ligand	Humanized
Galcanezumab	Subcutaneously	Approx. 28 days	Ligand	Humanized
Eptinezumab	Intravenously	Approx. 30 days	Ligand	Humanized

All except eptinezumab are administered subcutaneously rather than intravenously. Unlike the others, erenumab is directed against the CGRP receptor and not the protein itself (Goadsby *et al.* 2017, Tepper *et al.* 2017). As summarized in Table 2, in Phase 3 randomized clinical trials the efficacy of all four antibodies in seizure prophylaxis has been confirmed in both episodic and chronic migraine pain (Goadsby *et al.* 2017, Dodick *et al.* 2018a, Dodick *et al.* 2018b, Silberstein *et al.* 2017, Stauffer *et al.* 2018, Skljarevski *et al.* 2018, Detke *et al.* 2017, Saper *et al.* 2018, Lipton *et al.* 2018).

**Table 2** The efficacy of anti-CGRP monoclonal antibodies in the treatment of migraine in phase 3 of randomized clinical studies

Studies	Anti-CGRP monoclonal antibody	Recommendation	Average reduction in the number of days with migraine per month	The percentage of patients with an average number of migraine days decreased by at least 50%
STRIVE (Goadsby <i>et al.</i> 2017)	Erenumab	Episodic migraine	-3.2 days (70 mg); -3.7 days (140 mg); -1.8 days (placebo)	43.3% (70 mg); 50% (140 mg); 26.6% (placebo)
ARISE (Dodick <i>et al.</i> 2018a)	Erenumab	Episodic migraine	-2.9 days (70 mg); -1.8 days (placebo)	39.7% (70 mg); 29.5% (placebo)
PITOVAl CM prevention Registration Trial ph2/3 (Tepper <i>et al.</i> 2018)	Erenumab	Chronic migraine	-6.6 days (70 mg); -6.6 days (140 mg); -4.2 days (placebo)	41% (140 mg); 40% (70 mg); 23% (placebo)
HALO-EM (Dodick <i>et al.</i> 2018b)	Fremanezumab	Episodic migraine	-3.7 days (1/month); -3.4 days (1/3 month); -2.2 days (placebo)	47.4% (1/month); 44.4% (1/3 month); 27.9% (placebo)
HALO-CM (Silberstein <i>et al.</i> 2017)	Fremanezumab	Chronic migraine	-4.6 days (1/month); -4.3 days (1/3 month); -2.5 days (placebo)	38% (1/month); 41% (1/3 month); 18% (placebo)
EVOLVE-1 (Stauffer <i>et al.</i> 2018)	Galcanezumab	Episodic migraine	-4.29 days (120 mg); -4.18 days (240 mg); -2.81 days (placebo)	62.3% (120 mg); 60.9% (240 mg); 38.6% (placebo)
EVOLVE-2 (Skljarevski <i>et al.</i> 2018)	Galcanezumab	Episodic migraine	-4.73 days (120 mg); -4.57 days (240 mg); -2.28 days (placebo)	59.3% (120 mg); 56.5% (240 mg); 36% (placebo)
REGAIN (Detke <i>et al.</i> 2017)	Galcanezumab	Chronic migraine	-4.83 days (120 mg); -4.62 days (240 mg); -2.74 days (placebo)	27.6% (120 mg); 27.5% (240 mg); 15.4% (placebo)
PROMISE-1 (Saper <i>et al.</i> 2018)	Eptinezumab	Episodic migraine	-4 days (30 mg); -3.9 days (100 mg); -4.3 days (300 mg); -3.2 days (placebo)	50.2% (30 mg); 49.8% (100 mg); 56.3% (300 mg); 37.4% (placebo)
PROMISE-2 (Lipton <i>et al.</i> 2018)	Eptinezumab	Chronic migraine	-7.7 days (100 mg); -8.2 days (300 mg); -5.6 days (placebo)	57.6% (100 mg); 61.4% (300 mg); 39.3% (placebo)

In these studies, the number of days with migraine headache in the antibody-treated group was reduced on average by 2.5 days more than in the placebo groups (Ashina *et al.* 2017). The percentage of patients whose migraine days decreased by at least 50% (the so-called “responders”) ranged from 27.6 to 61.4% and was significantly higher in each case than in the placebo-treated patients (Ashina *et al.* 2017). It is worth noting that the benefits of using antibodies were already being reported a week after treatment, which is much earlier than after using other currently available methods of preventive treatment (Tepper *et al.* 2017). In 2018 the American Food and Drug Administration (FDA) registered three antibodies: erenumab (Brauser 2018a), fremanezumab (Brauser 2018b) and galcanezumab (Brauser 2018c) for the prophylactic treatment of migraine in adult patients. Eptinezumab has still not been registered. The results of the open-label extension in patients treated with erenumab indicate that the benefits of antibody treatment may be long-lasting (Ashina *et al.* 2017). In the 15-month observation period, in the treated patients the number of days with migraine per month was lower by 5 compared to the beginning of the study (Ashina *et al.* 2017). Studies are currently underway with a prolonged follow-up period involving patients treated with eptinezumab, fremanezumab and galcanezumab (Reuter 2018). It is worth emphasizing the fact that the efficacy of erenumab treatment has also been demonstrated in patients who have previously used preventive treatment methods that were unsuccessful (Reuter 2018). Additionally, in one of the studies fremanezumab was shown to be effective as an additional therapy in patients already using a preventive therapy (Cohen *et al.* 2017).

Generally speaking, in these studies the treatment with antibodies was well-tolerated, and the percentage of patients who failed to complete therapy due to the occurrence of intolerable side effects was low (Dodick *et al.* 2014a, 2014b, Walter and Bigal 2015, Goadsby *et al.* 2017). The most common side effects were respiratory infections, back pain and parainfluenza symptoms (Ashina *et al.* 2017).

There were no clinically significant deviations in vital signs or the results of laboratory tests. Bearing in mind that the drug trials did not include patients with comorbid disorders, the safety of using monoclonal antibodies in clinical practice is inconclusive. What we do know is

that the use of monoclonal antibodies may lead to various immunological reactions such as hypersensitivity, autoimmunogenicity or acute complications which can be directly associated with the administration of the drug (Descotes 2009). Although no allergic reactions were reported in the studies in which monoclonal antibodies were used in migraine patients, the proportion of patients who developed anti-drug antibodies ranged from 1% to 18%. To date their impact on the course of clinical treatment is unknown. Studies conducted on chronic diseases such as rheumatoid arthritis or multiple sclerosis have shown that they may reduce the effectiveness of therapy and increase the risk of hypersensitivity reactions (Pharand *et al.* 2002, Stallmach *et al.* 2004). It is worth noting that the CGRP neuropeptide plays a role in many metabolic processes such as glomerular filtration or bone metabolism. Its role in the regulation of the vascular system is particularly important. In phases I and II of the studies, no significant side effects on the cardiovascular system were reported. The long-term use of anti-CGRP antibodies in monkeys and rats did not cause changes in heart rate or blood pressure (Zeller *et al.* 2008, Walter *et al.* 2014). It is important to answer the question of whether the long-term blocking of CGRP in particular does not increase the risk of cardiovascular events in patients suffering from migraine. In the migraine population, especially women, the risk of stroke or MI is higher than in the general population (Spector *et al.* 2010, Bigal *et al.* 2010).

## Conclusions

In the second and third phase of randomized trials, the effectiveness of all four antibodies in seizure prophylaxis was confirmed in both episodic and chronic migraine patients (Dodick *et al.* 2014a, 2014b, Walter and Bigal 2015, Goadsby *et al.* 2017, Silberstein *et al.* 2017, Tepper *et al.* 2017). Although the results of studies are promising, we need to wait to confirm the long-term effectiveness and safety of using monoclonal antibodies through ongoing research. Hopefully, monoclonal antibodies will be the focus of the next revolution in the pharmacological treatment of migraine, following the introduction of triptans several decades ago. ■

## Wprowadzenie

Migrena (*migraine*) definiowana jest jako nawracający ból głowy przejawiający się napadami bólu o pulsującym charakterze trwającymi od 4 do 72 godzin z towarzyszącymi nudnościami i/lub nadwrażliwością na hałas i/lub światło nasilającymi się podczas zwykłej aktywności fizycznej (IHS

2018). Częstość występowania migreny w Polsce szacowana jest na około 10% ogólnej populacji (Stępień i wsp. 2013). Leczenie farmakologiczne migreny może być ostre (abortywne) oraz prewencyjne (profilaktyczne). Chorzy z częstymi napadami mogą wymagać jednego i drugiego. Celem leczenia prewencyjnego w migrenie jest zmniejszenie częstości, czasu trwania oraz nasilenia napadów (Silberstein

i wsp. 2015). W leczeniu prewencyjnym migreny stosowane są między innymi: beta-blokery, leki przeciwpadaczkowe, antydepresyjne, blokery kanałów wapniowych oraz toksyna botulinowa (Silberstein i wsp. 2012). Wyniki badań epidemiologicznych sugerują, że 38% chorych na migrenę powinno stosować leczenie profilaktyczne, a praktyka kliniczna pokazuje, że leczonych jest tylko około 13% (Lipton i wsp. 2007). Jednym z najczęstszych powodów przerwania leczenia prewencyjnego jest wystąpienie objawów ubocznych (Hepp i wsp. 2014). Celem niniejszego artykułu jest omówienie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania w leczeniu prewencyjnym migreny nowej grupy leków blokujących CGRP – przeciwciał monoklonalnych.

## CGRP

Peptyd pochodny genu kalcytoniny (*calcitonin gene related peptide* – CGRP) jest neuropeptydem składającym się z 37 aminokwasów, który został zidentyfikowany w 1982 roku (Amara i wsp. 1982). Występuje on w dwóch izoformach: alfa i beta – różniących się od siebie trzema aminokwasami oraz lokalizacją. Izofорма alfa występuje zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym, natomiast izofорма beta głównie w zakończeniach nerwowych w obrębie jelit (Mulder i wsp. 1988). CGRP jest najsilniejszą znaną substancją rozszerzającą naczynia (Brain i wsp. 1985). Odgrywa istotną rolę w patofizjologii migreny, na co mogą wskazywać niżej wymienione przesłanki (Ho i wsp. 2010). Po raz pierwszy na rolę CGRP wskazywało zwiększenie jego stężenia podczas napadów bólu głowy (Goadsby i wsp. 1990). Ponadto dożylnie podanie CGRP wywołuje objawy migrenopodobne u chorych na migrenę, ale nie u zdrowych osób (Petersen i wsp. 2005). Podanie tryptanów prowadzi do obniżenia podwyższonego stężenia CGRP wraz z ustąpieniem zarówno objawów bólowych, jak i towarzyszących (Moskowitz i wsp. 1992, Goadsby i wsp. 1993, Stępień i wsp. 2003). Na podstawie powyższych danych postawiono hipotezę, że blokowanie receptora CGRP może być skuteczne w leczeniu migreny (Edvinsson i Goadsby 1990). Pierwszymi lekami skierowanymi przeciwko receptorowi CGRP byli jego antagoniści – zwani również gepantami. Pozytywne wyniki badań z ich zastosowaniem potwierdziły, że blokowanie CGRP jest nowym i skutecznym postępowaniem w leczeniu migreny (Ho i wsp. 2008, Trugman 2018). Z uwagi na ryzyko hepatotoksyczności, zwłaszcza przy przewlekłym podawaniu, żaden z nich nie jest stosowany w praktyce klinicznej (Edvinsson 2015). W ciągu ostatnich kilku lat opracowano nową grupę leków blokujących CGRP – przeciwciała monoklonalne.

## Przeciwciała przeciw CGRP

Chociaż miejsce oraz mechanizm działania przeciwciał monoklonalnych nie są do końca poznane, to przez

połączenie z CGRP mają ograniczać transmisję bodźców bólowych, a tym samym zmniejszać częstość napadów bólów oraz nasilenie objawów jemu towarzyszących (Wrobel, Goldberg i Silberstein 2015). W warunkach fizjologicznych nie przekraczają one bariery krew–mózg (Yu i Watts 2013). Skuteczność zarówno tryptanów, gepantów, jak i przeciwciał przeciw CGRP pokazuje, że podobnie jak opona twarda nerw trójdzielny jest podatny na krążące na obwodzie cząsteczki (Lundblad i wsp. 2015, Eftekhari i wsp. 2015). Jest to zgodne z potwierdzoną przez Schankina i wsp. hipotezą o obwodowym działaniu przeciwciał oraz tryptanów (Schankin i wsp. 2016). Zarówno pod względem farmakokinetycznym, jak i farmakodynamicznym przeciwciała monoklonalne różnią się istotnie od stosowanych leków w profilaktyce napadów migreny (Pellesi i wsp. 2017). Z uwagi na wielkość cząsteczki, stosunkowo niską przenikalność przez błony oraz niską trwałość cząsteczki w przewodzie pokarmowym podawane są pozajelitowo (Pellesi i wsp. 2017). Ich czas półtrwania jest o wiele dłuższy niż przeciwciał przeciw CGRP i wynosi kilka dni lub tygodni. Tym samym możliwe jest rzadsze ich podawanie. W odróżnieniu od antagonistów przeciwciała nie są metabolizowane w wątrobie, ale rozkładane są na mniejsze cząsteczki oraz aminokwasy (Zhou i Mascelli 2011). Zmniejsza to potencjalne ryzyko ich interakcji z innymi lekami (Cui i wsp. 2015, Ho i wsp. 2016).

## Przeciwciała monoklonalne w migrenie

Obecnie trwają zaawansowane badania, których celem jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania czterech przeciwciał monoklonalnych (eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab oraz erenumab) w prewencji napadów migreny (Dodick i wsp. 2014a, 2014b, Walter i Bigal 2015, Goadsby i wsp. 2017, Tepper i wsp. 2017). Różnią się między sobą między innymi drogą podania (dożylnie lub podskórną), czasem półtrwania oraz celem molekularnym (ligand lub receptor), co pokazano w tabeli 1.

**Tabela 1** Właściwości farmakokinetyczne przeciwciał monoklonalnych przeciw CGRP

Przeciwciało monoklonalne przeciw CGRP	Sposób podania	Okres półtrwania	Cel molekularny	Typ przeciwciał
Erenumab	Podskórnie	Ok. 28 dni	Receptor CGRP	Ludzkie
Fremanezumab	Podskórnie	Ok. 45 dni	Ligand	Humanizowane
Galcanezumab	Podskórnie	Ok. 28 dni	Ligand	Humanizowane
Eptinezumab	Dożylnie	Ok. 30 dni	Ligand	Humanizowane

Wszystkie poza eptinezumabem podawane są podskórnym zamiast dożylnie. Erenumab w odróżnieniu od pozostałych skierowany jest przeciwko receptorowi CGRP, a nie samemu białku (Goadsby i wsp. 2017, Tepper i wsp. 2017). W randomizowanych badaniach klinicznych trzeciej fazy potwierdzono skuteczność wszystkich czterech przeciwciał w profilaktyce napadów zarówno u chorych z migreną epizodyczną, jak i przewlekłą, co podsumowano w tabeli 2 (Goadsby i wsp. 2017, Dodick i wsp. 2018a, Dodick i wsp. 2018b, Silberstein i wsp. 2017, Stauffer i wsp. 2018, Skljarevski i wsp. 2018, Detke i wsp. 2017, Saper i wsp. 2018, Lipton i ws. 2018).

W tych badaniach liczba dni z migrenowym bólem głowy w grupie leczonej przeciwciałami w ciągu miesiąca zmniejszyła się średnio o 2,5 dnia więcej niż w grupach przyjmujących placebo (Ashina i wsp. 2017). Odsetek chorych, u których liczba dni z migreną zmniejszyła się co najmniej o 50% (tzw. *responders*), wynosił od 27,6 do 61,4% i w każdej z prac był istotnie wyższy niż u przyjmujących placebo (Ashina i wsp. 2017). Warto podkreślić, że korzyści ze stosowania przeciwciał opisywano już tydzień po włączeniu leczenia, czyli o wiele wcześniej niż przy stosowaniu obecnie dostępnych metod leczenia prewencyjnego (Tepper i wsp. 2017). W 2018 roku Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) zarejestrowała trzy przeciwciała: erenumab (Brauser 2018a), fremanezumab (Brauser 2018b) oraz galcanezumab (Brauser 2018c) w leczeniu profilaktycznym migreny u dorosłych chorych. Na rejestrację oczekuje jeszcze eptinezumab. Wyniki

przedłużonej fazy otwartej badania (*open-label extension*) u chorych leczonych erenumabem wskazują, że korzyści z leczenia przeciwciałami mogą być długotrwałe (Ashina i wsp. 2017). W ciągu 15-miesięcznego okresu obserwacji liczba dni z migreną w miesiącu była u leczonych chorych mniejsza o 5 w porównaniu z początkiem badania (Ashina i wsp. 2017). Obecnie toczą się badania z przedłużonym okresem obserwacji u chorych leczonych eptinezumabem, fremanezumabem oraz galcanezumabem (Reuter 2018). Warto podkreślić, że wykazano skuteczność leczenia erenumabem również u chorych, u których stosowane dotychczas metody leczenia profilaktycznego były nieskuteczne (Reuter 2018). Ponadto w jednym z badań fremanezumab okazał się skuteczny w terapii dodanej u chorych stosujących już leczenie prewencyjne (Cohen i wsp. 2017).

### Objawy uboczne i bezpieczeństwo stosowania

Generalnie, leczenie z zastosowaniem przeciwciał w omawianych badaniach było dobrze tolerowane, a odsetek chorych, którzy nie ukończyli terapii z powodu wystąpienia nietolerowanych objawów ubocznych, był niski (Dodick i wsp. 2014a, 2014b, Walter i Bigal 2015, Goadsby i wsp. 2017). Najczęściej występującymi objawami niepożądanymi były infekcje układu oddechowego, bóle grzbietu oraz objawy paragrypowe (Ashina i wsp. 2017). Nie odnotowano istotnych klinicznie odchyłeń w parametrach życiowych oraz wynikach badań laboratoryjnych. Mając na uwadze, że do badań lekowych włączani byli chorzy bez schorzeń

**Tabela 2** Skuteczność przeciwciał monoklonalnych przeciw CGRP w leczeniu migreny w randomizowanych badaniach klinicznych trzeciej fazy

Badanie	Przeciwciało monoklonalne przeciw CGRP	Wskazania	Średnia redukcja liczby dni z migreną w miesiącu	Odsetek chorych, u których średnia liczba dni z migreną zmniejszyła się o co najmniej 50%
STRIVE (Goadsby i wsp. 2017)	Erenumab	Migrena epizodyczna	-3,2 dnia (70 mg); -3,7 dnia (140 mg); -1,8 dnia (placebo)	43,3% (70 mg); 50% (140 mg); 26,6% (placebo)
ARISE (Dodick i wsp. 2018a)	Erenumab	Migrena epizodyczna	-2,9 (70 mg); -1,8 dni (placebo)	39,7% (70 mg); 29,5% (placebo)
PITIVAL CM prevention Registration Trial ph2/3 (Tepper i wsp. 2018)	Erenumab	Migrena przewlekła	-6,6 dnia (70 mg); -6,6 dnia (140 mg); -4,2 dnia (placebo)	41% (140 mg); 40% (70 mg); 23% (placebo)
HALO-EM (Dodick i wsp. 2018b)	Fremanezumab	Migrena epizodyczna	-3,7 dnia (1/ mies.); -3,4 dnia (1/3 mies.); -2,2 dnia (placebo)	47,4% (1/mies.); 44,4% (1/3 mies.); 27,9% (placebo)
HALO-CM (Silberstein i wsp. 2017)	Fremanezumab	Migrena przewlekła	-4,6 dnia (1/ mies.); -4,3 dnia (1/3 mies.); -2,5 dnia (placebo)	38% (1/mies.); 41% (1/3 mies.); 18% (placebo)
EVOLVE-1 (Stauffer i wsp. 2018)	Galcanezumab	Migrena epizodyczna	-4,29 dnia (120 mg); -4,18 dnia (240 mg); -2,81 dnia (placebo)	62,3% (120 mg); 60,9% (240 mg); 38,6% (placebo)
EVOLVE-2 (Skljarevski i wsp. 2018)	Galcanezumab	Migrena epizodyczna	-4,73 dnia (120 mg); -4,57 dnia (240 mg); -2,28 dnia (placebo)	59,3% (120 mg); 56,5% (240 mg); 36% (placebo)
REGAIN (Detke i wsp. 2017)	Galcanezumab	Migrena przewlekła	-4,83 dnia (120 mg); -4,62 dnia (240 mg); -2,74 dnia (placebo)	27,6% (120 mg); 27,5% (240 mg); 15,4% (placebo)
PROMISE-1 (Saper i wsp. 2018)	Eptinezumab	Migrena epizodyczna	-4 dnia (30 mg); -3,9 dnia (100 mg); -4,3 dnia (300 mg); -3,2 dni (placebo)	50,2% (30 mg); 49,8% (100 mg); 56,3% (300 mg); 37,4% (placebo)
PROMISE-2 (Lipton i wsp. 2018)	Eptinezumab	Migrena przewlekła	-7,7 dnia (100 mg); -8,2 dnia (300 mg); -5,6 dnia (placebo)	57,6% (100 mg); 61,4% (300 mg); 39,3% (placebo)

towarzyszących, to bezpieczeństwo w praktyce klinicznej przeciwciał monoklonalnych obecnie nie jest znane. Stosowanie przeciwciał monoklonalnych może prowadzić do wystąpienia różnych reakcji immunologicznych, takich jak: nadwrażliwość, autoimmunogenność czy ostre powikłania związane z podaniem leku (Descotes 2009). Chociaż w badaniach, w których stosowano przeciwciała monoklonalne u chorych na migrenę, nie opisywano reakcji alergicznych, to odsetek chorych, u których wytworzyły się przeciwciała skierowane przeciw lekom, wynosił od 1 do 18%. Ich wpływ na przebieg kliniczny, jak dotąd, nie jest znany. Badania prowadzone w chorobach przewlekłych, jak reumatoidalne zapalenie stawów czy stwardnienie rozsiane, pokazały, że mogą one zmniejszać skuteczność terapii oraz zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji z nadwrażliwości (Pharand i wsp. 2002, Stallmach i wsp. 2004). Warto zaznaczyć, że neuropeptyd CGRP odgrywa rolę w wielu procesach metabolicznych, takich jak filtracja w kłębuszkach nerek czy metabolizm kości. Szczególnie ważna jest jego rola w regulacji w układzie naczyniowym. W badaniach pierwszej i drugiej fazy nie opisywano poważnych objawów ubocznych ze strony układu sercowo-naczyniowego. Przewlekłe stosowanie przeciwciał przeciw CGRP u małp i szczurów nie powodowało zmian tętna

oraz ciśnienia tętniczego (Zeller i wsp. 2008, Walter i wsp. 2014). Istotne jest udzielenie odpowiedzi na pytanie, czy szczególnie długotrwałe blokowanie CGRP nie zwiększa ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na migrenę. W populacji chorych na migrenę, a szczególnie kobiet, ryzyko wystąpienia udaru mózgu czy zawału serca jest większe niż w ogólnej populacji (Spector i wsp. 2010, Bigal i wsp. 2010).

## Podsumowanie

W randomizowanych badaniach drugiej i trzeciej fazy potwierdzono skuteczność wszystkich czterech przeciwciał w profilaktyce napadów zarówno u chorych z migreną epizodyczną, jak i przewlekłą (Dodick i wsp. 2014a, 2014b, Walter i Bigal 2015, Goadsby i wsp. 2017, Silberstein i wsp. 2017, Tepper i wsp. 2017). Chociaż wyniki badań są obiecujące, należy jeszcze poczekać na potwierdzenie długoterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania przeciwciał monoklonalnych w toczących się badaniach. Można mieć nadzieję, że będą one bohaterami następnej rewolucji w farmakologicznym leczeniu migreny po wprowadzeniu do terapii tryptanów kilka dekad wcześniej. ■

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helseńskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## References / Piśmiennictwo

- Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 1982; 298: 240–244.
- 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: 1237–1243.
- Bigal MEI, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M *et al.* Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology* 2010; 74: 628–635.
- Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, Morris HR, Mac-Intyre I. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 1985; 313: 54–56.
- Brauser D. (2018a) FDA Approves First-in-Class Drug Erenumab (Aimovig) for Migraine Prevention. <https://www.medscape.com/viewarticle/896851> (last accessed on 3.10.2018).
- Brauser D. (2018b) FDA Approves Fremanezumab (Ajovy) for Migraine Prevention. <https://www.medscape.com/viewarticle/902071> (last accessed on 3.10.2018).
- Brauser D. (2018c) FDA Greenlights Galcanezumab (Emgality) for Migraine Prevention. <https://www.medscape.com/viewarticle/902676> (last accessed on 3.10.2018).
- Cohen JM, Dodick DW, Yang R, Newman LC, Li T, Aycardi E *et al.* Fremanezumab as add-on treatment for patients treated with other migraine preventive medicines. *Headache* 2017; 57: 1375–1384.
- 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): 124–131.
- Descotes J. Immunotoxicity of monoclonal antibodies. *MAbs* 2009; 1(2): 104–111.
- Detke HC, Wang S, Skljarevski V, Ahl J, Millen B, Aurora SK *et al.* 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 American Headache Society June 8–11, 2017.
- Dodick D, Goadsby P, Silberstein S, Lipton R, 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, doubleblind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014a; 13: 1100–1107.
- 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* 2014b; 13: 885–892.
14. 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* 2018a; 38(6): 1026–1037.
  15. 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* 2018b 15; 319(19): 1999–2008.
  16. Edvinsson L, Goadsby PJ. Extracerebral manifestations in migraine. A peptidergic involvement? *J Intern Med* 1990; 228: 299–304.
  17. Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80(2): 193–199.
  18. Eftekhari S, Salvatore CA, Johansson S, Chen T, Zeng Z, Edvinsson L. Localization of CGRP, CGRP receptor, PACAP and glutamate in rhesus monkey trigeminal ganglion. Relation to the blood-brain barrier. *Brain Res* 2015; 1600: 93–109.
  19. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28: 183–187.
  20. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33: 48–56.
  21. 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: 2123–2132.
  22. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm* 2014; 20: 22–33.
  23. Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ *et al.* Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008; 70: 1304–1312.
  24. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 573–582.
  25. Ho TW, Ho AP, Ge YJ, Assaid C, Gottwald R, MacGregor EA *et al.* Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for prevention of headache in women with perimenstrual migraine. *Cephalalgia* 2016; 36(2): 148–161.
  26. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF *et al.* The American Migraine Prevalence and Prevention Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68: 343–349.
  27. Lipton R, Saper J, Ashina M, Biondi D, Bhattacharya S, Hirman J *et al.* 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. American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting. 21–27 April 2018.
  28. Lundblad C, Haanes KA, Grände G, Edvinsson L. Experimental inflammation following dural application of complete Freund's adjuvant or inflammatory soup does not alter brain and trigeminal microvascular passage. *J Headache Pain* 2015; 16: 91.
  29. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13(8): 307–311.
  30. Mulderry PK, Ghatei MA, Spokes RA, Jones PM, Pierson AM, Hamid QA *et al.* Differential expression of  $\alpha$ CGRP and  $\beta$ CGRP by primary sensory neurons and enteric autonomic neurons of the rat. *Neuroscience* 1988; 25: 195–205.
  31. Pellesi L, Guerzoni S, Pini LA. Spotlight on Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: The Clinical Evidence to Date. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017; 6(6): 534–547.
  32. Petersen KA, Lassen LH, Birk S, Lesko L, Olesen J. BIB-N4096BS antagonizes human alpha-calcitonin gene related peptide-induced headache and extracerebral artery dilatation. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 202–213.
  33. Pharand C, Palisaitis DA, Hamel D. Potential anaphylactic shock with abciximab readministration. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 380–383.
  34. Reuter U. A Review of Monoclonal Antibody Therapies and Other Preventative Treatments in Migraine. *Headache* 2018; 58 Suppl 1: 48–59.
  35. Saper J, Lipton R, Kudrow D, Hirman J, Dodick D, Silberstein S *et al.* Primary Results of PROMISE-1 (Prevention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy-1) Trial: a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab for Prevention of Frequent Episodic Migraines. American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting 21–27 April 2018.
  36. Schankin CJ, Maniyar FH, Seo Y, Kori S, Eller M, Chou DE *et al.* Ictal lack of binding to brain parenchyma suggests integrity of the blood-brain barrier for 11C-dihydroergotamine during glyceryl trinitrate-induced migraine. *Brain* 2016; 139: 1994–2001.
  37. Silberstein S, Holland S, Freitag F, Dodick D, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012; 78(17): 1337–1345.
  38. Silberstein S. Preventive Migraine Treatment Continuum (Minneapolis, Minn). 2015; 21(4 Headache): 973–989.
  39. 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: 2113–2122.
  40. 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): 1442–1454.
  41. Stallmach A, Giese T, Schmidt C, Meuer SC, Zeuzem SS. Severe anaphylactic reaction to infliximab: successful treatment with adalimumab – report of a case. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 627–630.
  42. 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; 75(9): 1080–1088.
  43. Stępień A, Jagustyn P, Trafny EA, Widerkiewicz K. Hamujący wpływ agonisty receptora serotoninowego 5HT<sub>1B/D</sub> riza-tryptanu na stężenie peptydu zależnego od genu kalcytoniny w napadzie migreny. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2003; 37(5): 1013–1023.
  44. Stępień A, Prusiński A, Suwała A. Wybrane dane epidemiologiczne występowania migreny w Polsce. *Ból* 2013; 4(3): 9–12.
  45. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med* 2010; 123: 612–624.



46. 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: 425–434.
47. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1–211.
48. Trugman J. Efficacy, Safety, and Tolerability of Ubrogepant for the Acute Treatment of Migraine: Results from a Single Attack Phase 2 Study, ACHIEVE I Joel Trugman AAN 2018 emerging science abstract 008. <https://www.aan.com/conferences-community/annual-meeting/abstracts-and-awards/emerging-science/>.
49. Yu YJ, Watts RJ. Developing therapeutic antibodies for neurodegenerative disease. *Neurotherapeutics* 2013; 10: 459–472.
50. 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: 6.
51. Walter S, Alibhoy A, Escandon R, Bigal ME. Evaluation of cardiovascular parameters in cynomolgus monkeys following IV administration of LBR-101, a monoclonal antibody against calcitonin gene-related peptide. *MAbs* 2014; 6: 871–878.
52. Wrobel Goldberg S, Silberstein SD. Targeting CGRP: a new era for migraine treatment. *CNS Drugs* 2015; 29: 443–452.
53. Zeller J, Poulsen KT, Sutton JE, Abdiche YN, Collier S, Chopra R *et al.* CGRP function blocking antibodies inhibit neurogenic vasodilatation without affecting heart rate or arterial blood pressure in the rat. *Br J Pharmacol* 2008; 155: 1093–1103.
54. Zhou H, Mascelli MA. Mechanisms of monoclonal antibody-drug interactions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011; 51: 359–372.

