

# Revisión

José Alberto Chorenó-Parra,<sup>1</sup>  
Martha Carnalla-Cortés,<sup>1</sup>  
Nayeli Martínez-Zúñiga,<sup>1</sup>  
Parménides Guadarrama-  
Ortíz.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Investigación,  
Centro Especializado en Neurocirugía  
y Neurociencias México, Ciudad de  
México.

<sup>2</sup>Departamento de Neurocirugía,  
Centro Especializado en Neurocirugía  
y Neurociencias México, Ciudad de  
México.

## Anticuerpos monoclonales contra el CGRP para el tratamiento de la migraña crónica y episódica

Monoclonal antibodies against CGRP for the treatment of migraine

### Resumen

La migraña es una condición clínica que provoca discapacidad en un porcentaje alto de la población económicamente activa. Este padecimiento se caracteriza por una cefalea unilateral pulsátil acompañada de otros fenómenos neurovasculares. La enfermedad puede adquirir un comportamiento crónico que obliga al paciente a recibir un tratamiento preventivo por un largo periodo de tiempo. Sin embargo, muchos fármacos hoy disponibles para dicho propósito causan diferentes efectos adversos que limitan su uso y la mayoría de ellos no fueron diseñados específicamente para la prevención de la migraña. La evidencia de la participación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en los mecanismos de sensibilización central al dolor y en la fisiopatología de la migraña ha llevado al desarrollo de tratamientos dirigidos a limitar su actividad biológica, entre los que se encuentran cuatro nuevos anticuerpos monoclonales contra dicha molécula o su receptor. Los ensayos clínicos hasta ahora realizados con estos anticuerpos aportan evidencia a favor de su empleo en el tratamiento y control de la migraña, por lo que en esta revisión se discuten los resultados de dichos estudios y se proveen las bases fisiológicas y moleculares que sustentan el uso del CGRP como blanco terapéutico.

### Palabras clave

Péptido relacionado con el  
gen de la calcitonina, migraña,  
anticuerpos monoclonales,  
cefalea.

## Abstract

Migraine is a clinical condition that causes neurological disability in a high percentage of the economically active population. This disorder is characterized by pulsatile unilateral headache accompanied by other neurovascular phenomena. The disease can acquire a chronic behavior forcing patients to receive preventive treatment for a long time period. However, many drugs currently available for the chronic treatment cause different side effects that limit their use and most of them were not designed specifically for migraine prevention. Evidence of the role that calcitonin gene related peptide (CGRP) plays in the mechanisms of central sensitization and in the physiopathology of migraine has led to the development of therapies directed to limit its biological activity, among which there are four new monoclonal antibodies against that molecule or its receptor. Clinical trials carried out so far with these antibodies provide evidence in favor of their use in the treatment and control of migraine, therefore, in this review we discuss the results of such studies and provide the physiological and molecular bases that support the use of the CGRP as a therapeutic target.

### Keywords

*Calcitonin gene related peptide, migraine, monoclonal antibodies, headache.*

#### Correspondencia:

Dr. Parménides Guadarrama Ortiz.

Departamento de Neurocirugía, Centro Especializado en Neurocirugía y Neurociencias México, Tlaxcala & Manzanillo No. 94, Roma Sur, 06760, Ciudad de México, México.

E-mail: [investigacion.cientifica@cennm.com](mailto:investigacion.cientifica@cennm.com)

# Introducción

La migraña es una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial. Se estima que 15% de la población menor a 50 años padece este trastorno neurológico, el cual tiene una prevalencia mayor en mujeres que en hombres.<sup>1</sup> Se caracteriza por la presencia de cefalea unilateral pulsátil de intensidad moderada a severa, que se agrava con el movimiento, con duración de 4 a 72 horas, acompañada por náuseas o vómito, fonofobia y fotofobia.<sup>2</sup> En la mayoría de los enfermos la cefalea se presenta durante menos de 15 días por mes (migraña episódica). Sin embargo, 2 a 3% de los sujetos evolucionarán a una forma crónica del padecimiento,<sup>3</sup> definida como la ocurrencia de 15 o más días con cefalea al mes durante más de 3 meses, con al menos 8 de dichos ataques de dolor cumpliendo las características de un migraña con o sin aura, que disminuyen con un triptán o derivado de ergotamina y para los cuales no existe otro diagnóstico alternativo dentro de las definiciones de la última Clasificación Internacional de Cefaleas, Tercera Edición, publicada recientemente.<sup>2</sup>

La migraña crónica causa un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes afectando su vida laboral y relaciones interpersonales.<sup>3,4</sup> Los ataques de dolor recurrente obligan a iniciar un tratamiento profiláctico con alguno de los fármacos disponibles actualmente para dicho propósito,<sup>5</sup> entre los que se encuentran los anticonvulsivos, antidepresivos tricíclicos, beta bloqueadores, y bloqueadores de los canales de calcio.<sup>6</sup> Sin embargo, la adherencia al tratamiento se ve afectada por la alta incidencia de efectos adversos y las interacciones farmacológicas de dichos medicamentos, de los cuales ninguno fue desarrollado específicamente para el manejo de la migraña.<sup>7,8</sup> De hecho, la Onabotulinumtoxina A es la única droga aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para el manejo de la migraña crónica, aunque no reduce de forma espectacular el número de días con cefalea.<sup>9-11</sup> Por lo tanto, existe una urgente necesidad de contar con fármacos dirigidos a contrarrestar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la migraña crónica. En este contexto, evidencia generada desde

hace más de 30 años apoya la participación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en las alteraciones funcionales que llevan a la sensibilización central al dolor en sujetos con cefalea, sustentando su uso como un nuevo blanco terapéutico.<sup>12</sup> Los esfuerzos recientes se han orientado a interrumpir la actividad del CGRP desde diferentes enfoques, siendo el más novedoso el uso de anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos a neutralizar al péptido o a bloquear su receptor. Los resultados de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha con estos anticuerpos en pacientes con migraña crónica y episódica muestran resultados positivos que podrían representar una nueva era en el manejo de este importante padecimiento, aunque su seguridad y costo-beneficio deben ser analizados profundamente antes de desplazar otras medidas terapéuticas empleadas en la actualidad. Por lo tanto, en la presente revisión se provee un resumen de la evidencia derivada de trabajos de investigación básica y clínica que apoya el empleo de los anticuerpos monoclonales contra el CGRP para el tratamiento preventivo de la migraña.

## El CGRP como blanco terapéutico: fundamento fisiopatológico y molecular.

La migraña es un trastorno cuyo origen sigue siendo desconocido. Aunque por mucho tiempo fue considerada un trastorno vascular, la evidencia reciente sugiere que existe una causa primaria neurogénica con fenómenos vasculares secundarios.<sup>13</sup> Lo que se tiene claro es la participación del nervio trigémino y el núcleo caudalis en los mecanismos de inicio y mantenimiento de la sensibilización al dolor subyacentes a la migraña crónica,<sup>14</sup> probablemente a través de su activación por mediadores inflamatorios periféricos o por una disfunción en el procesamiento de los estímulos aferentes que podrían ser malinterpretados como dolorosos y acceder a las áreas sensitivas centrales a través del sistema trigeminovascular.<sup>14,15</sup>

El CGRP es un neuropéptido de 37 aminoácidos de longitud involucrado en los eventos centrales y periféricos de la migraña.<sup>16, 17</sup> Pertenece a la familia de la calcitonina, junto con la amilina, adrenomedulina-2 y adrenomedulina.<sup>18</sup>

Es codificado por el mismo gen de la calcitonina por un mecanismo de empalme alternativo del mRNA, el cual genera dos isoformas del CGRP. Ambas isoformas se expresan preferentemente en tejido nervioso, especialmente en fibras A delta y C; la isoforma alfa está presente en terminales nerviosas del nervio trigémino y la isoforma beta predomina en el sistema nervioso periférico entérico.<sup>19, 20</sup> Los dos péptidos ejercen su actividad a través de su unión a su receptor, el cual es heterodimérico y está compuesto por tres subunidades: receptor similar al receptor de la calcitonina (CLR, proteína con 7 dominios transmembrana), proteína modificadora de la actividad del receptor (RAMP1) y la proteína componente del receptor (RCP).<sup>21</sup> El CGRP es un potente vasodilatador lo que lo hizo candidato a ser un mediador activo durante los ataques de migraña.<sup>12,16,22</sup> Actualmente, debido a sus diferentes funciones, se cree que su participación es crucial para incrementar la actividad sensorial en diferentes niveles, ya que es un neuromodulador que puede potenciar la transmisión sináptica mediada por glutamato llevando a sensibilización central en las terminales sensitivas trigeminales y otros núcleos centrales.<sup>23-25</sup> Durante los eventos migrañosos espontáneos o inducidos, los niveles de CGRP se elevan de forma notoria y pueden ser medidos en diferentes muestras biológicas.<sup>16</sup> Así mismo, la administración del péptido recombinante induce ataques de migraña en sujetos con la enfermedad y cuadros de cefalea en personas sanas.<sup>26,27</sup> El tratamiento con triptanes disminuye drásticamente las concentraciones de CGRP y la medición de esta molécula ha sido propuesta como biomarcador de la enfermedad.<sup>28,29</sup> Sin embargo, por mucho la evidencia más sólida que sustenta la participación de dicho péptido en los mecanismos fisiopatológicos de la migraña fue provista por los ensayos clínicos realizados con antagonistas del receptor de CGRP, o también denominados “gepants”, de los cuales sólo el ubrogepant continua siendo probado en ensayos clínicos (NCT02828020) debido a que el resto causaron preocupación por su potencial toxicidad hepática.<sup>30-35</sup> En tales estudios se observó que el antagonismo de la señalización mediada por la unión de CGRP a su receptor disminuyó significativamente la frecuencia y duración de los ataques de migraña. Con sustento en la evidencia clínica y molecular,

el modelo actual sugiere que algunos estímulos iniciadores de la migraña inducen una elevación en los niveles de CGRP, aumentando la transmisión sináptica y resultando en dolor y percepción sensorial alterada.<sup>17</sup> No obstante, éste péptido podría contribuir también a los mecanismos de inflamación neurogénica, sensibilización periférica, aversión a la luz, depresión cortical y vasodilatación que ocurren en la migraña.<sup>36</sup>

## Ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales contra el CGRP y su receptor.

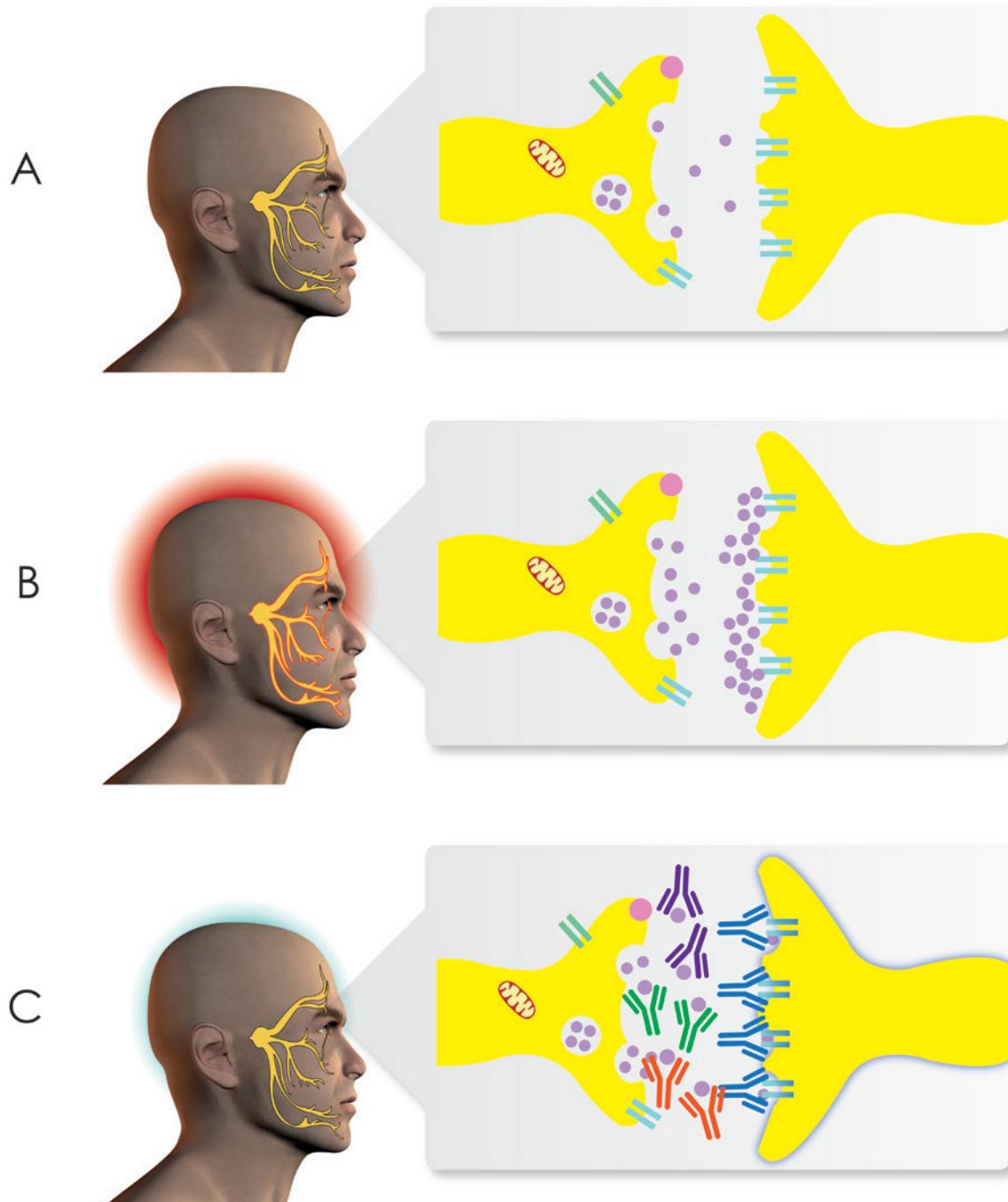
Hasta la fecha se han desarrollado cuatro anticuerpos humanizados dirigidos contra CGRP con los cuales se están llevando a cabo ensayos clínicos. Tres de ellos, Fremanezumab, Eptinezumab y Galcanezumab, se unen de forma específica al péptido, mientras que Erenumab bloquea el receptor de CGRP. Su mecanismo de acción en el contexto de la fisiopatología de la migraña se ilustra en la **Figura 1**.

Un meta análisis realizado en 2017 reportó que en general los anticuerpos contra el CGRP reducen de manera significativa los días de migraña al mes a partir del nivel basal con un promedio de 1.6 días comparados con el grupo placebo.<sup>37</sup> Posterior a dicho meta-análisis se han publicado cuatro ensayos clínicos más avanzados cuyos resultados se muestran en la **Tabla 1**. A continuación se resumen las características más importantes de cada anticuerpo así como los estudios que apoyan su uso en el tratamiento preventivo de la migraña.

### Fremanezumab

Fremanezumab (TEV-48125) es un anticuerpo monoclonal humanizado isotipo IgG2a que se une de manera selectiva a las isoformas alfa y beta del CGRP.<sup>38</sup> Su baja reactividad inespecífica contra otras moléculas estructuralmente relacionadas con el CGRP disminuye su potencial de inducir toxicidad. Estudios pre-clínicos demostraron su eficacia para interferir con la señalización de CGRP a través de su receptor *in vitro*. Los primeros ensayos *in vivo* en ratas mostraron que el Fremanezumab es capaz de inhibir la vasodilatación de la arteria

**Figura 1.** Participación del CGRP en la fisiopatología de la migraña crónica y mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales desarrollados contra dicho péptido. A) El CGRP se expresa en las terminales nerviosas trigeminales. B) En pacientes con migraña, las concentraciones de ésta molécula incrementan durante los ataques de dolor, causando una efecto dilatador sobre los vasos durales y una exacerbación de la transmisión nociceptiva mediada por el glutamato. C) Los anticuerpos monoclonales Fremanezumab, Galcanezumab y Eptinezumab neutralizan al CGRP e impiden su unión a su receptor. El Erenumab se une selectivamente al receptor de CGRP bloqueando su señalización. Lo anterior lleva a la regulación negativa de los mecanismos vasculares y de sensibilización central mediados por dicho péptido y su receptor que participan en la fisiopatología de la migraña.



**Tabla 1.** Resultados de los ensayos clínicos más recientemente publicados sobre el uso de anticuerpos contra el CGRP para el tratamiento de la migraña.

Anticuerpo/ Ensayo clínico	Tipo de migraña	Esquema de tratamiento	Reducción en el número de días con migraña
Fremanezumab (TEV-48125)/ NCT02621931	Crónica	Placebo SC cada 28 días por 3 meses	2.5±0.3*
		675mg/placebo/placebo SC cada 28 días por 3 meses	4.3±0.3* (p<0.001)
		675mg/225mg/225mg SC cada 28 días por 3 meses	4.6±0.3* (p<0.001)
Galcanezumab (LY2951742)/ NCT02614183	Episódica	Placebo SC mensual por 6 meses	2.8+
		120mg SC mensual por 6 meses	4.7+ (p<0.001)
		240mg SC mensual por 6 meses	4.6+ (p<0.001)
Eptinezumab (ALD403)/ NCT01772524	Episódica	Placebo IV dosis única	4.6***
		1000mg IV dosis única	5.6***
Erenumab (AMG 334)/ NCT02483585	Episódica	Placebo SC mensual por 3 meses	1.8*
		70 mg SC mensual por 3 meses	2.9* (p<0.001)

\*Definidos como el número de días en que se presentó cefalea de duración >4 horas, intensidad moderada a severa o que requirió el uso de triptanes o ergotamina; se muestran los resultados de los tratamientos significativamente menores comparados con el placebo, el seguimiento fue a hasta la semana 12 después de la primera aplicación del tratamiento.

\*\*Eficacia durante el primer mes de tratamiento.

\*\*\*Eficacia entre la semana 5 y 8 de tratamiento. +Definidos como el número de días en que se presentó cefalea con duración >30 min con ambas de las siguientes condiciones clínicas: A (al menos dos características: unilateral, pulsátil, dolor moderado a severo y agravamiento con actividad física) y B (al menos uno: náusea y/o vómito y/o fotofobia y fonofobia). Seguimiento durante 6 meses de tratamiento y hasta 5 meses posteriores a la última aplicación. IM: intramuscular, SC: subcutáneo, IV: intravenoso, NS: no significativo.

Reducción en el número de días de uso de otros fármacos	Reducción en el puntaje de escalas funcionales	Frecuencia de efectos adversos	Efectos adversos frecuentes
1.9±0.3*	4.5±0.5* (HIT-6 score)	64%	Dolor, induración, eritema o hemorragia en el sitio de inyección, infecciones del tracto respiratorio superior, mareo, náuseas.
3.7±0.3* (p<0.001)	6.4±0.5* (p<0.001) (HIT-6 score)	70%	
4.2±0.3* (p<0.001)	6.8±0.4* (p<0.001) (HIT-6 score)	71%	
--	Ref (MSQ score)	60.4%	
--	7.7±1.3 (p<0.001) (MSQ score)	65.5%	Infecciones del tracto respiratorio superior, dolor y reacción en el sitio de inyección, nasofaringitis, nausea, prurito.
--	7.4±1.3 (p<0.001) (MSQ score)	67.7%	
--	--	52%	Infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones urinarias, fatiga, dorsalgia, náusea, vómito y artralgia.
--	--	57%	
0.6*	NS	54.7%	Infecciones del tracto respiratorio superior, dolor en el sitio de inyección, nasofaringitis.
1.2* (p=0.002)	NS	48.1%	Desarrollo de anticuerpos anti-Erenumab no neutralizantes en 4.3% de los sujetos.

menígea media en respuesta a estimulación eléctrica. Así mismo, en primates no humanos (NHP), dicho anticuerpo contrarrestó la respuesta vasodilatadora inducida por la administración de capsaicina en una forma dependiente de la dosis.<sup>39</sup> Su larga vida media causó en un inicio preocupación por el posible impacto de la inhibición crónica del CGRP sobre la función cardiovascular. Sin embargo, en un estudio realizado en NHP no se observaron alteraciones en parámetros cardiovasculares tras su administración crónica durante 14 semanas y en 6 ensayos fase I, la administración de Fremenezumab por vía intravenosa o subcutánea a dosis máxima de 2000mg no causó efectos adversos importantes ni cambios clínicamente relevantes en la tensión arterial, frecuencia cardíaca o en los parámetros del electrocardiograma comparado con el placebo.<sup>40,41</sup> Las mediciones farmacocinéticas realizadas durante dichos estudios mostraron una vida media de 40 a 50 días después de una o dos dosis mensuales sin diferencias entre las rutas de administración.<sup>41</sup>

Dos ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados, doble ciego controlados con placebo fase IIb demostraron la seguridad, tolerabilidad y eficacia de Fremenezumab para el tratamiento preventivo tanto de la migraña crónica como para el manejo de la migraña episódica de alta frecuencia.<sup>42,43</sup> En el primero de ellos (NCT02021773) 264 sujetos de 18 a 65 años con diagnóstico de migraña crónica fueron aleatoriamente asignados a recibir uno de tres tratamientos: placebo, Fremenezumab vía subcutánea a una dosis inicial de 675mg y dos dosis mensuales de 225mg o 900mg dosis mensual. Después de 3 meses de tratamiento se observó una disminución en el número de horas con cefalea respecto al nivel basal de 37.10 horas (SD 79.44) en el grupo placebo, 59.84 horas (SD 80.38, p=0.0386) en el grupo de 675/225mg y 67.51 horas (SD 79.37, p=0.0057) en el grupo de 900mg. Así mismo, se observó una disminución en el número de días con migraña de intensidad moderada a severa de 4.2 días (SD 6.32) en el grupo placebo, 6.04 días (SD 6.41, p=0.069) en el grupo de 675/225mg y 6.16 días (SD 6.32, p=0.004) en el grupo de 900mg. Ambas dosis redujeron significativamente el número de días en que fue necesario el uso de un fármaco adicional para aliviar la migraña. Se observaron reacciones

adversas en 40%, 53% y 47% de los sujetos del grupo placebo, 675/225mg y 900mg, respectivamente, la mayoría no relacionadas con el tratamiento y siendo las más frecuentes el dolor en el sitio de aplicación y prurito. No se observaron alteraciones asociadas a la administración del anticuerpo en los parámetros cardiovasculares normales ni en las pruebas de función hepática.<sup>42</sup> En el segundo estudio (NCT02025556), el mismo grupo de investigadores asignó de forma aleatoria a 297 individuos con migraña episódica a recibir placebo, 225mg o 675mg de Fremenezumab administrado por vía subcutánea durante tres meses. A las 12 semanas del inicio del tratamiento, se observó una disminución en el número de días con migraña respecto al nivel basal de 3.46 días (SD 5.40), 6.27 días (SD 5.38, p< 0.0001) y 6.09 días (SD 5.22, p< 0.0001) en los grupos placebo, 225mg y 675mg, respectivamente. Ambas dosis también redujeron significativamente el número de días con cefalea de cualquier intensidad, el número de días en los que fue necesario el uso de un fármaco para el alivio agudo del dolor, así como los días con náusea, vómito, fotofobia o fonofobia, aunque las diferencias respecto al placebo no fueron espectaculares. No obstante, de forma notable ambas dosis del anticuerpo disminuyeron el puntaje en la escala de incapacidad por migraña (MIDAS): 24.23 puntos (SD 54.56) en el grupo de 225mg y 24.93 puntos (SD 62.68) en el grupo de 675mg con respecto al placebo (9.73 puntos [SD 55.67]). Los efectos adversos más comunes fueron el dolor y eritema en el sitio de aplicación, se reportó en alrededor del 50% de todos los sujetos. En este segundo grupo de pacientes tampoco se observaron cambios en parámetros cardiovasculares ni desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra Fremenezumab.<sup>43</sup>

Debido a la seguridad documentada en los ensayos clínicos descritos, se realizó un nuevo estudio fase III (NCT02621931) en un mayor número de individuos con cefalea crónica reclutados de 9 países para probar la seguridad y eficacia de dicho anticuerpo. De 1,130 sujetos incluidos en el estudio sólo 1,034 completaron el ensayo sometiéndose a tres esquemas diferentes de tratamiento: 349 sujetos recibieron una dosis única de 675mg, 343 recibieron una dosis inicial

de 675mg y dos dosis mensuales de 225mg y 342 recibieron placebo. Los resultados confirmaron que el anticuerpo es eficaz para disminuir la frecuencia de ataques de migraña en pacientes con cefalea crónica, ya que ambas dosis del tratamiento redujeron el número de días con cefalea ( $>4$  horas de duración, intensidad moderada a severa, que requirió uso de triptanes o ergotamina), el uso de otros fármacos para tratar el dolor agudo, y los puntajes en la escala Headache Impact Test (HIT-6). Además, se observó una mayor proporción de sujetos que presentaron una disminución de al menos el 50% en el número de días con cefalea al mes respecto al nivel basal: 38% en el grupo de 675mg, 41% en el grupo de 675/225mg comparados con el 18% en el placebo ( $p<0.0001$ ). Se reportaron efectos adversos en el 64% de los sujetos que recibieron placebo, 70% de los que recibieron 675mg y 71% en los que recibieron 675/225mg (ver tabla 1).<sup>38</sup> Otros dos ensayos clínicos fase III se están llevando a cabo para comprobar la seguridad y eficacia de este anticuerpo en el manejo de la migraña episódica (NCT02629861) y de cualquier forma de migraña (crónica y episódica; estudio HALO, NCT02638103); sus resultados están por ser publicados al momento de haber realizado la presente revisión.

### Galcanezumab

Galcanezumab (LY2951742) es otro anticuerpo IgG4 completamente humanizado que se une específicamente al CGRP. Al igual que Fremanezumab, mostró inhibir la unión del péptido con su receptor *in vitro* y revertir la vasodilatación inducida por diferentes estímulos *in vivo*. Así mismo, redujo con gran eficacia el dolor en modelos animales de osteoartritis.<sup>44</sup> Los ensayos clínicos fase I (NCT02576951, NCT02104765, NCT01337596) mostraron su seguridad en diferentes grupos de individuos sanos sometidos a la administración del anticuerpo por vía subcutánea en dosis únicas desde 1mg hasta 600mg o dosis múltiples de 150mg cada 2 semanas, registrando una vida media de 29 días.<sup>45,46</sup>

El primer estudio fase IIa (NCT01625988) para probar la seguridad y eficacia de este anticuerpo en la prevención de la migraña episódica ( $<14$  días con dolor) se realizó en 35 centros de Estados Unidos, asignando aleatoriamente a 218 pacientes a recibir

150mg de Galcanezumab por vía subcutánea cada 2 semanas durante 12 semanas o placebo. El objetivo primario del ensayo clínico fue la reducción inducida por el anticuerpo en el número de días con migraña al mes, durante el último mes de tratamiento. El estudio incluyó además un periodo adicional de 12 semanas de vigilancia después de la dosis final. Los resultados mostraron una disminución en el número de días con migraña al mes desde el nivel basal hasta la semana 12 de 4.2 días (SD 3.1) en el grupo que recibió Galcanezumab y 3.0 días (SD 3.0) en el grupo placebo ( $p=0.003$ ). Así mismo se observaron disminuciones significativas en el número de días con cefalea, así como un mayor porcentaje de respondedores con disminución de al menos el 50% en el número de días con migraña en el grupo tratado con el anticuerpo respecto al placebo (70% vs 45%; OR 2.88, 90%CI 1.78-4.69). Se reportaron efectos adversos en 72% de los sujetos que recibieron Galcanezumab y 67% de los que recibieron placebo, siendo las más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio superior, inyección en el sitio de aplicación, dolor de espalda, artralgias, eritema y mareo.<sup>47</sup>

Un ensayo clínico fase IIb (NTC02163993) con este anticuerpo para la prevención de la migraña episódica fue publicado recientemente en la revista JAMA Neurology.<sup>48</sup> En dicho trabajo se incluyeron a 410 sujetos que fueron asignados de forma aleatoria a recibir placebo o una de 4 dosis de Galcanezumab (5, 50, 120, 300mg) por vía subcutánea una vez al mes durante 3 meses. Los resultados mostraron que las dosis de 120mg y 300mg fueron superiores al placebo en reducir el número de días con migraña al mes a partir del estado basal, aunque la dosis de 120mg mostró un mejor perfil a las 12 semanas de tratamiento reduciendo también el puntaje en las escalas de calidad de vida Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) y la escala HIT-6, e induciendo un mayor porcentaje de respondedores (reducción de al menos el 50% en los días con dolor al mes) comparado con el placebo (75.8% vs 61.9%; Tabla 1).

En el estudio más novedoso sobre la efectividad de Galcanezumab para la migraña episódica llamado EVOLVE-1 (NCT02614183), se corroboraron las

observaciones de la investigación anterior, pero ésta vez con un periodo de seguimiento más largo de 6 meses y comparando la dosis mensual de 120mg y 240mg contra el placebo; éste trabajo aún no se encuentra disponible en forma impresa pero ha sido publicado de forma preliminar en la página web de la revista JAMA Neurology, sus resultados más sobresalientes se muestran en la **Tabla 1**. Los ensayos clínicos fase III con este anticuerpo para el tratamiento de la migraña crónica (estudio REGAIN, NCT02614261), episódica (EVOLVE-2, NCT02614196) o cefalea en racimos crónica (NCT02397473, NCT02438826 y NCT02797951) aún no han sido publicados.

### Eptinezumab

Eptinezumab (ALD403) es un anticuerpo IgG1 humanizado no sializado que se une selectivamente al CGRP. Los ensayos fase I que evaluaron la seguridad y perfil farmacocinético de éste anticuerpo monoclonal fueron realizados en Australia por la empresa Alder Biopharmaceutical, Inc. El primero de ellos fue terminado en Abril del 2013 y mostró que una dosis SC o IV de Eptinezumab no causó efectos adversos relevantes en 104 participantes y su vida media fue de 26-30 días (NCT01579383). El segundo estudio fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo fase I, se evaluó la seguridad de la administración de Eptinezumab en 60 voluntarios sanos los cuales recibieron el anticuerpo a diferentes dosis (100mg y 300mg) y por varias rutas de administración (intramuscular (IM), SC o IV). Se observó que Eptinezumab tuvo niveles comparables de supresión de CGRP periférico con una sola dosis mensual de 100mg durante 12 semanas ya sea por vía IM, SC o IV, sin causar alteraciones importantes en la función hepática ni eventos cardiovasculares.<sup>49</sup>

En un estudio posterior fase II (NCT01772524) se demostró la seguridad, tolerabilidad y eficacia de Eptinezumab para la prevención de la migraña episódica en pacientes adultos. Se asignó de forma aleatoria a 163 pacientes a recibir placebo o 1000 mg de Eptinezumab vía IV cada dos semanas durante 12 semanas, con un periodo adicional de 3 meses para evaluar la seguridad del tratamiento. Al final de seguimiento, se documentó una

disminución en el número de días con migraña al mes de 5.6 días (SD 3.0) en el grupo de 1000 mg comparado con 4.6 días en el grupo placebo (SD 3.6). Los efectos adversos ocurrieron de manera similar en ambos grupos: 52% en el grupo placebo y 57% en el grupo de Eptinezumab, siendo los más comunes las infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones urinarias, fatiga, dorsalgia, náusea, vómito y artralgia. De forma notoria la administración IV del anticuerpo no causó reacciones en el sitio de punción.<sup>50</sup> Hasta este momento no han sido publicados los resultados de otro estudio fase II iniciado en 2014, en el cual se evaluó la seguridad y eficacia de 4 diferentes dosis de Eptinezumab administrado por vía IV para el tratamiento de la migraña crónica (NCT02275117). Así mismo, ya se han iniciado dos estudios más de fase III. El primero de ellos denominado PROMISE-1 (NCT02559895) ha reclutado hasta el momento 900 sujetos con migraña episódica para evaluar la administración trimestral de tres diferentes dosis de Eptinezumab (30 mg, 100 mg y 300 mg) durante 24 semanas. La farmacéutica ha anunciado resultados preliminares de 888 sujetos en los que se observó que las dosis IV de 100mg y 300mg redujeron significativamente los días de migraña al mes presentados durante las primeras 12 semanas de tratamiento en 3.9 y 4.3 días comparados con 3.2 días en el grupo placebo ( $p=0,0179$  y  $p=0.0001$ , respectivamente).<sup>51</sup> El estudio PROMISE-2 (NCT02974153) continúa en fase de reclutamiento de pacientes con migraña crónica.

### Erenumab

Erenumab (AMG 334) es un anticuerpo monoclonal IgG2 totalmente humanizado que, a diferencia del resto, se une selectivamente al receptor de CGRP de manera reversible. En los estudios fase I (NCT01688739, NCT01723514) se demostró que una o múltiples dosis de Erenumab por vía SC inhiben la vasodilatación dérmica inducida por capsaicina, un indicador de que hay una interferencia de la vía de señalización de CGRP, sin causar efectos adversos importantes.<sup>52,53</sup> El primer estudio fase II realizado con este anticuerpo (NCT01952574) fue un ensayo clínico multicéntrico en el cual se evaluó la eficacia de Erenumab para el tratamiento de la migraña episódica. Se incluyeron 483 sujetos

que fueron asignados de forma aleatoria a recibir placebo o 7mg, 21 mg ó 70mg del anticuerpo administrados vía SC una vez al mes durante 12 semanas. Al final del seguimiento, se observó una disminución significativa del número días al mes con migraña de 3.4 días (SD 0.4) en el grupo con la dosis de 70 mg comparado con el grupo placebo, 2.3 días (SD 0.3). Los efectos adversos más comunes fueron nasofaringitis, fatiga y cefalea, siendo igual en el grupo de tratamiento (95%) y en el grupo placebo (98%). El 3% de los sujetos tratados desarrolló anticuerpos neutralizantes contra Erenumab.<sup>54</sup>

El segundo estudio fase II multicéntrico realizado con este anticuerpo evaluó su seguridad y eficacia para el manejo de la migraña crónica (NCT02066415). Se administraron 70 mg o 140 mg de Erenumab o placebo vía SC cada mes durante 3 meses a 667 pacientes. Ambas dosis causaron una disminución significativa mayor en los días de migraña al mes (6.6 días) comparadas con el placebo (4.2 días, p<0.0001). Asimismo, 40% de los pacientes que recibieron 70 mg del anticuerpo y 41% en los pacientes que recibieron 140 mg presentaron una disminución de al menos el 50% de los días con migraña al mes a los 3 meses del tratamiento. Los efectos adversos se presentaron con la misma frecuencia en todos los grupos: 39% en el grupo placebo, 44% en el grupo de 70 mg y 47% en el grupo de 140 mg ; los más comunes fueron dolor en el sitio de aplicación, infecciones del tracto respiratorio superior y náusea. No se reportó ninguna anormalidad en los signos vitales, resultados de laboratorio o electrocardiograma. Once sujetos en el grupo de 70mg y 3 en el grupo de 140mg desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra Erenumab.<sup>55</sup> Un tercer estudio fase II para evaluar la seguridad y eficacia del mismo anticuerpo para el tratamiento de la migraña crónica se encuentra en curso y de hecho es una continuación del ensayo clínico previamente descrito, empleando a los mismos pacientes pero con un periodo de tratamiento y seguimiento de hasta 13 meses (NCT02174861).

En el primer estudio fase III que ha sido recientemente publicado empleando este anticuerpo (STRIVE, NCT02456740), se reclutaron 955 pacientes con migraña episódica quienes fueron aleatorizados a

recibir 70 mg o 140 mg de Erenumab o placebo por vía subcutánea cada mes durante 6 meses. Para el final del seguimiento la reducción media de días con migraña al mes fue de 3.2 en el grupo de 70mg y 3.7 en grupo de 140 mg comparada con 1.8 en el grupo placebo. La disminución de 50% o más de los días con migraña al mes fue lograda en el 43.3% de los pacientes en el grupo de 70 mg, 50% en el grupo 140 mg y en 26.6% en el grupo placebo (p<0.001 para ambos grupos de tratamiento). La reducción de del número de días de uso de medicamentos específicos para la migraña aguda fue mayor en los grupos tratados con Erenumab: 1.1 días para 70 mg y 1.6 días para 140 mg, comparado con 0.2 días en el grupo placebo. El puntaje de discapacidad física en la escala Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID) mejoró en 4.2 y 4.8 puntos en el grupo de 70mg y 140 mg, respectivamente, comparados con 2.8 puntos en el grupo placebo. La tasa de efectos adversos fue similar en todos los grupos: 63% en el grupo placebo, 57.3% en el grupo de 70 mg y 55.5% en el grupo de 140 mg. Los efectos adversos más comunes fueron nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. Se observaron anticuerpos contra el Erenumab en 8% y 3.2% de los sujetos tratados con 70mg y 140mg del mismo, sin embargo sólo en un paciente dichos anticuerpos fueron neutralizantes.<sup>56</sup>

Finalmente, los resultados del más reciente estudio clínico fase III con Erenumab denominado ARISE (NCT02483585), en el que se evaluó su efectividad para el tratamiento de la migraña episódica, han sido publicados y se resumen en la Tabla 1. En este ensayo clínico se incluyeron 577 adultos con migraña episódica que fueron asignados de forma aleatoria a recibir placebo o 70 mg de Erenumab por vía SC mensual durante 3 meses. Aunque se la duración del tratamiento fue menor al estudio anterior, se confirmó la efectividad y seguridad de la administración SC del anticuerpo.<sup>57</sup> Otro estudio fase III se encuentra en curso para evaluar el uso de Erenumab en pacientes con migraña episódica originarios de otros países fuera de Estados Unidos y Europa (NCT03333109).

## Riesgos potenciales, retos y perspectivas

Los ensayos clínicos descritos en este documento

muestran resultados favorables que apoyan el uso de los nuevos anticuerpos monoclonales contra el CGRP o su receptor para el tratamiento preventivo de la migraña episódica de alta frecuencia y la migraña crónica.<sup>38,42,43,47,48,50,51,54-57</sup> Debido a su perfil farmacocinético, estos agentes terapéuticos ofrecen la gran ventaja de tener una vida media larga, por lo que su aplicación mensual permitiría una mejor adherencia al tratamiento. La evidencia del papel del CGRP como un facilitador de la transmisión del dolor y su distribución dentro del sistema nervioso central también abren la posibilidad de ampliar su uso para otros padecimientos en los que dicho síntoma es un componente principal, como en el dolor asociado a procesos inflamatorios articulares u otros tipos de cefalea.<sup>36,44</sup> De hecho, se están realizando ensayos clínicos con el objetivo de evaluar el beneficio del uso de Galcanezumab en el tratamiento de la cefalea en racimos (NCT02397473, NCT02438826 y NCT02797951). Así mismo, un estudio reciente en animales ha mostrado que los estímulos dolorosos mediados por el CGRP dentro del tejido pulmonar ejercen un efecto inmunosupresor que limita las respuestas de defensa ante agentes infecciosos respiratorios, lo que abre la posibilidad de emplear a dicho péptido como un nuevo blanco terapéutico para mejorar el curso de enfermedades infecciosas pulmonares severas.<sup>58</sup>

Sin embargo, existen algunas áreas de incertidumbre que aún tienen que ser clarificadas antes de justificar el uso preferencial de estos anticuerpos sobre otros tratamientos disponibles actualmente. Entre ellas, surge la preocupación por conocer la seguridad de la inhibición de las respuestas vasodilatadoras logradas con el bloqueo crónico de la señalización a través del receptor de CGRP en diferentes lechos vasculares. Pese a que hasta ahora no se han observado alteraciones en los principales parámetros cardiovasculares, el seguimiento en los ensayos clínicos publicados en la literatura no ha sido mayor a un año y los estudios fase III que están siendo realizados con un periodo de vigilancia mayor (NCT02985398, NCT03303105 y NCT02959190) tampoco aportarán datos sobre la seguridad a largo plazo del uso de estos anticuerpos, especialmente en poblaciones con factores de riesgo cardiovascular. Es probable que sólo los estudios fase IV ofrezcan

dicha información, aunque al tratarse de moléculas de larga vida media, si surge un nivel grave de toxicidad será difícil revertirlo de forma aguda.

La alta incidencia de efectos adversos entre los individuos tratados con los diferentes anticuerpos, especialmente aquellos administrados por vía SC, también es una situación a considerarse. Si bien la proporción de pacientes que presentó un efecto adverso durante el tratamiento no difiere de forma significativa respecto al placebo y no se han descrito alteraciones fatales, algunos estudios describen un porcentaje de ocurrencia de hasta 70%,<sup>38</sup> siendo el dolor en el sitio de aplicación el más frecuente, aunque en un meta-análisis se observó que el mareo fue el único síntoma que ocurrió con una frecuencia significativamente mayor en los sujetos que recibieron alguno de los anticuerpos respecto a los que recibieron placebo,<sup>37</sup> revelando una posible participación del CGRP en los mecanismos biológicos subyacentes a dicho síntoma.

Otro aspecto relevante que debe ser considerado es la eficacia hasta ahora demostrada por los anticuerpos aquí descritos, ya que si bien un porcentaje significativamente alto de pacientes tratados reducen al menos 50% el número de días con cefalea al mes alcanzando relevancia estadística, la diferencia neta en la disminución del número de días con migraña mensual a partir del nivel basal inducida por el bloqueo del CGRP no resulta ser espectacular ya que no excede los 2 días con respecto al placebo en la mayoría de los estudios, siendo esta eficacia similar a la de la OnabotulinumtoxinaA, cuyo mecanismo de acción no es específico.<sup>10,11</sup> El desarrollo de anticuerpos neutralizantes observado en algunos de los ensayos clínicos podría también limitar el efecto del tratamiento en el largo plazo.<sup>54-57</sup> Además, se prevé que el costo del tratamiento sea alto una vez que se inicie el mercadeo de estos agentes farmacológicos, por lo que antes de desplazar otras opciones terapéuticas se deberán realizar nuevos estudios de costo-beneficio. Así mismo, el uso generalizado de los anticuerpos contra el CGRP podría no mejorar la calidad de vida de todos los pacientes debido a que existe evidencia que sugiere que éste péptido sólo jugaría un papel relevante en la fisiopatología de

la migraña en sujetos con una predisposición a ser sensibles a los efectos del mismo.<sup>27</sup>

Finalmente, una limitante de todos los ensayos clínicos presentados en esta revisión es que los criterios de selección de los participantes excluyeron a pacientes migrañosos que habían presentado una pobre respuesta a otras medidas farmacológicas preventivas, quienes constituyen a la población que probablemente se beneficiaría más del tratamiento con anticuerpos. Para evaluar esta última posibilidad ya se encuentran en curso ensayos clínicos en los que se pretende conocer la utilidad de Fremanezumab (estudio FOCUS, NCT03308968) y Erenumab (estudio LIBERTY, NCT03096834) en el manejo de pacientes con migraña que han presentado falla en el tratamiento con otros fármacos.

## Conclusiones

El estudio de los mecanismos fisiopatológicos de la migraña y la evidencia de la participación del CGRP en los mismos han resultado en el desarrollo de cuatro anticuerpos monoclonales contra dicho péptido o su receptor, los cuales han mostrado una eficacia mayor que el placebo para el tratamiento de pacientes con ataques de dolor persistentes. Aunque por ahora dicha posibilidad terapéutica parece estar limitada a un universo circunscrito de pacientes con pobre respuesta a otros fármacos, su empleo en el futuro inmediato deberá estar basado en el análisis de la mejor evidencia científica disponible y en un balance costo-beneficio, con el fin de ofrecer un tratamiento personalizado a los pacientes con mayor probabilidad de mejorar su estado clínico antes de desplazar otras medidas que siguen siendo útiles, ya que se espera que su costo inicial sea elevado. Revisiones como la aquí presentada proveen el sustento teórico para facilitar la práctica médica y ayudar en la toma de decisiones por los profesionales de la salud encargados del cuidado de sujetos con migraña.

## Agradecimientos

A Jorge Camiro Bobadilla y Abigail Vera Vázquez del Departamento de Comunicación del CENNM, por su contribución al contenido gráfico de éste manuscrito.

### Conflictos de intereses

Los autores declaramos que no tenemos conflicto de interés.

### Fuentes de financiamiento

Los autores declaramos que no recibimos financiamiento para la realización del artículo.

# Referencias

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. Lancet. 2016; 388 (10053): 1545-1602.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. Cephalgia. 2018; 38 (1): 1-211.
3. Manack AN, Buse DC, Lipton RB. *Chronic migraine: epidemiology and disease burden*. Curr Pain Headache Rep. 2011; 15 (1): 70-78.
4. Stewart WF, Wood GC, Manack A, Varon SF, Buse DC, Lipton RB. *Employment and work impact of chronic migraine and episodic migraine*. J Occup Environ Med. 2010; 52 (1): 8-14.
5. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. *Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy*. Neurology. 2007; 68 (5): 343-349.
6. Martelletti P. *The therapeutic armamentarium in migraine is quite elderly*. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015;11 (2):175-177.
7. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglione GA, et al. *Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the Second International Burden of Migraine Study (IBMS-II)*. Headache. 2013; 53 (4): 644-655.
8. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. *Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine*. Cephalgia. 2015; 35 (6): 478-488.
9. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. *OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial*. Cephalgia. 2010; 30 (7): 793-803.
10. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. *OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial*. Cephalgia. 2010; 30 (7): 804-814.
11. Negro A, Curto M, Lionetto L, Giamberardino MA, Martelletti P. *Chronic migraine treatment: from OnabotulinumtoxinA onwards*. Expert Rev Neurother. 2016; 16 (10): 1217-1227.
12. Edvinsson L. *Functional role of perivascular peptides in the control of cerebral circulation*. Trends Neurosci. 1985; 8: 126-131.
13. Charles A. *Migraine is not primarily a vascular disorder*. Cephalgia. 2012; 32 (5): 431-432.
14. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. *Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model*. Nat Med. 2002; 8 (2): 136-142.
15. Lambert GA. *The lack of peripheral pathology in migraine headache*. Headache. 2010; 50 (5): 895-908.
16. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. *Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache*. Ann Neurol. 1990; 28 (2): 183-187.
17. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. *CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology*. Nat Rev Neurol. 2010; 6 (10): 573-582.
18. Poyner DR. *Molecular pharmacology of receptors for calcitonin-gene-related peptide, amylin and adrenomedullin*. Biochem Soc Trans. 1997; 25 (3): 1032-136.
19. Maggi CA. *Tachykinins and calcitonin gene-related peptide (CGRP) as co-transmitters released from peripheral endings of sensory nerves*. Prog Neurobiol. 1995; 45 (1): 1-98.
20. Muddhary PK, Ghatki MA, Spokks RA, Jonhs PM, Pierson AM, Hamid QA, et al. *Differential expression of alpha-CGRP and beta CGRP by primary sensory neurons and enteric autonomic neurons on the rat*. Neuroscience. 1988; 25 (1): 195-205.
21. Poyner DR, Sexton PM, Marshall I, Smith DM, Quirion R, Born W, et al. *International Union of Pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and calcitonin receptors*. Pharmacol Rev. 2002; 54 (2): 233-246.
22. Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, Morris HR, Macintyre I. *Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator*. Nature. 1985; 313 (5997): 54-56.
23. Summ O, Charbit AR, Andreou AP, Goadsby PJ. *Modulation of nociceptive transmission with calcitonin gene-related peptide receptor antagonists in the thalamus*. Brain. 2010; 133 (9): 2540-2548.
24. Marvizón JCG, Pérez OA, Song B, Chen W, Bennett NW, Grady EF, et al. *Calcitonin receptor-like receptor and receptor activity modifying protein 1 in the rat dorsal horn: localization in glutamatergic presynaptic terminals containing opioids and adrenergic α2C receptors*. Neuroscience. 2007; 148 (1): 250-265.

25. Marquez de Prado B, Hammond DL, Russo AF. Genetic enhancement of calcitonin gene-related peptide-induced central sensitization to mechanical stimuli in mice. *J Pain.* 2009; 10 (9): 992-1000.
26. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalgia.* 2002; 22 (1):54-61.
27. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalgia.* 2010; 30 (10): 1179-1186.
28. Stepień A, Jagustyn P, Trafny EA, Widerkiewicz K. Suppressing effect of the serotonin 5HT1B/D receptor agonist rizatriptan on calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration in migraine attacks. *Neurol Neurochir Pol.* 2003; 37 (5):1013-1023.
29. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology.* 2013; 81 (14): 1191-1196.
30. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med.* 2004; 350 (11): 1104-1110.
31. 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(16): 1304-1312
32. Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, Lucas S, Kost J, Fan X, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology.* 2009; 73 (12): 970-977.
33. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet.* 2008; 372 (9656): 2115-2123.
34. Connor KM, Aurora SK, Loeyts T, Ashina M, Jones C, Giezek H, et al. Long-term tolerability of telcagepant for acute treatment of migraine in a randomized trial. *Headache.* 2011; 51 (1): 73-84.
35. Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology.* 2014; 83 (11): 958-966.
36. Russo FE. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP): A New Target for Migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015; 55: 533-352.
37. Hong P, Wu X, Liu Y. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for preventive treatment of episodic migraine: a meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017; 154: 74-78.
38. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremegezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med.* 2017; 377 (22): 2113-2122.
39. 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 (3): 6.
40. Bigal ME, Walter S, Bronson M, Alibhoy A, Escandon R. Cardiovascular and hemodynamic parameters in women following prolonged CGRP inhibition using LBR-101, a monoclonal antibody against CGRP. *Cephalgia.* 2014; 34 (12): 968-76.
41. Bigal ME, Escandon R, Bronson M, Walter S, Sudworth M, Huggins JP, et al. Safety and tolerability of LBR-101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor: Results of the Phase 1 program. *Cephalgia.* 2014; 34 (7): 483-92.
42. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener HC, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015; 14 (11): 1091-1100.
43. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015; 14 (11): 1081-1090.
44. Benschop RJ, Collins EC, Darling RJ, Allan BW, Leung D, Conner EM, et al. Development of a novel antibody to calcitonin gene-related peptide for the treatment of osteoarthritis-related pain. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22 (4): 578-585.
45. Vermeersch S, Benschop RJ, Van Hecken A, Monteith D, Wroblewski VJ, Grayzel D, et al. Translational Pharmacodynamics of Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody LY2951742 in a Capsaicin-Induced Dermal Blood Flow Model. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015; 354 (3): 350-357.
46. Monteith D, Collins EC, Vandermeulen C, Van Hecken A, Raddad E, Scherer JC, et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the CGRP Binding Monoclonal Antibody LY2951742 (Galcanezumab) in Healthy Volunteers. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 740.

47. 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. 2014; 13 (9): 885-892.
48. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martinez J, Camporeale A, et al. Effect of Different Doses of Galcanezumab vs Placebo for Episodic Migraine Prevention: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2018; 75 (2): 187-193.
49. Baker B, Schaeffler B, Pederson S, Potter T, Smith J. A multiple-dose, placebo-controlled, randomized phase I clinical trial of ALD403, an anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody, administered once every 3-months via IV, SC, or IM. 58th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society; June 2016, San Diego, California.
50. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, 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 randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. Lancet Neurol. 2014; 13 (11): 1100-1107.
51. 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. Neurology. 2018; 90 (15 Supplement): S20.001.
52. de Hoon J, Van Hecken A, Vandermeulen C, Yan L, Smith B, Chen JS, et al. Phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose, and multiple-dose studies of erenumab in healthy subjects and patients with migraine. Clin Pharmacol Ther. 2018; 103 (5): 815-825.
53. Vu T, Ma P, Chen JS, de Hoon J, Van Hecken A, Yan L, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship of Erenumab (AMG 334) and Capsaicin-Induced Dermal Blood Flow in Healthy and Migraine Subjects. Pharm Res. 2017; 34 (9): 1784-1795.
54. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol. 2016 Apr; 15 (4): 382-390.
55. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Colezil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol. 2017; 16 (6): 425-434.
56. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. N Engl J Med. 2017; 377 (22): 2123-2132.
57. 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. Cephalgia. 2018; 38 (6): 1026-1037.
58. Baral P, Umans BD, Li L, Wallrapp A, Bist M, Kirschbaum T, et al. Nociceptor sensory neurons suppress neutrophil and  $\gamma\delta$  T cell responses in bacterial lung infections and lethal pneumonia. Nat Med. 2018 May; 24 (4): 417-426.