



# NEUROLOGÍA

[www.elsevier.es/neurologia](http://www.elsevier.es/neurologia)



## REVISIÓN

### CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica



S. Santos-Lasaosa<sup>a,b,Ꞥ</sup>, R. Belvís<sup>c</sup>, M.L. Cuadrado<sup>d,e</sup>, S. Díaz-Insa<sup>f</sup>, A. Gago-Veiga<sup>g</sup>, A.L. Guerrero-Peral<sup>h,i</sup>, M. Huerta<sup>j</sup>, P. Irimia<sup>k</sup>, J.M. Láinez<sup>l</sup>, G. Latorre<sup>m</sup>, R. Leira<sup>n</sup>, J. Pascual<sup>o</sup>, J. Porta-Etessam<sup>d,e</sup>, M. Sánchez del Río<sup>p</sup>, J. Viguera<sup>q</sup> y P. Pozo-Rosich<sup>r,s</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>d</sup> Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>e</sup> Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>f</sup> Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

<sup>g</sup> Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España

<sup>h</sup> Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

<sup>i</sup> Instituto de Investigación de Salamanca (IBSAL), España

<sup>j</sup> Sección de Neurología, Hospital de Viladecans, Barcelona, España

<sup>k</sup> Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

<sup>l</sup> Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. Universidad Católica de Valencia, Valencia, España

<sup>m</sup> Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Fuenlabrada. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

<sup>n</sup> Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>o</sup> Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e IDIVAL, Santander, España

<sup>p</sup> Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España

<sup>q</sup> Consulta de Cefalea, Unidad de Gestión Clínica de Neurociencias, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>r</sup> Unidad de Cefalea, Servicio de Neurología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>s</sup> Grupo de Investigación en Cefalea; VHIR; Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 20 de diciembre de 2018; aceptado el 7 de marzo de 2019

Accesible en línea el 17 julio 2019

#### PALABRAS CLAVE

Anticuerpos monoclonales;  
CGRP;  
Gepantes;  
Migraña;  
Migraña crónica

#### Resumen

**Introducción:** En los últimos años se ha observado que moléculas como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y, en menor grado, el péptido activador de la adenilato-ciclase pituitaria estaban elevadas durante los ataques de migraña y en la migraña crónica tanto en líquido cefalorraquídeo como en suero y que su reducción farmacológica tenía una significación clínica con una mejoría en la migraña de los pacientes. Es lógico por tanto que una de las principales líneas de investigación en migraña se base en el papel del CGRP en la fisiopatología de esta entidad.

<sup>Ꞥ</sup> Autora para correspondencia.

Correo electrónico: [ssantos@salud.aragon.es](mailto:ssantos@salud.aragon.es) (S. Santos-Lasaosa).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.013>

0213-4853/© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Desarrollo:** Desde el Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología nos planteamos la redacción de este documento, cuyo objetivo es abordar, basándonos en la evidencia publicada, cuestiones tan importantes como el papel del CGRP en la fisiopatología de la migraña, el mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales y de los gepantes, el análisis crítico de los resultados de los diferentes estudios, el perfil del paciente que podría ser candidato al tratamiento con anticuerpos monoclonales y su impacto en términos de farmacoeconomía.

**Conclusiones:** El desarrollo clínico de los gepantes, antagonistas del CGRP, para el tratamiento agudo del ataque de migraña y de los anticuerpos monoclonales contra ligando y contra el receptor del CGRP ofrecen resultados esperanzadores para nuestros pacientes.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Monoclonal antibodies;  
CGRP;  
Gepants;  
Migraine;  
Chronic migraine

## Calcitonin gene–related peptide in migraine: from pathophysiology to treatment

### Abstract

**Introduction:** It has been observed in recent years that levels of such molecules as calcitonin gene–related peptide (CGRP) and, to a lesser extent, the pituitary adenylate cyclase–activating peptide are elevated during migraine attacks and in chronic migraine, both in the cerebrospinal fluid and in the serum. Pharmacological reduction of these proteins is clinically significant, with an improvement in patients' migraines. It therefore seems logical that one of the main lines of migraine research should be based on the role of CGRP in the pathophysiology of this entity.

**Development:** The Spanish Society of Neurology's Headache Study Group decided to draft this document in order to address the evidence on such important issues as the role of CGRP in the pathophysiology of migraine and the mechanism of action of monoclonal antibodies and gepants; and to critically analyse the results of different studies and the profile of patients eligible for treatment with monoclonal antibodies, and the impact in terms of pharmacoeconomics.

**Conclusions:** The clinical development of gepants, which are CGRP antagonists, for the acute treatment of migraine attacks, and CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies offer promising results for these patients.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

En los últimos años, una de las principales líneas de investigación en migraña se ha centrado en la búsqueda de marcadores biológicos que nos ayuden a entender mejor la fisiopatología de esta entidad y a diseñar nuevas opciones terapéuticas, inaugurando lo que se ha denominado «medicina de precisión en migraña». Moléculas como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y, en menor grado, el péptido activador de la adenilato-ciclasa pituitaria (PACAP) se había observado que estaban elevadas durante los ataques de migraña<sup>1</sup> y en la migraña crónica (MC) tanto en líquido cefalorraquídeo<sup>2</sup> como en suero<sup>3</sup> y que su reducción farmacológica tenía una significación clínica con una mejoría en la migraña de los pacientes<sup>4,5</sup>. El desarrollo clínico de los gepantes, antagonistas del CGRP, para el tratamiento de los ataques de migraña se vio interrumpido temporalmente debido a una transaminitis<sup>6</sup>, si bien en el momento actual los resultados son prometedores<sup>7</sup>. Poste-

riormente, se desarrollaron anticuerpos monoclonales (AMC) contra ligando y contra el receptor del CGRP, sin interacción con las enzimas hepáticas, de gran tamaño (se evita así el paso a través de la barrera hematoencefálica [BHE]) y con elevada especificidad. Los ensayos clínicos con AMC contra el CGRP en migraña episódica (ME) y crónica y con los gepantes en el tratamiento del ataque han finalizado recientemente y ofrecen resultados esperanzadores para nuestros pacientes.

Desde el Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GECSEN) nos planteamos la redacción de este documento, cuyo objetivo es abordar, basándonos en la evidencia publicada, cuestiones tan importantes como el papel del CGRP en la fisiopatología de la migraña, el mecanismo de acción de los AMC y de los gepantes, el análisis crítico de los resultados de los diferentes estudios, el perfil del paciente que podría ser candidato al tratamiento con AMC y su impacto en términos de farmacoeconomía.

## Metodología

Se creó un comité de expertos compuesto por 16 miembros del GECSSEN que emitió de forma independiente sus recomendaciones para una serie de cuestiones, planteadas en formato pregunta-respuesta, de elevado interés en relación con los nuevos tratamientos que actúan sobre el CGRP. Estas recomendaciones se basan en la evidencia disponible y en la experiencia clínica. El método Delphi se utilizó para llegar a un consenso.

Siguiendo esta metodología se desglosaron los temas de mayor relevancia clínica a partir de las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es el papel del CGRP en la fisiopatología de la migraña?
2. CGRP: ¿biomarcador de la migraña?
3. Los gepantes en el tratamiento sintomático de la migraña
4. ¿Qué anticuerpos monoclonales disponen de ensayos clínicos en migraña? ¿Cuáles son los datos de eficacia y seguridad?
5. ¿Qué aportan los anticuerpos monoclonales frente a los tratamientos actuales en migraña episódica y crónica?
6. ¿Cuál sería el perfil del paciente respondedor a los anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina?
7. ¿Cuándo se considera que la migraña es resistente al tratamiento?
8. En términos de farmacoeconomía, ¿qué aportarán los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de los pacientes con migraña?

## ¿Cuál es el papel del CGRP en la fisiopatología de la migraña?

En la última década, a raíz de los avances en investigación básica y de los diferentes estudios con neuroimagen funcional, conocemos más detalles acerca de la fisiopatología de una entidad tan compleja como es la migraña.

El protagonista principal en la génesis del dolor en el ataque de migraña es el sistema trigeminovascular (STV). Está constituido por los vasos meníngeos (durales y piales) y los aferentes sensitivos procedentes de la rama oftálmica del nervio trigémino que rodean dichos vasos (fibras nociceptoras polimodales A $\delta$  y C). Estas fibras transmiten información nociceptiva al núcleo caudado del trigémino, donde forma parte del complejo trigeminocervical y recibe aferentes de las primeras raíces cervicales.

Existen 2 teorías no necesariamente excluyentes entre sí que explican por qué se activa el STV durante el ataque de migraña. La depresión cortical propagada, sustrato fisiopatológico del aura, es una onda de despolarización neuronal y glial que progresa lentamente a lo largo de la corteza cerebral a una velocidad de 2,5-5 mm/seg y se sigue de una supresión sostenida de la actividad neuronal espontánea. Se acompaña de cambios en el calibre vascular y el flujo sanguíneo (una fase inicial de hiperemia cortical de pocos minutos de duración seguida de una fase de hipoperfusión más prolongada) y cambios en el metabolismo energético que implican la liberación de mediadores químicos al espacio extra- y perivascular (prostaglandinas y neurotransmisores

excitatorios como glutamato y óxido nítrico entre otros). Durante este proceso se producen también cambios corticales como liberación de adenosín-trifosfato y glutamato por parte de la neurona y glía, así como activación de metaloproteasas que rompen la BHE y permiten que los mediadores químicos activen las terminales del trigémino que rodean los vasos meníngeos<sup>8</sup>.

Los núcleos del troncoencefalo, *locus coeruleus* y núcleo dorsal del rafe, actuarían como generadores del dolor. Esta teoría se fundamenta en estudios de neuroimagen que han demostrado que estas estructuras se activan en esta fase de la migraña, si bien también lo hacen aquellas que integran el sistema límbico (córtex prefrontal, cíngulo, ínsula, tálamo). Además, estos núcleos, sobre todo la sustancia gris periacueductal, forman parte del sistema de control antinociceptivo descendente y, por lo tanto, pueden modular la señal de dolor. Su activación se traduce en una disfunción y crearía un ambiente permisivo para la entrada de aferencias nociceptivas<sup>9</sup>.

En ambos casos, la activación del STV es el resultado final. Se produce de forma bidireccional y tiene 2 consecuencias: una conducción ortodrómica, que transmite información nociceptiva hacia el núcleo caudal del trigémino, tálamo y córtex somatosensitiva, y una conducción antidrómica que genera una inflamación meníngea estéril, a partir de la liberación de neuropeptidos vasoactivos (sustancia P, CGRP, VIP, endotelina-3, PACAP, neuropeptido Y, péptido histidina metionina y neuroquinina A).

El CGRP es la molécula que se ha implicado con mayor consistencia en la activación del STV. Es uno de los 6 péptidos de la familia de las calcitoninas que en su subforma  $\alpha$  es muy abundante en los vasos pericerebrales y en el ganglio de Gasser. Tiene una potente acción vasodilatadora y facilitadora de la nocicepción. Sabemos además que el CGRP y su receptor se expresan en neuronas distintas del ganglio de Gasser, como las terminaciones aferentes del núcleo caudal del trigémino (por lo que también interviene en el fenómeno de sensibilización central), el cerebelo, la duramadre, sustancia gris periacueductal, tálamo, hipotálamo, sistema límbico y córtex. Existe además una amplia evidencia sobre su implicación en el fenómeno de sensibilización central y, por ello, en la alodinia e hiperalgesia que experimentan algunos pacientes durante el ataque de migraña<sup>10-14</sup>. Finalmente, se ha descrito el papel del CGRP en la hipersensibilidad a la luz, uno de los síntomas más característicos, junto con el dolor, del ataque de migraña.

## CGRP: ¿biomarcador de la migraña?

Tal vez deberíamos comenzar preguntándonos si necesitamos un biomarcador para una entidad como la migraña, de diagnóstico clínico aparentemente sencillo. La respuesta a esta pregunta es definitivamente sí, y para ello daremos 2 posibles argumentos. En primer lugar, sabemos que existen errores diagnósticos, sobre todo en pacientes con MC<sup>15</sup>. En segundo lugar, el disponer de un biomarcador fiable nos permitiría evaluar la respuesta al tratamiento de forma objetiva. Además, en la migraña, aparentemente invisible, le da entidad biológica, algo que ayuda a reducir el estigma.

El dolor en un ataque de migraña se produce por la activación del STV, compuesto por un brazo aferente a cargo del nervio trigémino y un brazo eferente a cargo de la porción parasimpática del nervio facial. Parecería lógico buscar como potencial biomarcador de la migraña a alguno de los más de 10 neuropéptidos involucrados en la activación de dicho sistema, a nivel trigeminal (CGRP, sustancia P, neuroquinina A, amilina, colecistoquinina-8, S100B) y en el sistema parasimpático (VIP, PACAP, heliodermina, helospectina I y II, péptido histidina-metionina, óxido nítrico).

En 1994, Lars Edvinsson y Peter Goadsby<sup>1</sup> fueron capaces de medir varios de estos péptidos en muestras de sangre obtenidas en la vena yugular externa, ipsilateral al dolor, en el seno de una crisis de migraña. El único péptido que estaba elevado de forma consistente fue el CGRP. Aún más, el CGRP se normalizaba tras realizar un tratamiento adecuado con sumatriptán<sup>16</sup> o, como más recientemente se ha demostrado, tras tratar la crisis con rizatriptán<sup>17</sup>. Sin embargo, los niveles de sustancia P, que entonces se pensaba era crucial, no se incrementaron y el VIP solo se elevó en algunos pacientes con síntomas autonómicos parasimpáticos. El problema para la reproducibilidad de estos trabajos era que se necesitaba hacer las mediciones en sangre yugular. Sin embargo, en el año 2012, Rodríguez-Osorio et al. demostraron, mediante técnicas de ELISA, que el CGRP también se elevaba en sangre periférica durante los ataques de migraña<sup>18</sup>. La importancia del CGRP quedó nuevamente de manifiesto cuando, en estudios experimentales, la inyección intravenosa de este neuropéptido fue capaz de inducir una cefalea tardía con características migrañosas solo a aquellos que tenían un diagnóstico de migraña<sup>19</sup>. Estos datos confirman al CGRP como un potencial biomarcador de la fase aguda de la migraña.

Posteriormente se demostró, en modelos animales, que el CGRP no solo estaba implicado en la fase de dolor agudo de la migraña, sino que también desempeñaba un papel relevante en el fenómeno de sensibilización y en la cronificación de la migraña<sup>20</sup>. No es sorprendente, por ello, que los niveles de CGRP se encuentren elevados en sangre periférica de pacientes con MC entre los ataques de migraña<sup>3</sup>. Otros estudios han demostrado que los niveles de CGRP están también aumentados en saliva o líquido cefalorraquídeo en el seno de una crisis de migraña en la ME, así como en la fase interictal de la MC<sup>2</sup>. No obstante, estos resultados han sido criticados por problemas metodológicos en el procesado de las muestras.

Un biomarcador debería ser capaz de predecir la respuesta al tratamiento específico y normalizarse con el tratamiento (piénsese en la glucemia para la diabetes). Ambos requisitos han sido demostrados razonablemente bien para el caso del CGRP y la MC: se ha comprobado que los niveles altos de este péptido pueden servir para predecir una buena respuesta terapéutica a la onabotulinumtoxinA (OnabotA) y que el CGRP desciende tras realizar un tratamiento adecuado con esta toxina pericranealmente<sup>4,5,21</sup>.

Con este cúmulo de datos podría pensarse que el CGRP en sangre periférica es el primer biomarcador de la migraña, tanto para la fase aguda como para su cronificación. Por desgracia, estamos aún lejos de poder afirmarlo categóricamente. Aproximadamente un tercio de los pacientes con migraña tienen niveles de CGRP similares a los de sujetos sin cefalea, tanto si lo determinamos en la fase aguda como en

la fase interictal de la MC. Este es un punto crucial porque indicaría que para algunos pacientes con migraña el CGRP no sería el mediador más importante. De hecho, y ya lo vieron Edvinsson y Goadsby<sup>1</sup>, sabemos que también determinados péptidos parasimpáticos como el VIP están elevados en la crisis de migraña y en la MC<sup>22</sup>. Esto explicaría por qué los resultados de los gepantes para la fase aguda o de los anticuerpos frente al CGRP para el tratamiento sintomático no han sido tan espectaculares como uno esperaría si el CGRP fuera la única molécula implicada. Por otra parte, y aunque algunos datos experimentales lo apoyan<sup>23</sup>, una duda no resuelta es si el CGRP que se mide en la vena cubital procede realmente de la activación trigeminal. Otro problema importante es la reproducibilidad y fiabilidad de los test de ELISA existentes en el mercado. Por último, desconocemos la influencia de la corta vida media de estos péptidos en los resultados obtenidos en los diferentes laboratorios.

En síntesis, es cierto que necesitamos un biomarcador para la migraña accesible en sangre periférica y que el CGRP es el mejor posicionado. Sin embargo, estamos lejos de poder afirmar que el CGRP sea un marcador fiable y reproducible de migraña en nuestra práctica clínica asistencial.

## Los gepantes en el tratamiento sintomático de la migraña

Los gepantes, antagonistas del CGRP, constituyen una nueva clase terapéutica para el tratamiento sintomático de la migraña, y una alternativa a los triptanes, agonistas de los receptores 5HT<sub>1B/1D</sub><sup>24,25</sup>. En estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, han demostrado ser más eficaces que placebo en la disminución de la intensidad del dolor, de forma similar a los triptanes, pero con un mejor perfil de seguridad.

Olcegepant (BIBN 4096BS) fue el primer gepante que demostró su eficacia frente a placebo en la disminución de la intensidad del dolor, con resultados prometedores en la tasa de recurrencia a las 2 h, en la respuesta mantenida en las siguientes 24 h y en la mejoría de síntomas asociados como las náuseas, fotofobia y sonofobia. El efecto adverso más frecuente fueron las parestesias<sup>26,27</sup>. Se administraba de forma de intravenosa, algo que no lo hacía práctico.

El desarrollo de telcagepant (MK-0974) se vio interrumpido, a pesar de sus buenos resultados frente a rizatriptán 10 mg en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo<sup>28</sup>. La razón fue que, en un estudio posterior, que valoraba la administración diaria de telcagepant frente a placebo durante 3 meses como tratamiento preventivo en migraña, se describieron varios casos de toxicidad hepática<sup>6</sup>. Rimegepant (BMS-927711) ha demostrado ser eficaz frente a placebo en parámetros como ausencia de dolor a las 2 h en un ensayo fase 2, con cifras comparables a las de sumatriptán 100 mg. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo fase 3 (NCT03235479)<sup>29</sup>.

Finalmente, ubrogepant (MK-1602) en ensayos fase 2 ha demostrado ser también más eficaz que placebo con una baja tasa de efectos adversos. Han finalizado recientemente 2 ensayos en fase 3 (NCT02828020 y NCT02867709) y permanece activa la fase de extensión abierta para valorar la tolerabilidad y seguridad del fármaco (NCT02873221)<sup>7</sup>.

La eficacia de los gepantes parece ser similar a la de los triptanes más potentes. Sus ventajas residen en la mayor duración de su efecto (que se traduciría en una ventaja farmacoeconómica al necesitar menos dosis), su mejor tolerabilidad, y, en concreto, la previsible ausencia de efectos secundarios cardiovasculares. Su principal desventaja frente alguno de los triptanes sería el paso de la BHE, generando algunos efectos adversos centrales (somnia).

## ¿Qué anticuerpos monoclonales disponen de ensayos clínicos en migraña? ¿Cuáles son los datos de eficacia y seguridad?

Los AMC en fase de desarrollo clínico son 4 en la actualidad: erenumab, fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab. Sus principales características se resumen en la [tabla 1](#). Hasta la fecha, se han publicado 8 ensayos clínicos en fase 3 en ME y MC (ver [tabla 2 2](#)), pero hay más ensayos en curso cuyos resultados conoceremos próximamente.

### Eficacia en migraña episódica

En ME el diseño de los ensayos fase 3 con los diferentes AMC es similar: multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y 3 brazos, 2 de ellos con dosis diferente del fármaco. La variable principal es el número de días de migraña al mes y se considera que el paciente es respondedor si esta cifra se reduce como mínimo un 50% tras 12 semanas de terapia. La media de días de migraña/mes fue de 8,3-9,1 en el período basal en los diferentes ensayos. Todos los AMC han demostrado ser eficaces frente a placebo en la prevención de la migraña. A continuación enumeramos los ensayos fase 3 finalizados con resultados comunicados:

#### Erenumab

*Ensayo STRIVE (NCT02456740)*. Incluyó a 955 pacientes distribuidos en 3 brazos tratados durante 24 semanas: 317 (70 mg/mes de erenumab), 319 (140 mg/mes de erenumab) y 319 pacientes tratados con placebo. Ambas dosis de erenumab fueron superiores frente al placebo en la disminución del número de días de migraña y en las variables secundarias: días de migraña con necesidad de tratamiento agudo, escalas de discapacidad y escalas de actividades de la vida diaria<sup>30</sup>. Se permitió la inclusión de pacientes con tratamiento preventivo oral en monoterapia a dosis estable.

*Ensayo ARISE (NCT02483585)*. Incluyó a 577 pacientes que recibieron 70 mg/mes de erenumab (282 pacientes) versus placebo (288 pacientes) durante 12 semanas. Erenumab logró una reducción superior al placebo en días de migraña al mes y en las variables secundarias (las mismas del ensayo STRIVE)<sup>31</sup>.

#### Fremanezumab

*Ensayo NCT02629861*. Incluyó a 875 pacientes en 3 brazos: 290 pacientes (225 mg de fremanezumab mensual), 291 pacientes (675 mg de fremanezumab trimestral) y 294 pacientes (placebo). Fremanezumab redujo el número de días de migraña/mes, el número de días de migraña con necesidad de tratamiento agudo y la puntuación en la escala

*Migraine Disability Assessment (MIDAS)* de forma significativa frente a placebo<sup>32</sup>. Se permitió la inclusión de pacientes con tratamiento preventivo oral en monoterapia a dosis estable.

#### Galcanezumab

*Ensayo EVOLVE1 (NCT02614183) y EVOLVE2 (NCT02614196)*. Incluyeron respectivamente a 858 y a 915 pacientes tratados durante 6 meses distribuidos en 3 brazos: galcanezumab 120 mg, galcanezumab 240 mg y placebo. Ambas dosis de galcanezumab fueron superiores frente a placebo en la variable primaria y en escalas de calidad de vida<sup>33,34</sup>.

#### Eptinezumab

*Ensayo NCT02974153 (PROMISE1)*. Incluyó a 888 pacientes en 4 brazos tratados con 300, 100, 30 mg de eptinezumab y placebo. Las 3 dosis de eptinezumab disminuyeron de forma significativa frente a placebo el número días de migraña al mes y consiguieron una mayor proporción de pacientes con reducción del número de crisis ( $\geq 50\%$ )<sup>35</sup>.

### Eficacia en migraña crónica

Actualmente, solo fremanezumab y galcanezumab han publicado resultados en ensayos fase 3. No se dispone de información sobre el ensayo NCT02559895 (PROMISE2) de eptinezumab. Erenumab ha demostrado ser eficaz en ensayos fase 2 y tiene estudios abiertos de seguimiento pero no ha realizado ensayos fase 3 en MC.

*Ensayo NCT02614261 (REGAIN)*<sup>36</sup>. Este estudio con galcanezumab demostró una reducción media de los días de migraña al mes de 4,3 días con la dosis de 120 mg (n = 226) y de 4,6 días con la de 240 mg (n = 220) frente al grupo placebo (n = 450).

*Ensayo NCT02621931*. Incluyó a 1.130 pacientes distribuidos en 3 brazos con un seguimiento de 16 semanas: 675 mg de fremanezumab (376 pacientes), 225 mg (379 pacientes) y 375 pacientes tratados con placebo. La disminución en el número de días de cefalea al mes fue superior para fremanezumab así como la respuesta de las variables secundarias (días de migraña al mes y puntuación en la escala *Headache Impact Test (HIT-6)*)<sup>37</sup>. Se permitió la inclusión de pacientes con tratamiento preventivo oral en monoterapia a dosis estable.

### Eficacia en migraña refractaria

Se han planteado estudios en pacientes con migraña que no han respondido a 2-4 clases de tratamientos con fremanezumab (FOCUS), erenumab (LIBERTY) y galcanezumab (CONQUER). Hasta ahora se han publicado resultados con erenumab en pacientes con ME (estudio LIBERTY—NCT03096834) donde erenumab 140 mg (n = 121) consiguió una reducción del 50% o más de los días mensuales de migraña en un 30% de los pacientes frente a un 14% en el grupo placebo (n = 125)<sup>38</sup> y un subanálisis de pacientes con erenumab en MC<sup>39</sup> que fallaron a  $\geq 1$  o  $\geq 2$  tratamientos previos.

**Tabla 1** Características de los anticuerpos monoclonales

	EPTINEZUMAB (ALD403)	ERENUMAB (AMG334)	FREMANEZUMAB (TEV-48125; LBR-101)	GALCANEZUMAB (LY2951742)
Diana	CGRP	Receptor CGRP	CGRP	CGRP
Molécula	AC humanizado IgG1	AC humano IgG2	AC humanizado IgG2	AC humanizado IgG4
Vida media	32 días	28 días	30 días	27 días
Dosificación	Trimestral	Mensual	Mensual/Trimestral	Mensual
Vía de administración	Endovenosa	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea
Anticuerpos antifármaco	14%	6,3% (70 mg)	2%*	12,5%*
Efectos adversos más frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mareo</li> <li>● Infección respiratoria</li> <li>● Infección urinaria</li> <li>● Fatiga</li> <li>● Náuseas</li> <li>● Sinusitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2,6% (140 mg)</li> <li>● Dolor en PI</li> <li>● Estreñimiento</li> <li>● Prurito</li> <li>● Espasmos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Dolor en PI</li> <li>● Eritema</li> <li>● Prurito</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Dolor en PI</li> <li>● Prurito</li> <li>● Vertigo</li> <li>● Estreñimiento</li> </ul>
Interacción con enzimas hepáticas	No la atraviesan (gran tamaño: >150 KD)		No	Sin efectos centrales
Barrera hematoencefálica	Todos la atraviesan			
Placenta	Alta			
Especificidad				

\* A un año.

AC: anticuerpo; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; Ig: inmunoglobulina; KD: kilodalton; PI: punto de inyección

## Datos de seguridad

A diferencia de lo que ocurre con los gepantes, el metabolismo de los AMC no es hepático, y, dado que no atraviesan la BHE, no se esperan efectos adversos a nivel del sistema nervioso central, salvo en aquellas estructuras no protegidas por esta barrera, como la glándula hipofisaria. Sin embargo, se ha planteado que el bloqueo mantenido del CGRP pueda suponer un riesgo a diferentes niveles en los que el papel de este neuropéptido, en animales de experimentación es clave: piel (cicatrización de las heridas), sistema gastrointestinal (protector mucoso y de motilidad) y cardiovascular (protector de la isquemia cardiaca y cerebral y frente a la hipertensión), metabolismo óseo y filtrado glomerular

Hasta ahora la tasa de EA en los grupos activos y placebo es muy similar y no se han detectado EA graves, si bien la duración de los ensayos es relativamente corta para una patología crónica como la migraña. Cabe destacar de forma global el dolor en el punto de inyección, con diferencias escasas o ausentes frente a placebo, la induración o eritema con fremanezumab y de prurito o reacción local con galcanezumab. La frecuencia de infección respiratoria, urinaria, fatiga o náuseas no muestra diferencias significativas frente a placebo y no se han registrado problemas vasculares. La tasa de abandono en todos los ensayos ha resultado baja y por EA muy baja, siempre < 4%, en contraste con las

cifras registradas para los TPO<sup>40</sup>. Sin embargo, dado que no podemos descartar EA a largo plazo, deberán garantizarse registros en este sentido para la obtención de más datos de seguridad.

## ¿Qué aportan los anticuerpos monoclonales frente a los tratamientos actuales en migraña episódica y crónica?

En términos comparativos con las opciones de tratamiento disponibles para la prevención de la migraña en el momento actual, los AMC suponen un hito, ya que, hasta la fecha, todas las herramientas terapéuticas eran heredadas de otras ramas del conocimiento médico (antihipertensivos, antidepresivos, neuromoduladores entre otros). Los nuevos AMC han tenido un desarrollo clínico similar al de otros anticuerpos para otras patologías y las evidencias actuales indican un efecto potencialmente beneficioso tanto en ME como en MC.

Se considera que todos los pacientes con MC y hasta el 40% de los que sufren ME podrían ser candidatos a iniciar un tratamiento preventivo que intente reducir el impacto de la enfermedad y la discapacidad que produce, aunque solo un porcentaje muy bajo acaba accediendo a los

**Tabla 2** Ensayos clínicos en migraña con anticuerpos monoclonales

N	Fase	CI	Dosis	Tiempo	MDM	Eficacia (AMC vs. placebo)					Efectos adversos	
						Reducción DMM		Respondedores		Reducción HMM		
						50%	75%	100%				
<i>Eptinezumab</i> <sup>65,66</sup> (ALD403)												
NCT01772524	163	Fase 2	ME	iv: 1.000 mg, placebo	12 semanas	8,6	-5,6 vs. -4,6*	61 vs. 33%	33 vs. 9%	16 vs. 0%	-54,6 vs. -37,1	57 vs. 52%
NCT02275117	588	Fase 2b	MC	iv: 10, 30, 100, 300 mg, placebo	12 semanas	16,3	ND	ND	27 vs. 21%	ND	ND	ND
NCT02559895	888	Fase 3 (PROMISE-1) <sup>a</sup>	ME	iv T: 30, 100, 300 mg, placebo	6 meses	8,5	-4 vs. -3,2	50,2 vs. 37,4%	24,7 vs. 16,2%	ND	-33,6	52,1%
NCT02974153	1.072	Fase 3 (PROMISE-2) <sup>b</sup>	MC	lv T: 100, 300 mg, placebo	6 meses	16,1	-3,9 vs. -3,2*	49,8 vs. 37,4%	22,2 vs. 16,2%	18,6 vs. 14,4%	-36,7	59,2%
							-4,3 vs. -3,2*	56,3 vs. 37,4%	29,7 vs. 16,2%	23,4 vs. 12,2%	-42,8	53,1%
											-26,9	55,9%
							-7,7 vs. -5,6*	58 vs. 39%	27 vs. 15%*	11 vs. 5%*	ND	38%
							-8,2 vs. -5,6*	61 vs. 39%	33 vs. 15%*	15 vs. 5%*	ND	44,3%
												39,3%
<i>Fremanezumab</i> <sup>32,37,67-69</sup> (TEV 48125)												
NCT0202556	297	Fase 2b	ME	sc M: 225 mg, 675 mg, placebo	12 semanas	11,4	-6,27 vs. -3,46*	53 vs. 28%	34 vs. 11%	ND	-34,91 vs. -9,44	46 vs. 56%
NCT02011773	264	Fase 2b	MC	sc M: 675 mg + 225 mg, sc M: 900 mg, placebo	12 semanas	16,8	-6,09 vs. -3,46*	59 vs. 28%	31 vs. 11%	ND	-34,54 vs. -9,10	59 vs. 56%
NCT02629861	875	Fase 3 (HALO)	ME	sc M: 225 mg, placebo	12 semanas	9,1	-6,04 vs. -4,2*	53 vs. 31%	29 vs. 16%	ND	-59,84 vs. -37,10	53 vs. 40%
NCT02621931	1.130	Fase 3 (HALO)	MC	sc M: 225 mg x 3, sc T: 675 mg, placebo	12 semanas	16,2	-6,16 vs. -4,2*	55 vs. 31%	32 vs. 16%	ND	-67,51 vs. -37,10	47 vs. 40%
							-3,7 vs. -2,2*	47,7 vs. 27,9%				66,2 vs. 58,4%
							-3,4 vs. -2,2*	44,4 vs. 27,9%	ND	ND	ND	66,3 vs. 58,4%
							-4,6 vs. -2,5*	38 vs. 18,1%				71 vs. 64%
							-4,3 vs. -2,5*	41 vs. 18,1%	ND	ND	ND	70 vs. 64%

Tabla 2 (continuación)

N	Fase	CI	Dosis	Tiempo	MDM	Eficacia (AMC vs. placebo)					Efectos adversos	
						Reducción DMM		Respondedores		Reducción HMM		
						50%	75%	100%				
<i>Galcanezumab</i> <sup>33,34,36,70–72</sup> (LY2951742)												
NCT01625988	218	Fase 2	ME	sc cada 2 semanas: 150 mg, placebo	12 semanas	6,85	–4,2 vs. –3,0*	70 vs. 45%	49 vs. 27%	32 vs. 17%	ND	72 vs. 67%
NCT02163993	410	Fase 2b	ME	sc M: 5, 50, 120, 300 mg, placebo	12 semanas	6,65	–3,8 vs. –3,7	ND	ND	ND	ND	60,3 vs. 51,1%
NCT02614183	858	Fase 3 (EVOLVE-1)	ME	sc M: 120, 240 mg, placebo	6 meses	9,1	–4 vs. –3,7 –4,8 vs. –3,7 –4,2 vs. –3,7 –4,7 vs. 2,8*	ND ND 75,8 vs. 61,9%	38,8 vs. 19,3%	ND ND 35,5 vs. 23%	ND	45,6 vs. 51,1% 51,4 vs. 51,1% 47,8 vs. 51,1% 65,5 vs. 60,4%
NCT02614196	915	Fase 3 (EVOLVE-2)	ME	sc M: 120, 240 mg, placebo	6 meses	9,1	–4,6 vs. 2,8* –4,3 vs. –2,3*	60,9 vs. 38,6% 59,3 vs. 36,0%	38,5 vs. 19,3% 33,5 vs. 17,8%	14,6 vs. 6,2% 11,5 vs. 5,7%	ND	67,7 vs. 60,4% ND
NCT02614261	1.113	Fase 3 (REGAIN)	MC	sc M: 120, 240 mg, placebo	3 meses	19,4	–4,2 vs. –2,3* –4,8 vs. –2,7*	56,5 vs. 36% 27,5 vs. 15,4%	34,3 vs. 17,8% 8,8 vs. 4,5%	13,8 vs. 5,7% 1,3 vs. 0,5%	36,2 vs. 13,4	58 vs. 50%
<i>Erenumab</i> <sup>30,31,38,39,73,74</sup> (AMG334)												
NCT01952574	483	Fase 2	ME	sc M: 7, 21, 70 mg, placebo	12 semanas	8,7	–2,2 vs. –2,3	29 vs. 30%	ND	ND	–19,3 vs. –22,8	50 vs. 54%
NCT02066415	667	Fase 2	MC	sc M: 70, 140 mg, placebo	12 semanas	17,9	–2,4 vs. –2,3 –3,4 vs. 2,3*	34 vs. 30% 46 vs. 30%	ND	ND	–17,8 vs. –22,8 –34,1 vs. –22,8	51 vs. 54% 54 vs. 54% 44 vs. 39%
NCT02483585	577	Fase 3 (ARISE)	ME	sc M: 70 mg, placebo	12 semanas	8,3	–6,6 vs. –4,2* –2,9 vs. –1,8*	41 vs. 23% 39,7 vs. 29,5%	ND	ND	–74,5 vs. –55,2 ND	47 vs. 39% 48,1 vs. 54,7%
NCT02456740	955	Fase 3 (STRIVE)	ME	sc M: 70, 140 mg, placebo	6 meses	8,3	–3,2 vs. –1,8*	43,3 vs. 27%	ND	ND	ND	57,3 vs. 63%
NCT03096834	246	Fase 3 b (LIBERTY) <sup>4</sup> ME <sup>c</sup>	ME	sc M: 140 mg, placebo	12 semanas	9,3	–3,7 vs. –1,8 (p < 0,001) –1,8 vs. –10,2*	50 vs. 27% 30,3 vs. 13,7%*	12 vs. 4%	6 vs. 0%	ND	55,5 vs. 63% 55 vs. 54%

AMC: anticuerpo monoclonal; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; CI: criterios de inclusión; DMM: días de migraña al mes; HMM: horas de migraña al mes; iv: intravenoso; M: mensual; MC: migraña crónica; MDM: media días de migraña al mes; ME: migraña episódica; N: tamaño muestral; ND: no disponible; sc: subcutáneo, T: trimestral.

<sup>a</sup> Resultados presentados en el International Headache Congress 2017 y la American Academy of Neurology 2018.

<sup>b</sup> Resultados anunciados en la American Academy of Neurology 2018 Emerging Science Abstracts.

<sup>c</sup> Pacientes con fallo en 2-4 tratamientos preventivos (2 fallos: 38,6%; 3 fallos: 37,8% y 4 fallos: 22,8%).

\* estadísticamente significativo.



mismos<sup>41</sup>. Las terapias actualmente disponibles presentan varios problemas que dificultan su correcta aplicación en términos de eficacia, tolerabilidad, adherencia o interacciones. Aproximadamente uno de cada 5 pacientes abandona el tratamiento por los EA<sup>42</sup> y solo uno de cada 5 lo mantiene de forma adecuada cuando este se alarga más de un año<sup>43</sup>. Respecto a la MC, la forma más invalidante de la enfermedad, en Estados Unidos solamente la infiltración periódica con OnabotA ha sido aprobada específicamente para el tratamiento de esta entidad<sup>44</sup>.

En este sentido, podemos considerar que los nuevos AMC tendrán las siguientes diferencias y aportarán los siguientes puntos con respecto a los tratamientos clásicos:

1. Vía de administración y pauta: con la excepción de OnabotA y los bloqueos anestésicos, la mayor parte de los preventivos disponibles se pautan por vía oral y diaria. Sin embargo, los AMC se administrarán por vía subcutánea (zona de deltoides, muslo o abdomen) y mensual o trimestral, salvo eptinezumab que será intravenoso y trimestral. Una diferencia importante consistirá en que, previsiblemente, este tipo de moléculas serán de dispensación en farmacias hospitalarias al igual que otros monoclonales, por lo que los centros sanitarios tendrán que articular mecanismos administrativos internos para tal fin. Es de esperar, por tanto, que al menos inicialmente estos tratamientos se reserven para casos refractarios y posiblemente requieran algún tipo de valoración específica en consultas especializadas de cefalea.
2. Mecanismo de acción: aunque otros tratamientos para migraña han actuado sobre la vía del CGRP, como por ejemplo los triptanes, gepantes, metisergida o incluso OnabotA, hasta la fecha ningún tratamiento ha sido diseñado para establecer un bloqueo tan selectivo de dicha molécula.
3. Adherencia: uno de los principales problemas que lastra en muchas ocasiones la eficacia de los tratamientos actuales es la falta de adherencia de los pacientes y el cumplimiento erróneo de las pautas terapéuticas dadas por los facultativos. Es de esperar que estos nuevos tratamientos consigan una adherencia mayor porque serán administrados en el propio hospital o con autoinyectores que conlleven una estricta educación de los pacientes.
4. Eficacia y seguridad: este punto ya ha sido comentado ampliamente en otro apartado de esta revisión. Es pronto para determinar qué aspectos de eficacia podrán mostrar ventajas con respecto a otros tratamientos canónicos, dado que no existen estudios comparativos todavía<sup>45</sup>. Sí debe mencionarse que la respuesta a estos tratamientos se inicia de forma temprana, ya en los primeros días, a diferencia de lo que ocurre con los TPO. En términos de seguridad, los datos disponibles de los diversos ensayos clínicos son muy prometedores, tanto por la ausencia de eventos graves como por las bajas tasas de EA que, previsiblemente, también mejorarán aspectos relacionados con la adherencia. Los efectos secundarios sí son un problema frecuente en los tratamientos actuales.
5. Interacciones y contraindicaciones: hasta la fecha no se han descrito interacciones relevantes con los AMC. Ello representa una gran ventaja ya que, en la migraña, por la comorbilidad asociada y el uso excesivo de medicación,

los TPO pueden generar problemas de interacción, bien entre ellos, bien con otros grupos terapéuticos<sup>46</sup>. No se han definido contraindicaciones hasta el momento actual y debe evitarse su uso en el embarazo.

6. Facilidad de la pauta terapéutica: los ensayos disponibles han sido realizados de forma sistemática en monoterapia y aportan datos de eficacia evidentes. Dado que una gran mayoría de pacientes, sobre todo los más refractarios, son usuarios de terapias complejas, es muy probable que en muchos casos se simplifiquen los esquemas terapéuticos, ya que además no se precisa titulación. También está por ver cómo será el uso de los monoclonales como terapia añadida o en pautas de politerapia y qué sinergias puedan ser las más racionales.

### ¿Cuál sería el perfil del paciente respondedor a los anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina?

Es difícil precisar cuál sería el perfil del paciente respondedor a los AMC contra el receptor o ligando de CGRP. En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, estos fármacos han demostrado ser eficaces en contextos diversos: migraña con y sin aura, migraña episódica y crónica, migraña con y sin respuesta a tratamientos preventivos previos, o incluso sin exposición previa a tratamientos preventivos, migraña con o sin abuso de analgésicos, y migraña con o sin comorbilidad asociada. Como consecuencia de ello, disponemos ya de la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos para erenumab, fremanezumab y galcanezumab como tratamiento preventivo de la migraña sin ninguna restricción o limitación. En principio, cualquier paciente con 4 o más crisis al mes de migraña podría beneficiarse del tratamiento.

Si bien esto es así, y con los datos con los que contamos hasta la fecha, debemos admitir que la magnitud del efecto beneficioso no es la misma para todos los pacientes. A la luz de los ensayos publicados, da la sensación de que hay un grupo de hiperrespondedores, otros con nivel de respuesta medio y otros pacientes con escasa o nula respuesta<sup>47</sup>. El problema es que, hoy por hoy, no se ha publicado ningún factor predictor de respuesta, y solo podemos hipotetizar acerca de qué pacientes migrañosos van a responder mejor.

Dadas las características de los AMC, cabría considerar que el principal candidato para recibirlo, y en quien se esperaría lograr un mayor efecto, sería el paciente con migraña con elevada frecuencia e intensidad de crisis de migraña, en el que se produciría una liberación recurrente y sostenida de CGRP. La determinación programada de niveles plasmáticos de este péptido durante las crisis y en período intercrítico de migraña apoya esta hipótesis<sup>20</sup>. Para corroborar esta afirmación sería de gran interés demostrar que aquellos pacientes con migraña con niveles plasmáticos elevados de CGRP tienen una mejor respuesta a los AMC y que, tras la administración de los mismos, disminuyen en los pacientes más respondedores. Queda por dilucidar si esta hipótesis es valorable para el erenumab (único AMC que actúa sobre el receptor del CGRP y no sobre el ligando del péptido), ya que es posible que las determinaciones plasmáticas de CGRP no

tengan la misma significación que para los otros AMC. Desde un punto de vista teórico, aquellos pacientes con mayor preeminencia de la vía del CGRP serían los más respondedores a los AMC. Por el contrario, aquellos en los que otras vías tuvieran mayor protagonismo (como las del VIP, PACAP 38, u otros neuropéptidos inflamatorios relacionados con las crisis de migraña y su perpetuación o cronificación), deberían de tener una respuesta a claramente inferior.

## ¿Cuándo se considera que la migraña es resistente al tratamiento?

La migraña refractaria implica *per se* una mayor discapacidad e impacto en la calidad de vida. Aun cuando se desconoce su prevalencia en la población general, en la serie de Irimia et al. *representa* el 5,1% de los pacientes atendidos de forma consecutiva en una consulta monográfica de cefaleas<sup>48</sup>. No existe un consenso en cuanto a sus criterios diagnósticos<sup>49–56</sup> y, pese a la recomendación de grupos de expertos, no forma parte de la tercera edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3)<sup>57</sup>.

En la práctica clínica, utilizamos este término para describir a aquellos pacientes con migraña que combinan una importante discapacidad e impacto en la calidad de vida, y la ausencia de respuesta o intolerancia a varios tratamientos preventivos, pautados en monoterapia o en terapia combinada.

En el año 2008 la *Refractory Headache Special Interest Section* de la Sociedad Americana de Cefaleas (*American Headache Society*, AHS) propuso sus criterios de migraña refractaria, válidos tanto para la ME como para la MC<sup>50</sup>. La cefalea del paciente debía interferir en su calidad de vida a pesar de la modificación y optimización de los 3 pilares básicos en el manejo terapéutico de la migraña: hábitos y factores desencadenantes, tratamiento agudo sintomático y tratamiento preventivo. Se requería el fracaso de al menos 2 de los siguientes 4 grupos terapéuticos: betabloqueantes, neuromoduladores, antagonistas del calcio y antidepresivos tricíclicos, en monoterapia o terapia combinada. El tratamiento debía mantenerse al menos durante 2 meses a dosis óptima para considerar la ausencia de respuesta (en una encuesta posterior dirigida a los miembros de la AHS, alrededor del 40% consideraban más adecuado incrementar el número de tratamientos preventivos ensayados a 3 o, incluso, 4 fármacos<sup>54</sup>).

Los autores establecían también como necesario el fracaso de 2 posibles estrategias en el tratamiento sintomático de los ataques: triptanes o dihidroergotamina nasal o inyectable, o antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos solos o en combinación. Al valorar, además, como criterio operativo la discapacidad secundaria del paciente (entendida como una puntuación en la escala MIDAS  $\geq 11$ , se introduce un nuevo concepto, la repercusión de la migraña en la calidad de vida del paciente. Finalmente, se consideró aceptable la posible coexistencia de un uso excesivo de medicación.

En 2014, la Federación Europea de Cefaleas (*European Headache Federation*, EHF) propuso sus criterios de migraña refractaria, aplicables solo a la MC<sup>56</sup>. El diagnóstico de esta entidad se centra en el fracaso al menos de 3 grupos terapéuticos (se incluye OnabotA) que debían mantenerse

durante un mínimo de 3 meses. Incide también en la necesidad de descartar la cefalea relacionada con el uso excesivo de medicación sintomática mediante un procedimiento de deshabitación, farmacológico (oral/intravenoso) o educacional.

Es difícil, en nuestra opinión, optar por una de ambas definiciones. La americana<sup>50</sup> tiene la ventaja de considerar la discapacidad del paciente y la respuesta al tratamiento sintomático (aunque la dihidroergotamina intranasal no está disponible en Europa), y no requerir un proceso de deshabitación. Además, incluye la ME, cuya línea divisoria con la MC es con frecuencia permeable, como demuestran algunos estudios epidemiológicos<sup>58</sup>. En cuanto a la europea<sup>56</sup>, define con más claridad las pruebas necesarias para descartar una cefalea secundaria, y tiene en consideración el tratamiento preventivo con OnabotA.

Un análisis crítico de ambas propuestas nos lleva a plantear, en relación con la ME refractaria, la posibilidad de tratamiento con OnabotA según recomendación del GECSSEN<sup>59,60</sup>, si los tratamientos preventivos fracasan o no son bien tolerados. Por otro lado, tanto en la definición de ME refractaria como en la de MC refractaria, sería razonable incluir el bloqueo anestésico del nervio occipital mayor como posible opción terapéutica (nivel de evidencia IV y nivel de evidencia IIIb respectivamente)<sup>61</sup>. Tampoco parece adecuado que fármacos con el máximo nivel de evidencia en MC (topiramato y OnabotA) tengan el mismo peso que otros considerados de segunda línea en el manejo de esta entidad<sup>56</sup>.

## En términos de farmacoeconomía ¿qué aportarán los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de los pacientes con migraña?

En el momento de escribir esta revisión no disponemos del precio y reembolso en España para los AMC, cuya comercialización representa un gran avance para el tratamiento preventivo de la migraña<sup>62</sup>. Una vez demostrada la eficacia y seguridad de estas terapias, el clínico debe disponer de información complementaria en términos de farmacoeconomía. La consideración de esta perspectiva en el tratamiento de la migraña tiene una gran importancia teniendo en cuenta la elevada prevalencia de la enfermedad, la limitación de los recursos económicos de los que dispone el sistema de salud y la existencia de diferentes alternativas terapéuticas eficaces ya comercializadas. Este tipo de estudios permiten establecer qué tratamiento es el más eficiente, es decir, el que obtiene mejores resultados clínicos con el menor coste. La evaluación económica de los fármacos preventivos de migraña debe tener en cuenta su impacto sobre los costes directos (gasto en consultas médicas, visitas a urgencias, precio del fármaco), indirectos (pérdida de productividad) y la calidad de vida del paciente.

En la actualidad, la información farmacoeconómica de los AMC es muy escasa y no existen estudios comparativos frente a TPO o infiltración de OnabotA, en términos de eficacia o coste. En publicaciones recientes<sup>63</sup>, erenumab ha demostrado que reduce el coste directo e indirecto asociado a la cefalea en pacientes con ME y MC (que habían utilizado previamente al menos una terapia preventiva) y aumenta los

años de vida ajustados por calidad en comparación con la no utilización de tratamiento preventivo. Los cálculos de costes están hechos en función del sistema de salud americano y es importante subrayar que los resultados podrían ser incluso mejores de los que refieren los autores, ya que el estudio está hecho antes de la comercialización de erenumab y se asumen costes por encima del precio final de mercado<sup>63</sup>.

Por otro lado, el Instituto de Revisión Clínica y Económica estadounidense (ICER), un organismo de investigación independiente sin ánimo de lucro, publicó recientemente su informe final<sup>64</sup> en el que se analiza la evidencia sobre la efectividad y si el precio de los AMC en migraña es apropiado en relación con los beneficios clínicos que ofrecen (valor a largo plazo por el coste del tratamiento). Se consideró que el valor a largo plazo de erenumab (único anticuerpo con precio público disponible) es intermedio en adultos con MC e intermedio-bajo en ME.

Es probable que en los próximos meses comiencen a aparecer publicaciones al respecto ya que la presentación de estudios de farmacoeconomía con los nuevos medicamentos que se registren es un requisito para la negociación del precio y reembolso en diferentes países europeos. Además, está previsto que a finales de 2018 se disponga de las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en las que se analizará la efectividad clínica y coste de los diferentes AMC contra el CGRP dentro de los procedimientos para comercialización de estos fármacos en el Reino Unido.

Los AMC son fármacos seguros, eficaces y bien tolerados<sup>65</sup>. Es razonable pensar que la reducción del número de días de migraña y la discapacidad que esta genera se asocien a una disminución de los costes directos e indirectos y a una mejoría en la calidad de vida del paciente. La escasa evidencia disponible apoya esta afirmación. Sin embargo, son necesarios más estudios farmacoeconómicos que sustenten los beneficios que pueden obtenerse con estas terapias y que ayuden al clínico a elegir de forma racional entre las actuales alternativas terapéuticas, lo que redundará en un mejor uso de los recursos disponibles y en un incremento de la calidad asistencial.

## Financiación

Este documento no ha recibido ninguna financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores presentan los siguientes conflictos de interés:

El dr. Belvís ha recibido honorarios de Allergan, Chiesi, Novartis, Teva, Juste y Eli Lilly.

El dr. Guerrero Peral ha recibido honorarios de Allergan, Alder, Amgen, Chiesi, Eli Lilly, Novartis, y Teva.

El dr. Díaz Insa ha recibido honorarios de Allergan, Alter, Kern Pharma, Lundbeck, Novartis y Teva.

La dra. Gago Veiga ha recibido honorarios de Allergan, Eisai, Novartis, Teva y UCB Pharma.

La dra. Cuadrado ha recibido honorarios de Almirall, Allergan, Juste y Novartis.

El dr. Huerta ha recibido honorarios de Almirall, Allergan, Chiesi, Eisai, Kern Pharma, MSD, Eli Lilly, Teva y Zambón.

El dr. Irimia ha recibido honorarios de Alder, Allergan, Eli Lilly y Novartis.

El dr. Láinez ha recibido honorarios de Allergan, Amgen, ATI, Bial, Boehringer, Chiesi, Eisai, ElectroCore, Eli Lilly, Medtronic, Novartis, Otsuka, Roche, Teva y UCB.

El dr. Latorre ha recibido honorarios de Allergan, Chiesi, Novartis y Teva.

El dr. Leira ha recibido honorarios por ensayos clínicos, conferencias y asesoramiento de Allergan, Amgen, Chiesi, Eli Lilly, Novartis y Teva.

El dr. Pascual ha recibido honorarios de Almirall, Amgen, Novartis, Stendhal y Teva.

El dr. Porta-Etessam ha recibido honorarios de Allergan, Chiesi, Eisai, Exeltis, Grunenthal, Novartis y Teva.

La dra. Pozo-Rosich ha recibido honorarios de Allergan, Almirall, Amgen, Chiesi, Eli Lilly, Novartis y Teva.

La dra. Sánchez del Río ha recibido honorarios de Allergan, Chiesi, Eli Lilly, Novartis y Teva.

La dra. Santos Lasaosa ha recibido honorarios de Allergan, Amgen, Chiesi, Eisai, Exeltis, Novartis y Teva.

El dr. Viguera ha recibido honorarios de Allergan y Novartis.

## Bibliografía

1. Edvisson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. *Cephalalgia*. 1994;14:320–7.
2. Riesco N, Cernuda-Morollón E, Pascual J. Neuropeptides as a marker for chronic headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21, <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-017-0618-8>.
3. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Cambor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013;81:1191–6.
4. Cernuda-Morollón E, Martínez-Cambor P, Ramón C, Larrosa D, Serrano-Pertierra E, Pascual J. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. *Headache*. 2014;54:987–95.
5. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Martínez-Cambor P, Serrano-Pertierra E, Larrosa D, Pascual J. OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP levels in patients with chronic migraine. *Pain*. 2015;156:820–4.
6. 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;83:958–66.
7. Voss T, Lipton RB, Dodick DW, Dupre N, Ge JY, Bachman R, et al. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2016;36:887–98.
8. Charles A. The evolution of a migraine attack: A review of recent evidence. *Headache*. 2013;53:413–9.
9. Schwedt TJ, Larson-Prior L, Coalson RS, Nolan T, Mar S, Ances BM, et al. Allodynia and descending pain modulation in migraine: A resting state functional connectivity analysis. *Pain Med*. 2014;15:154–65.
10. Iyengar S, Ossipov M, Johnson K. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*. 2017;158:543–59.
11. Pozo-Rosich P, Storer RJ, Charbit AR, Goadsby PJ. Periaqueductal gray calcitonin gene-related peptide modulates trigeminovascular neurons. *Cephalalgia*. 2015;35:1298–307.
12. Ashgar MS, Becerra L, Larsson HB, Borsook D, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide modulates heat nociception in the

- human brain-an fMRI study in healthy volunteers. *PLoS One*. 2016;11:e0150334.
13. Summ O, Charbit AR, Andreou AP, Goadsby PJ. Modulation of nociceptive transmission with calcitonin gene-related peptide receptor antagonists in the thalamus. *Brain*. 2010;133:2540–8.
  14. 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;10:992–1000.
  15. Dodick D, Loder EW, Manack Adams A, Buse DC, Fanning KM, Reed ML, et al. Assessing barriers to chronic migraine consultation, diagnosis, and treatment: Results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) study. *Headache*. 2016;56:821–34.
  16. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28:183–7.
  17. Sarchielli P, Pini LA, Zanchin G, Franceschini M, Codini M, Glioti G, et al. Clinical-biochemical correlates of migraine attacks with rizatriptan responders and non-responders. *Cephalalgia*. 2006;26:257–65.
  18. Rodríguez-Osorio X, Sobrino T, Brea D, Martínez F, Castillo J, Leira R. Endothelial progenitor cells: A new key for endothelial dysfunction in migraine. *Neurology*. 2012;31:474–9.
  19. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2010;30:1179–86.
  20. Russo AF. CGRP as a neuropeptide in migraine: Lessons from mice. *Br J Pharmacol*. 2015;80:403–14.
  21. Domínguez C, Vieites-Prado A, Pérez-Mato M, Sobrino T, Rodríguez-Osorio X, López A, et al. CGRP and PTX3 as predictors of efficacy of onabotulinumtoxin type A in chronic migraine: An observational study. *Headache*. 2018;58:78–87.
  22. Cernuda-Morollón E, Martínez-Cambor P, Alvarez R, Larrosa D, Ramón C, Pascual J. Increased VIP levels in peripheral blood outside migraine attacks as a potential biomarker of cranial parasympathetic activation in chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015;35:310–6.
  23. Hoffman J, Wecker S, Neeb L, Dirnagl U, Reuter U. Primary trigeminal afferents are the main source for stimulus-induced CGRP release into jugular vein blood and CSF. *Cephalalgia*. 2012;32:659–67.
  24. Taylor FR. CGRP, amylin, immunology and headache medicine. *Headache*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1111/head.13432>.
  25. Tepper SJ. History and review of anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) therapies: From translational research to treatment. *Headache*. 2018;58(Suppl 3):238–75.
  26. Olensen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004;350:1104–10.
  27. Petersen KA, Lassen LH, Birk S, Lesko L, Olensen J. BIBN4096BS antagonizes human alpha-calcitonin gene related peptide-induced headache and extracerebral artery dilatation. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77:202–13.
  28. Connor KM, Aurora SK, Loeys 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;51:73–84.
  29. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: A double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia*. 2014;34:114–25.
  30. 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;377:2123–32.
  31. 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*. 2018;38:1026–37.
  32. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby JJ, Blankenbiller T, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1999–2008.
  33. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraines. The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1212>.
  34. 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;38:1442–54.
  35. Saper J, Lipton R, Kudrow D, Hirman J, Dodick D, Silberstein S, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab in frequent episodic migraine prevention: primary results of the PROMISE 1 (Prevention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy 1) trial. *Cephalalgia*. 2017;37(15):337.
  36. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Seltzer KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018, doi:10.1212/WNL.0000000000006640.
  37. 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;377:2113–22.
  38. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIIb study. *Lancet*. 2018, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32534-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0).
  39. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezi D, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1177/0333102418788347>.
  40. Berger A, Bloudek LM, Varon SF, Oster G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract*. 2012;12:541–9.
  41. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68:343–9.
  42. Gracia-Naya M, Santos-Lasaosa S, Ríos-Gómez C, Sánchez-Valiente S, García-Gomara MJ, Latorre-Jiménez AM, et al. Factores predisponentes al abandono del tratamiento preventivo en una serie de pacientes con migraña. *Rev Neurol*. 2011;53:201–8.
  43. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015;35:478–88.
  44. Negro A, Curto M, Lionetto L, Giamberardino MA, Martelletti P. Chronic migraine treatment: From onabotulinumtoxinA onwards. *Expert Rev Neurother*. 2016;16:1217–27.
  45. Mitsikostas DD, Reuter U. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: Comparisons across randomized controlled studies. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:272–80.
  46. Wang SJ, Chen PK, Fuh JL. Comorbidities of migraine. *Front Neurol*. 2010;1:16.
  47. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies-successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:338–50.
  48. Irimia P, Palma JA, Fernández-Torrón F, Martínez-Vila E. Refractory migraine headache. *BMC Neurol*. 2011;11:94, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-11-94>.

49. Schulman EA, Brahin EJ. Refractory headache: Historical perspective, need, and purposes for an operational definition. *Headache*. 2008;48:770–7.
50. Schulman EA, Lake AE, Goadsby PJ, Peterlin BL, Siegel SE, Markley HG, et al. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. *Headache*. 2008;48:778–82.
51. Schulman EA, Lipton R, Peterlin BL, Levin M, Grosberg BM. Commentary from the Refractory Headache Special Interest Section on defining the pharmacologically intractable headache for clinical trials and clinical practice. *Headache*. 2010;50:1637–9.
52. Schulman E, McGeeney BE. Current concepts in refractory migraine. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15:40–55.
53. Schulman E. Refractory migraine: A review. *Headache*. 2013;53:599–613.
54. Schulman EA, Peterlin BL, Lake AE 3rd, Lipton RB, Hanlon A, Siegel S, et al. Defining refractory migraine: Results of the RHSIS Survey of American Headache Society members. *Headache*. 2009;49:509–18.
55. Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD, Silberstein SD, Dodick D. Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. *Cephalalgia*. 2006;26:1168–70.
56. Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, Magis D, Bendtsen L, Negro A, et al. Refractory chronic migraine: A Consensus Statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2014;15:47.
57. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1–211.
58. Serrano D, Lipton RB, Scher AL, Reed ML, Stewart WBF, Adams AM, et al. Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: Implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. *J Headache Pain*. 2017;18:101.
59. Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, Irimia P, Láinez JM, et al. Evidencia y experiencia del uso de onabotulinumtoxinA en neuralgia del trigémino y otras cefaleas primarias distintas de la migraña crónica. *Neurología*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.003>.
60. Gago-Veiga A, Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Guerrero-Peral AL, Irimia P, Láinez JM, et al. Evidencia y experiencia de Botox en migraña crónica: Recomendaciones para la práctica clínica diaria. *Neurología*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.008>.
61. Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Guerrero-Peral AL, Huerta M, Porta-Etessam J, Pozo-Rosich P, et al. Guía consenso sobre técnicas de infiltración anestésica de nervios pericraneales. *Neurología*. 2017;32:316–30.
62. Holland PR, Goadsby PJ. Targeted CGRP small molecule antagonists for acute migraine therapy. *Neurotherapeutics*. 2018;15:304–12.
63. Lipton RB, Brennan A, Palmer S, Hatswell AJ, Porter JK, Sapra S, et al. Estimating the clinical effectiveness and value-based price range of erenumab for the prevention of migraine in patients with prior treatment failures: A US societal perspective. *J Med Econ*. 2018;21:666–75.
64. CER analysis of CGRP inhibitors for migraine prevention. *PharmacoEcon Outcomes News*. 2018; 807: 1.[doi.org/10.1007/s40274-018-5080-2](https://doi.org/10.1007/s40274-018-5080-2).
65. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olensen 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, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:1100–7.
66. Smith J, Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Hirman J. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of ALD403 (eptinezumab), an anti-CGRP monoclonal antibody for the prevention of chronic migraine. *Headache*. 2017;57:130.
67. 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;14:1081–90.
68. 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;14:1091–100.
69. Bigal MD, Dodick DW, Krymchantowski AV, VanderPluym JH, Tepper SJ, Aycardi E, et al. TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: Efficacy at early time points. *Neurology*. 2016;87:41–8.
70. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY29551742, 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;13:885–92.
71. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martínez J, Camporeale A, et al. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75:187–93.
72. Oakes TM, Skljarevski V, Zhang Q, Kielbasa W, Hodsdon ME, Detke HC, et al. Safety of galcanezumab in patients with episodic migraine: A randomized placebo-controlled dose-ranging phase 2b study. *Cephalalgia*. 2018;38:1015–25.
73. 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 randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:382–90.
74. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brades 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;16:425–34.