



## FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

# REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE EL INTERCAMBIO TERAPÉUTICO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-CGRP EN MIGRAÑA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

**Autor:** Andrea Pérez Miguel

**Modalidad:** Revisión bibliográfica

**Tutor/es:** María Salud García Gutiérrez y Adrián Viudez Martínez

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
2.1. Definición y conceptos clave de la migraña.....	3
2.2. Fisiopatología de la migraña.....	4
2.3. Epidemiología.....	5
2.4. Tratamiento farmacológico.....	6
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
3.1. Pubmed.....	10
3.2. Scopus.....	12
3.3. Criterios de inclusión.....	12
3.3. Criterios de exclusión.....	13
4. RESULTADOS.....	13
4.1. PMID 31872439.....	16
4.2. PMID 34246579.....	16
4.3. PMID 34644203.....	17
4.4. PMID 34510038.....	18
4.5. PMID 34521726.....	19
4.6. PMID 35866533.....	21
4.7. Abstract SEN 17644.....	23
4.8. Abstract SEN 17679.....	24
4.9. Abstract SEN 17252.....	24
4.10. Abstract MTIS22-IN-001.....	25
4.11. Abstract P0105 (IHS y EHF).....	25
4.12. Abstract P0291 (IHS y EHF).....	26
5. DISCUSIÓN.....	27
6. LIMITACIONES.....	31
7. CONCLUSIONES.....	31
8. BIBLIOGRAFÍA.....	32

## 1. RESUMEN

**Introducción.** La migraña se caracteriza por ser la segunda enfermedad neurológica más incapacitante del mundo con una prevalencia estimada del 14% de la población. Con el objetivo de prevenir las crisis de migraña y atenuar su intensidad, se han desarrollado anticuerpos monoclonales específicos que bloquean el gen de la calcitonina (CGRP-MAbs). Desde su comercialización y aprobación, diversos autores han puesto de manifiesto que existe un porcentaje de pacientes (15-25%) que no responden al tratamiento con un CGRP-MAb. Sin embargo, en estas situaciones, no existe una recomendación formal sobre el intercambio terapéutico entre CGRP-MAbs con el objetivo de intentar alcanzar una respuesta terapéutica.

**Objetivos.** Revisión bibliográfica de la eficacia del intercambio terapéutico entre CGRP-MAbs en la migraña crónica o episódica en pacientes no respondedores a una primera línea de tratamiento con CGRP-MAbs. El objetivo secundario es analizar los datos referentes a seguridad en aquellos pacientes en los que se realiza un intercambio terapéutico de CGRP-MAbs.

**Métodos.** La metodología empleada en este trabajo consistió en realizar una revisión bibliográfica utilizando bases de datos como PubMed y Scopus, así como examinando los *abstract* de los congresos más relevantes del área de cefaleas durante el período comprendido entre 2021 y 2022.

**Resultados.** Se analizaron 6 artículos y 6 *abstract* en los que los pacientes realizaron un intercambio terapéutico debido a ineficacia y/o efectos adversos.

**Conclusiones.** Tras la falta de eficacia terapéutica de una primera línea de tratamiento con erenumab, galcanezumab o fremanezumab, el intercambio terapéutico a otro CGRP-MAb presenta un potencial prometedor como estrategia terapéutica para la mejora de variables clínicas y resultados reportados por los pacientes. Los datos referentes a seguridad muestran que el intercambio terapéutico de CGRP-MAbs parece seguro debido a que no se observa un aumento de la frecuencia o número de reacciones adversas. A pesar de estos datos, es necesario el desarrollo de estudios con mayor calidad de evidencia científica y tamaño muestral que permitan obtener conclusiones robustas.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. Definición y conceptos clave de la migraña

La Sociedad Internacional de Cefaleas (International Headache Society (IHS)) define la migraña como una de las cuatro principales enfermedades neurológicas que constituyen las cefaleas primarias.<sup>(1)</sup> La migraña se caracteriza por presentar un curso clínico con presencia de dolor moderado o intenso, de carácter pulsátil, generalmente unilateral, que puede extenderse entre 4 y 72 horas,<sup>(2)</sup> y verse agravado por la actividad física, la luz (fotofobia) y los ruidos (sonofobia). Asimismo, una vez instaurada la crisis migrañosa, esta puede acompañarse de sintomatología digestiva (náuseas y, en menor medida, diarrea o vómitos), aunque no resulta indispensable para el diagnóstico de migraña, pues no aparece en todos los pacientes.<sup>(3)</sup>

En función de la frecuencia con la que se producen estos episodios, la migraña puede clasificarse en: 1) migraña episódica (menos de 15 días al mes de cefalea), pudiendo subdividirse a su vez en episódica de baja (<10 días al mes) o alta frecuencia (10-14 días al mes); o 2) migraña crónica ( $\geq 15$  días al mes de cefalea durante más de 3 meses, presentando características migrañosas en  $\geq 8$  días, durante más de 3 meses).<sup>(1)</sup> A su vez, y con independencia de la frecuencia, las crisis migrañosas pueden ir acompañadas de síntomas visuales, sensitivos o del sistema nervioso central (auras) o no (migraña sin aura).<sup>(4)</sup>

Tabla comparativa entre migraña episódica (ME) y migraña crónica (MC)			
Características	Migraña episódica		Migraña crónica
Número de crisis	< 15 días/mes		$\geq 15$ días/mes
Clasificación	Baja frecuencia <10 días	Alta frecuencia 10-14 días	Ninguna
Duración	4-72 horas/crisis		Cuadro clínico mantenido más de 3 meses

Características de la cefalea	Unilateral pulsátil de intensidad moderada-severa	Unilateral pulsátil de intensidad moderada-severa
Síntomas	Al menos uno de los siguientes: náuseas o vómitos, fotofobia y/o fonofobia	Al menos uno de los siguientes: náuseas o vómitos, fotofobia y/o fonofobia
Etiología	Primaria	Primaria

Figura 1. Diferencias y similitudes entre migraña episódica y migraña crónica.

Además, la aparición de migraña suele estar asociada a síntomas prodrómicos, que pueden comenzar hasta dos días antes de una crisis migrañosa, con independencia de si esta presenta aura o no. Entre ellos, se incluye el cansancio, la dificultad para concentrarse, la rigidez cervical, sensibilidad a la luz o al ruido, las náuseas, la visión borrosa, los bostezos o la palidez. Del mismo modo, una vez finalizada la crisis se describen síntomas postdrómicos representados por sensación de cansancio, depresión, avidez por determinados alimentos, bostezos repetidos, rigidez cervical, dificultad para concentrarse y otros síntomas cognitivos. Estos síntomas pueden mantenerse hasta dos días tras la resolución del cuadro.<sup>(1)</sup>

## 2.2. Fisiopatología de la migraña

Si bien es cierto que el origen y los mecanismos fisiopatológicos de la migraña no son del todo conocidos, existen dos teorías que tratan de explicar la etiología de las crisis migrañosas: la teoría vascular y la teoría neurovascular.

La teoría vascular postula que la vasoconstricción inducida por una isquemia intracraneal o microembolia transitoria sería la responsable de la aparición del aura, generando posteriormente una vasodilatación y activación de los nervios nociceptivos perivasculares. Estos acontecimientos generarían una onda lenta de propagación de despolarización neuronal y glial en la corteza cerebral. Se

acompaña de la liberación de neurotransmisores y prostaglandinas que estimulan el sistema trigeminovascular.<sup>(5-7)</sup>

Por otro lado, la teoría neurovascular argumenta que la crisis migrañosa se basa en un proceso neurogénico caracterizado por alteraciones en la perfusión cerebral e hiperexcitabilidad neuronal en la corteza cerebral<sup>(5)</sup> y sistema límbico.<sup>(7)</sup>

Ambas teorías convergen con la activación del sistema trigeminovascular como origen del dolor migrañoso y con la liberación de neuropéptidos vasoactivos (sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina o CGRP y péptido activador de la adenilato-ciclasa pituitaria o PACAP, entre otros)<sup>(7)</sup> que promueven la inflamación, extravasación de proteínas y vasodilatación posterior.<sup>(5)</sup> Tanto el CGRP como el PACAP se encuentran elevados a nivel plasmático durante las crisis de migraña.<sup>(6,8)</sup> De hecho, se ha comprobado experimentalmente que la infusión de CGRP produce cefaleas con características migrañosas.<sup>(9)</sup>

El sistema glutamatérgico también parece tener un papel importante en la etiología de la crisis migrañosa, pues se ha descrito que el glutamato participa en la inflamación neurogénica y activa del sistema trigeminovascular<sup>(5)</sup>, encontrándose a su vez elevado durante los episodios de migraña.<sup>(10)</sup>

### **2.3. Epidemiología**

Se ha observado que la migraña afecta, aproximadamente, al 14% de la población mundial,<sup>(11)</sup> presentando una mayor prevalencia en mujeres (18%) que en hombres (6%), y posicionándose como la segunda enfermedad neurológica más incapacitante en todo el mundo.<sup>(12)</sup> En España, se estima que la migraña afecta a un 12% de la población (en torno a 5 millones de personas). Esta afirmación resulta ominosa, especialmente teniendo en cuenta que la migraña se asocia con un deterioro de la calidad de vida personal y profesional, así como con una pérdida de productividad laboral y económica.

En este sentido, diferentes estudios de análisis de costes afirman que la migraña episódica representa un coste directo en España de,

aproximadamente, 1.090 euros/año por paciente<sup>(13)</sup> que, sumado a los gastos indirectos, supone 5.041 euros/año por paciente<sup>(14)</sup>. Por otro lado, la migraña crónica representa un coste directo de 2.670 euros/año por paciente con un coste total de 12.970,08 euros/año por paciente<sup>(13)</sup>, generando una disminución de la productividad personal y laboral de cuatro a seis veces mayor que la migraña episódica.<sup>(15)</sup>

Sin embargo, pese a los datos anteriormente expuestos, únicamente entre un 3-13% de los pacientes se encuentran en terapia preventiva, algo clínicamente preocupante, pues se estima que hasta, aproximadamente, el 38% necesitaría tratamiento preventivo.<sup>(16)</sup>

## 2.4. Tratamiento farmacológico

El abordaje farmacoterapéutico de la migraña puede dividirse en: agudo (sintomático) y profiláctico (preventivo). El objetivo del tratamiento sintomático es aliviar el dolor producido por la crisis migrañosa mediante una instauración rápida del efecto farmacológico, mientras que el tratamiento preventivo persigue disminuir la frecuencia de crisis y el número de días con cefalea de carácter migrañoso.

El manejo terapéutico sintomático se clasifica en función de la intensidad de dolor de la crisis. Los pacientes con crisis **leves-moderadas** son tratados con analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) por vía oral. Los AINEs utilizados son el ácido acetilsalicílico, el naproxeno sódico, el ibuprofeno, el diclofenaco (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) y el dexketoprofeno trometamol (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). En caso de intolerancia o falta de respuesta a los AINEs, se puede recurrir al uso de triptanes (nivel de evidencia II-III, grado de recomendación B-C).<sup>(14)</sup> A pesar de su uso como fármacos de primera línea, no se deben de utilizar durante más de 14 días al mes debido a sus posibles efectos adversos digestivos, cardiovasculares y/o renales, entre otros.

Por el contrario, los pacientes con crisis **moderadas-graves** utilizan triptanes (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) o derivados ergóticos (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). Los triptanes son

el tratamiento de elección en este tipo de crisis, especialmente en crisis de reciente aparición, (nivel de evidencia III-IV, grado de recomendación C) en comparación con los derivados ergóticos. Sin embargo, estos últimos pueden estar indicados en pacientes con crisis de migraña de baja frecuencia que los utilicen con una adecuada respuesta durante largo tiempo o en crisis de migraña de larga duración e intensidad de dolor elevado (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).<sup>(14)</sup>

Aquellos pacientes con falta de respuesta o con intolerancia o contraindicaciones al sumatriptán subcutáneo, pueden utilizar un AINEs parenteral asociado a metoclopramida por vía intravenosa. Además, se debe evitar el uso de triptanes y derivados ergóticos durante más de 9 días al mes. De forma concomitante, algunos pacientes, con independencia de la intensidad de su crisis, pueden presentar náuseas y vómitos por lo que se puede asociar antieméticos y procinéticos como la domperidona o metoclopramida (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).<sup>(14)</sup>

El tratamiento preventivo está indicado para pacientes con 3 o más crisis de migraña al mes, pacientes con menos de una crisis de migraña a la semana de varios días de duración, crisis de migraña menstrual, pacientes con baja respuesta o intolerancia al tratamiento sintomático y pacientes que toman medicación sintomática durante más de dos días a la semana.

Los betabloqueantes utilizados como fármacos preventivos de la migraña son el propranolol y metoprolol (nivel de evidencia I, grado de recomendación A), así como nadolol y atenolol (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).<sup>(14)</sup> Los neuromoduladores, mayormente conocidos como antiepilépticos, como el ácido valproico y el topiramato (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) son los fármacos de elección en la prevención de la migraña con aura, migraña de alta frecuencia y migraña crónica o, en caso de falta de respuesta, intolerancia o contraindicación a los betabloqueantes.<sup>(14)</sup>

Entre los fármacos antagonistas del calcio, la flunarizina es el único con capacidad preventiva de la migraña (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).<sup>(14)</sup> Por lo que concierne a los antidepresivos, la amitriptilina ha demostrado la mayor acción preventiva de la migraña (nivel de evidencia I,



grado de recomendación A), si bien la venlafaxina también ha demostrado su eficacia (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).<sup>(14)</sup>

Con respecto a los fármacos antihipertensivos, el lisinopril y el candesartán son los que presentan mayor evidencia (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).<sup>(14)</sup>

Las infiltraciones de onabotulinumtoxinA están indicadas para pacientes con migraña crónica (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) que hayan fallado, al menos, a dos fármacos preventivos previos y en pacientes con migraña episódica de alta frecuencia que no toleran o responden adecuadamente a otros fármacos preventivos orales (nivel de evidencia IV, grado de recomendación por el Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GECSEN)).<sup>(14,17)</sup>

Finalmente, se han desarrollado anticuerpos específicos que bloquean el CGRP circulante (galcanezumab, fremanezumab y eptinezumab) o su receptor (erenumab) (CGRP-MAbs). Estos anticuerpos están indicados tanto para pacientes con migraña episódica como con migraña crónica (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).<sup>(14)</sup>

La eficacia, seguridad y tolerabilidad frente a placebo en la reducción de la frecuencia de migraña de los CGRP-MAbs se ha demostrado a través de diferentes estudios pivotaes. Estos estudios, con el objetivo de evaluar la calidad de vida del paciente, emplean variables clínicas que cuantifican los días de cefalea (DCM) y migraña al mes (DMM) y los días de consumo de medicación sintomática. Por otro lado, también se emplean variables cualitativas que evalúan el grado de discapacidad e impacto en la vida diaria medibles a través de la Escala de evaluación de la discapacidad migrañosa (MIDAS), el Examen de Impacto de Dolor de Cabeza (HIT-6) y la Escala Visual Analógica (EVA), respectivamente.

Los estudios realizados con erenumab han logrado una disminución de los días mensuales de migraña en pacientes con migraña episódica en tres ensayos clínicos aleatorizados de fase III (ARISE, STRIVE y LIBERTY)<sup>(18-20)</sup> y uno de fase II en migraña crónica (NCT02066415).<sup>(21)</sup>

En el caso de galcanezumab, la reducción de los DMM en pacientes con migraña episódica se ha demostrado en dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III (EVOLVE-1 y EVOLVE-2),<sup>(22,23)</sup> uno de fase III en la migraña crónica (REGAIN)<sup>(24)</sup> y uno de fase III en migraña refractaria entre dos y cuatro tratamientos fallidos previos (CONQUER).<sup>(25)</sup> Finalmente, fremanezumab ha demostrado una disminución en los DMM en pacientes con migraña episódica en un ensayo clínico aleatorizado de fase III (NCT02629861),<sup>(26)</sup> uno de fase III en la migraña crónica (NCT02621931)<sup>(27)</sup> y uno de fase III en migraña refractaria entre dos y cuatro tratamientos que no hayan respondido previamente (FOCUS).<sup>(28)</sup>

La American Headache Society (AHS) recomienda el uso de estos anticuerpos durante 6-12 meses en pacientes con migraña episódica con ausencia de respuesta tras 6 semanas de tratamiento en dos tratamientos preventivos previos, mientras que en pacientes con migraña crónica se recomienda su uso en pacientes con ausencia de respuesta a dos tratamientos preventivos previos orales o con dos o más infiltraciones de toxina botulínica cada 3 meses.<sup>(29)</sup>

Con el objetivo de optimizar al máximo el tratamiento con CGRP-MAbs, el Ministerio de Sanidad aprobó en su Informe de Posicionamiento Terapéutico los criterios de acceso al tratamiento que debían cumplir los pacientes: presentar 8 o más días de migraña al mes y haber fracasado a tres o más tratamientos previos durante un mínimo de 3 meses, siendo uno de estos tratamientos las infiltraciones de onabotulinumtoxinA en pacientes con migraña crónica<sup>(30-32)</sup>. Asimismo, en dicho informe se establece que debe considerarse la interrupción del tratamiento en aquellos pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico al cabo de 3 meses y en los que respondan se recomienda evaluar regularmente la necesidad de continuar con el tratamiento.<sup>(30-32)</sup>

Desde la comercialización y aprobación de los CGRP-MAbs, diversos autores han puesto de manifiesto que existe un porcentaje de pacientes (15-25%)<sup>(33)</sup> que no responden al tratamiento con un CGRP-MAb. En estas situaciones, y a pesar de no compartir el mecanismo de acción de forma exacta, no existe una recomendación formal sobre el intercambio terapéutico

entre CGRP-MAbs con el objetivo de alcanzar una respuesta terapéutica, ya que, hasta hace poco, no se había realizado estudios en los que se explorara este escenario. Este hecho puede suponer una pérdida innecesaria de opciones terapéuticas en aquellos pacientes que no responden a un primer CGRP-MoAb.

Por este motivo, el objetivo principal de este trabajo consiste en la revisión bibliográfica de la eficacia del intercambio terapéutico entre CGRP-MAbs en la migraña crónica o episódica en pacientes no respondedores a una primera línea de tratamiento con erenumab, galcanezumab o fremanezumab. El objetivo secundario es analizar los datos referentes a seguridad en aquellos pacientes en los que se realiza un intercambio terapéutico de CGRP-MAbs.

### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realiza una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, a través del buscador PubMed, y Scopus.

Para ello, se busca en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) los descriptores necesarios para la búsqueda de la bibliografía tales como “Migraine Disorders”, “Antibodies, Monoclonal”, “Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists”, “Treatment Outcome”, “Calcitonin Gene-Related Peptide”, “Receptors, calcitonin gene related peptide” y “Drug Substitution”. Esta estrategia se adaptó a las características de cada una del resto de bases de datos consultadas.

#### **3.1. Pubmed**

Con la finalidad de centrar el estado actual del tema e identificar preguntas emergentes en la práctica clínica, se lleva a cabo una búsqueda de la población “trastornos migrañosos”, de la intervención “anticuerpos monoclonales” y del resultado “resultados del tratamiento” a partir de la

siguiente ecuación de búsqueda, obteniendo 26 resultados a enero de 2023, de los cuales se ha seleccionado 1:

- (“Migraine Disorders”[MeSH Terms] AND “antibodies, monoclonal”[MeSH Terms] AND “Treatment Outcome”[MeSH Terms]) AND ((y\_1[Filter]) AND (observationalstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])) AND (humans[Filter]))”.

A continuación, se plantea la siguiente ecuación de búsqueda en la que los resultados obtenidos son 0 a enero de 2023. Este resultado permite deducir que, a pesar de que hay publicaciones referidas por expertos sobre el intercambio terapéutico, esta ecuación no contesta que el intercambio terapéutico se haya realizado en la vida real.

- (“Migraine Disorders”[MeSH Terms] AND “antibodies, monoclonal”[MeSH Terms] AND “Drug Substitution”[MeSH Terms]) AND (humans[Filter])

Por último, se realizan las dos siguientes ecuaciones de búsqueda de forma ampliada con el objetivo de recuperar la mayor bibliografía posible sobre el tema:

- (“Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists”[MeSH Terms] OR “Calcitonin Gene-Related Peptide”[MeSH Terms] OR “antibodies, monoclonal”[MeSH Terms]) AND “antibodies, monoclonal/therapeutic use”[MeSH Terms] AND “Migraine Disorders”[MeSH Terms]” donde se han obtenido 487 resultados a enero de 2023, de los cuales se han seleccionado 2.
- (“Drug Substitution”[MeSH Terms] OR “receptors, calcitonin gene related peptide”[MeSH Terms] OR “Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists”[MeSH Terms]) AND “migraine disorders/drug therapy”[MeSH Major Topic]” donde se han obtenido 452 resultados a enero de 2023, de los cuales se han seleccionado 2.

### 3.2. Scopus

En Scopus se ha utilizado la siguiente ecuación de búsqueda: “( TITLE-ABS-KEY ( "Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Calcitonin Gene-Related Peptide" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Receptors, Calcitonin Gene-Related Peptide" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "Antibodies, Monoclonal" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "Migraine Disorders" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2022 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2021 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2020 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2019 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2018 ) )” donde se ha obtenido 453 resultados a enero de 2023, de los cuales se ha seleccionado 1.

Como consecuencia de que el tema a tratar es de reciente investigación y la información es limitada, se analizan los *abstract* de los congresos más relevantes del campo de cefaleas realizados entre el año 2021 y 2022 con el objetivo de incorporar al presente trabajo los futuros avances del intercambio terapéutico.

- De la “LXXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología” (SEN) de 2022 se seleccionan un total de 3 artículos.
- Del “Simposio Internacional de la Fundación de la Migraña” o “Migraine Trust International Symposium” (MTIS) de 2022 se selecciona 1 artículo.
- Del “Congreso Internacional de Cefaleas” o “The International Headache Congress” (IHS) de 2021 se seleccionan 2 artículos.

### 3.3. Criterios de inclusión

- Artículos publicados a partir del año 2018.
- Artículos realizados en humanos.
- Artículos redactados en inglés y/o español.
- Artículos que hicieran alusión al intercambio entre anticuerpos monoclonales.

### 3.3. Criterios de exclusión

- Artículos que hicieran alusión al intercambio entre otro tipo de tratamiento preventivo que no sean anticuerpos monoclonales.
- Artículos sin acceso gratuito (free full text) o mediante el acceso personalizado de la UMH o tutor/cotutor.

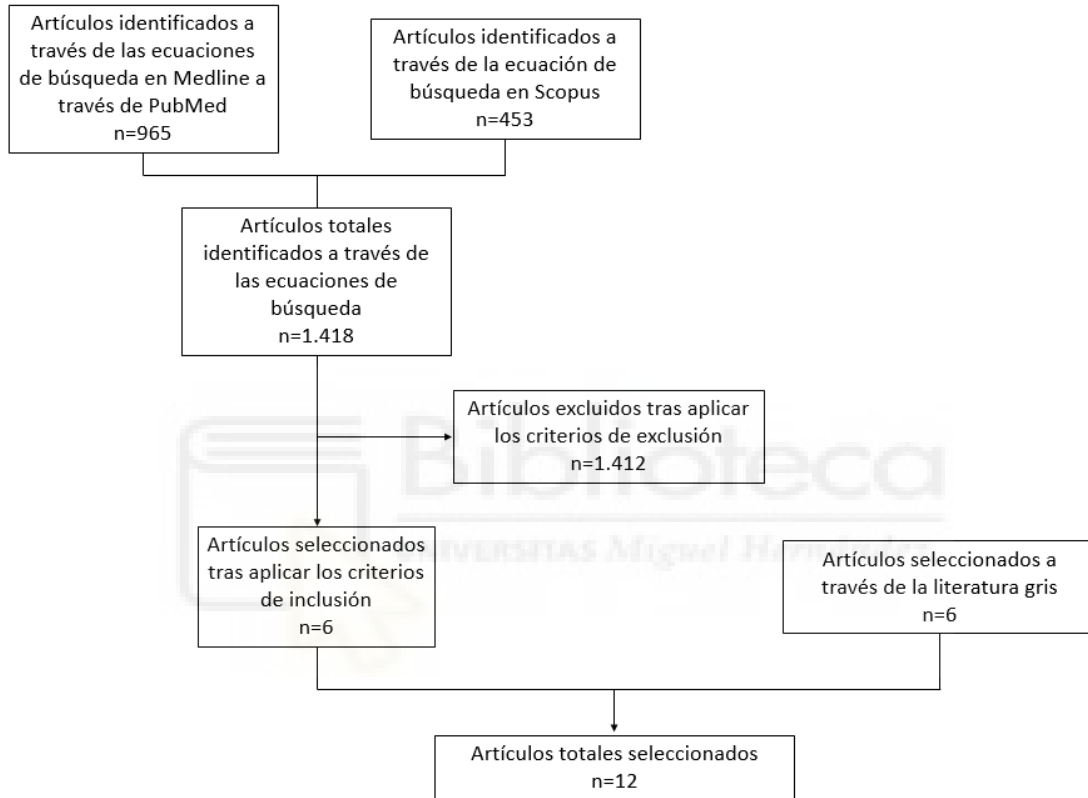


Figura 2. Diagrama de flujo y selección de artículos. Fuente: elaboración propia.

## 4. RESULTADOS

	PMID 31872439 <sup>(34)</sup>	PMID 34246579 <sup>(35)</sup>	PMID 34644203 <sup>(33)</sup>	PMID 34510038 <sup>(36)</sup>	PMID 34521726 <sup>(37)</sup>	PMID 35866533 <sup>(38)</sup>
<b>Tipo de artículo</b>	Serie de casos	Serie de casos	Cohorte retrospectiva	Serie de casos	Serie de casos	Serie de casos
<b>Número de</b>	3	7	25	15	7	14

<b>pacientes</b>						
<b>Sexo (Mujer:Hombre)</b>	3:0	6:1	17:8	11:4	5:2	7:7
<b>Edad (media ± desviación estándar)</b>	35,66 ± 7,76 años	43 ± 13,38 años	46,5 ± 10,1 años	51,07 ± 10,82 años	44,64 ± 14,09 años	46,5 años (mediana)
<b>Tipo de migraña</b>	n=2 crónica (66,66%) n=1 episódica (33,33%)	n=7 crónica (100%) n=0 episódica (0%)	n=22 crónica (88%) n=3 episódica (12%)	n=11 crónica (73,33%) n=4 episódica (26,66%)	n=7 crónica (100%) n=0 episódica (0%)	n=13 crónica (92,85%) n=1 episódica (7,15%)
<b>Primer anticuerpo</b>	Erenumab	Erenumab n=3 (42,85%) Galcanezumab n=2 (28,57%) Fremanezumab n=2 (28,57%)	Erenumab	Erenumab	Galcanezumab n=6 (85,71%) Erenumab n=1 (14,29%)	Erenumab n=10 (71,42%) Galcanezumab n=4 (28,58%)
<b>Segundo anticuerpo</b>	Galcanezumab	Galcanezumab n=5 (71,43%) Erenumab n=2 (28,57%)	Galcanezumab n= 12 (48%) Fremanezumab n=13 (52%)	Galcanezumab	Erenumab n=4 (57,14%) Fremanezumab n=2 (28,57%) Galcanezumab n=1 (14,28%)	Galcanezumab n=9 (64,28%) Erenumab n=4 (28,57%) Fremanezumab n=1 (7,14%)
<b>Tiempo de estudio</b>	1. Período de tratamiento I con primer anticuerpo: 6 meses en dos pacientes y 3 meses en un paciente 2. Período de tratamiento II con segundo anticuerpo: 3 meses	Período de tratamiento con primer anticuerpo: no detallado Período de tratamiento con el segundo anticuerpo monoclonal: 3 meses	1. Período de observación I tratamiento con primer anticuerpo: 3 meses 2. Período de observación II tratamiento con segundo anticuerpo: 3 meses	1. Período de tratamiento I con primer anticuerpo: 12 semanas 2. Período de tratamiento II con segundo anticuerpo: 12 semanas	1. Período de tratamiento I con primer anticuerpo, 6,85 ± 2,47 meses 2. Período de tratamiento II con segundo anticuerpo, 6,42 ± 3,73 meses	1. Período de tratamiento I con primer anticuerpo: 3 meses 2. Período de tratamiento II con segundo anticuerpo: 3 meses 3. Período de observación tras segundo anticuerpo: hasta 12 meses
<b>Período de lavado</b>	No	No	Sí	No	No	No
<b>Criterio de evaluación primario</b>	Reducción DCM	Reducción DCM y DMM	Reducción 30% y 50% DCM	Reducción 30% DMM Reducción 50% DMM	Reducción 50% DMM	Reducción 50% DCM y DMM
<b>Criterio de evaluación secundario</b>	-	-	Reducción días de medicación sintomática	Reducción días de medicación sintomática	Reducción de la intensidad de dolor	Reducción EVA, MIDAS y HIT-6

<b>Criterio de evaluación primario tras primer anticuerpo</b>	-	-27,36% DCM -35,01% DMM	-1,89% DCM	-15,59% DMM	2 pacientes (28,57%) reducción 50% DMM e intensidad de dolor hasta 3 meses	-16,66% DCM -14,45% DMM
<b>Criterio de evaluación secundario tras primer anticuerpo</b>	-	-	-15,3%	-10,4%	2 pacientes (28,57%) reducción intensidad de dolor hasta 3 meses	-1,17% EVA -17,73% MIDAS -0,72 HIT-6
<b>Criterio de evaluación primario tras segundo anticuerpo</b>	Ausencia de valores basales no puede objetivarse una reducción	-33,50% DCM -48,6% DMM	-15,64% DCM [n=8 30% reducción DCM (32%)] [n= 3/8 50% reducción DCM (12%)]	-28,96% DMM [n=8 30% reducción DMM (53,33%)] [n=4/8 50% reducción DMM (50%)]	3 pacientes (42,86%) reducción 50% DMM hasta 3 meses 1 paciente (14,29%) reducción 50% DMM hasta 6 meses	-37,35% DCM -14% DMM
		p N/A*	p<0,05	p N/A*	p N/A*	p N/A*
<b>Criterio de evaluación secundario tras segundo anticuerpo</b>	-	.	-15,29%	-32,87%	2 pacientes (28,57%) reducción intensidad de dolor hasta 3 meses 1 paciente (14,29%) reducción intensidad de dolor hasta 6 meses	-7,29% EVA -3,68% MIDAS -4,13% HIT-6
			p>0,05	p N/A*	p N/A*	p N/A*

Figura 3. Tabla descriptiva de los estudios incluidos. Fuente: elaboración propia. \*N/A: no aplicable, información no disponible en el artículo.



#### **4.1. PMID 31872439<sup>(34)</sup>**

El artículo es un estudio de serie de casos que presenta 3 pacientes mujeres con una media ( $\pm$  desviación estándar (DE)) de edad de  $22 \pm 3$  años y evolución de migraña de  $35,66 \pm 7,76$  años, de las cuales 2 (67%) presentan migraña crónica y 1 (37%) migraña episódica.

Todas ellas habían sido tratadas con tratamientos preventivos previos con una media ( $\pm$  DE) de  $5,33 \pm 1,15$  fármacos, de los cuales ninguna había tenido efecto terapéutico, incluyendo amitriptilina y topiramato. Por este motivo, se prescribió erenumab 70 mg durante un primer período de tratamiento de 3 meses, aunque se incrementó la dosis a 140 mg en dos pacientes durante 3 meses más.

El estudio establece como criterio de evaluación primario la reducción de DCM, el cual no se alcanzó tras presentar una media ( $\pm$  DE) de  $16,67 \pm 5,77$  DCM después del primer anticuerpo. En consecuencia, se realizó un intercambio de anticuerpo a galcanezumab 120 mg (con dosis de inducción de 240 mg) como segundo anticuerpo monoclonal durante 3 meses en todas las pacientes.

Tras 3 meses en tratamiento con galcanezumab, las pacientes redujeron a  $4 \pm 3$  sus DCM, los cuales fueron menos intensos y respondieron mejor a la medicación sintomática.

#### **4.2. PMID 34246579<sup>(35)</sup>**

El presente artículo expone un análisis de una serie de casos conformada por 7 pacientes (6 mujeres y 1 hombre) diagnosticados con migraña crónica, cuya edad promedio ( $\pm$  DE) fue de  $43 \pm 13,38$  años.

Los pacientes habían padecido migrañas durante un período medio ( $\pm$  DE) de  $19,29 \pm 12,18$  años y habían probado sin éxito una media ( $\pm$  DE) de  $9,57 \pm 3,60$  tratamientos preventivos previamente. En consecuencia, se prescribió como primer monoclonal erenumab a 3 pacientes (43%), mientras que a uno se le administró galcanezumab y a otro fremanezumab (28,5%).

El estudio tiene como objetivo y establece como criterio de evaluación primario la determinación de los DCM y DMM.

Inicialmente, los pacientes presentaron una media ( $\pm$  DE) de  $27,71 \pm 4,27$  DCM y  $11,42 \pm 2,22$  DMM basales y, tras un período de tratamiento de 3 meses con el primer anticuerpo, se obtuvo una reducción de 27,36% de DCM ( $20,14 \pm 11,29$  días) y una reducción de 35,01% de DMM ( $7,42 \pm 4,23$  días).

La razón para el intercambio de anticuerpo monoclonal fue de ineffectividad en 3 pacientes, efectos adversos en 2 pacientes y por decisión del área de farmacia hospitalaria en 2 pacientes. En consecuencia, todos los pacientes que recibieron erenumab y fremanezumab como primer anticuerpo monoclonal cambiaron a galcanezumab (71%) como segundo anticuerpo monoclonal, mientras que los pacientes que recibieron galcanezumab cambiaron a erenumab (29%).

Finalmente, tras un período de tratamiento de 3 meses con el segundo anticuerpo monoclonal, se obtuvo una reducción de 33,50% de DCM ( $18,42 \pm 9,69$  días) y una reducción de 48,5% de DMM ( $5,83 \pm 0,98$  días) en los 7 pacientes estudiados, con respecto a sus datos basales.

#### **4.3. PMID 34644203<sup>(33)</sup>**

El siguiente artículo expone un estudio de cohortes retrospectivo conformado por 25 pacientes (17 mujeres y 8 hombres) con una media ( $\pm$  DE) de edad de  $46,5 \pm 10,1$  años, de los cuales 22 (88%) presentan migraña crónica y 3 (12%) migraña episódica. Además, 16 pacientes (64%) presentan cefalea no diaria, mientras que 9 pacientes (36%) presentan cefalea diaria. Los pacientes presentan una media ( $\pm$  DE) de duración de migraña de  $25,7 \pm 10,3$  años y, como tratamientos preventivos previos fallidos, más del 95% de los pacientes han recibido toxina botulínica, topiramato y amitriptilina.

El estudio presenta dos períodos de tratamiento observacionales de 16 semanas, separados por un período no observacional sin tratamiento (período de lavado). Cada período está formado por una fase sin tratamiento de 4

semanas y una fase con tratamiento de 3 meses donde se administran 3 ciclos de inyección mensual de tratamiento.

Durante el primer período de tratamiento todos los pacientes recibieron erenumab como primer monoclonal, mientras que durante el segundo período de tratamiento 12 pacientes (48%) recibieron galcanezumab y 13 pacientes (52%) fremanezumab.

El estudio establece como mejora significativa una reducción  $\geq 30\%$  y  $\geq 50\%$  de DCM y define como criterio de evaluación secundario la reducción de los días de medicación sintomática.

Previamente a la utilización del primer monoclonal, se obtienen como datos basales  $21,1 \pm 6,7$  DCM y  $8,5 \pm 3,0$  días de medicación sintomática. Durante el primer período de tratamiento se registró una reducción de DCM de  $1,89\%$  (IC95%; -1,6 a 0,9) y de  $15,3\%$  los días de medicación sintomática (IC95%; -3 a 0,3). No se registraron cambios estadísticamente significativos de DCM y días de medicación sintomática en comparación con los datos basales (DCM,  $p = 0,637$  y días de medicación sintomática,  $p = 796$ ).

En comparación, tras el segundo anticuerpo, se reduce un  $15,64\%$  los DCM ( $17,8 \pm 9,1$ , IC95%; -5 a -1,2,  $p=0,001$ ) y un  $15,29\%$  los días de medicación sintomática (IC95%; -4,3 a 0,4,  $p=0,367$ ).

En resumen, 8 pacientes (32%) mostraron una reducción  $\geq 30\%$  de los DCM, de los cuales en 3 pacientes (12%) la reducción fue  $\geq 50\%$  en comparación a los datos basales del segundo período de tratamiento. En cambio, no hubo un cambio estadísticamente significativo en los días de uso de medicación aguda en el segundo período de tratamiento. Hay que recalcar que todos los respondedores al tratamiento pertenecían al grupo de pacientes sin cefalea diaria.

#### **4.4. PMID 34510038<sup>(36)</sup>**

En este estudio de serie de casos se examinaron 30 pacientes, de los cuales 15 (11 mujeres y 4 hombres) decidieron someterse a un intercambio monoclonal debido a la ineficacia del tratamiento terapéutico previo. La edad

media ( $\pm$  DE) de los pacientes es de  $51,07 \pm 10,82$  años, y, entre ellos, 11 (73%) tienen migraña crónica y 4 (27%) tienen migraña episódica.

Los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio incluyen: sufrir  $\geq 8$  días de migraña al mes y haber fallado a  $\geq 3$  tratamientos preventivos previos durante 3 meses (criterios del Informe de Posicionamiento Terapéutico). Cabe resaltar que el grupo de pacientes que tuvieron intercambio entre anticuerpos presentaba casos de migraña refractaria y  $\geq 8$  tratamientos preventivos fallidos previos.

Cada paciente recibió 3 dosis de erenumab 70 mg como primer anticuerpo en las semanas 0, 4 y 8 con la posibilidad de incrementar la dosis a 140 mg si el efecto terapéutico era insatisfactorio a la semana 4. En caso de baja o nula eficacia en la semana 12, se prescribió galcanezumab como segundo anticuerpo.

Los criterios de evaluación del estudio son la reducción del 30% y 50% de DMM como criterios primarios y la reducción de los días de medicación sintomática como criterio secundario. Además, se considera baja o nula eficacia al tratamiento si la reducción de los DMM no era  $\geq 30\%$ .

El porcentaje de reducción de los pacientes tras 12 semanas de tratamiento con erenumab fue de 15,59% DMM ( $21,73 \pm 7$ ) y 10,4% días de uso de medicación sintomática ( $17,8 \pm 10,51$ ). Por otro lado, al cambiar el tratamiento a galcanezumab durante 12 semanas, se observó una reducción de DMM de 28,96% ( $17 \pm$ ) y de 32,87% ( $13,33 \pm 10,42$ ) los días de uso de medicación sintomática.

En resumen, 8 de 15 pacientes (53,33%) lograron una reducción  $\geq 30\%$  de DMM tras el intercambio, de los cuales 4 (50%) lograron una reducción  $\geq 50\%$ .

#### **4.5. PMID 34521726<sup>(37)</sup>**

En el marco de esta serie de casos se analizaron un total de 7 casos de pacientes, de los cuales 6 eran mujeres y 1 era hombre. Todos ellos padecían de migraña crónica y tenían una edad media ( $\pm$  DE) de  $43 \pm 13,38$  años.

La media ( $\pm$  DE) de los tratamientos preventivos fallidos previos que presentan los pacientes es de  $5,86 \pm 1,95$ , entre las que se incluye las infiltraciones de toxina botulínica, de las cuales todos los pacientes recibieron, al menos, 4 dosis de 195 UI cada 3 meses antes del tratamiento con anticuerpos monoclonales.

Por este motivo, se estableció como primer período de tratamiento galcanezumab 120 mg (con dosis de inducción de 240 mg) en 6 pacientes (86%) y erenumab 70 mg en 1 paciente (14%) como primer anticuerpo con una duración ( $\pm$  DE) de  $6,86 \pm 2,48$  meses de media.

El estudio establece como criterio de evaluación primario la reducción  $\geq 50\%$  de DMM y como criterio de evaluación secundario la reducción de la intensidad de dolor.

Tras ineficacia terapéutica con el primer anticuerpo, se prescribió erenumab 70 mg a 4 pacientes (57%) y fremanezumab 225 mg a 2 pacientes (29%) que habían sido tratados con galcanezumab como primer anticuerpo, mientras que el paciente que recibió erenumab como primer anticuerpo recibió galcanezumab 120 mg (con dosis de inducción de 240 mg) (14%) como segundo anticuerpo monoclonal. Este segundo período de tratamiento se estableció por una duración ( $\pm$  DE) de  $6,43 \pm 3,74$  meses de media.

Los DMM basales fueron  $\geq 8$  en todos los pacientes ( $n=7$ ). El objetivo del estudio tras 3 meses con el primer anticuerpo monoclonal se alcanzó en 2 pacientes, pero se perdió la respuesta a los 3 meses del tratamiento en todos los pacientes.

Finalmente, tras el tratamiento con el segundo anticuerpo monoclonal, 2 pacientes alcanzan una reducción  $\geq 50\%$  en DMM y una reducción de la intensidad de dolor durante los 3 primeros meses de tratamiento, que se mantuvo hasta 6 meses en uno de los pacientes. Además, otro paciente mostró una reducción  $\geq 50\%$  en DMM durante 3 meses de tratamiento, sin reducción en la intensidad de dolor, que, tras ese tiempo, se perdió la respuesta. En cambio, el resto de los pacientes ( $n=4$ ) no alcanzaron reducción en los DMM o intensidad de dolor.

#### 4.6. PMID 35866533<sup>(38)</sup>

El siguiente artículo expone los casos de 14 pacientes (7 mujeres y 7 hombres) que presentan una mediana de edad de 46,5 años, entre los cuales 13 (93%) estaban diagnosticados con migraña crónica y 1 (7%) con migraña episódica.

Los pacientes presentan un tiempo de evolución de migraña de 27,5 años y el número de tratamientos preventivos previos fallidos es de 5,3 de media, de los cuales todos los pacientes recibieron tratamiento con toxina botulínica.

Durante un primer período de tratamiento de 3 meses, se prescribió erenumab como primer anticuerpo monoclonal a 10 pacientes (71%) y galcanezumab a 4 pacientes (29%). Tras ineficacia terapéutica al primer anticuerpo y durante un período de 3 meses, se prescribió erenumab como segundo anticuerpo a los pacientes con galcanezumab como primer anticuerpo (29%), mientras que, de los 10 pacientes que han recibido erenumab, a 9 pacientes (64%) se les prescribe galcanezumab y a 1 (7%) paciente fremanezumab. Finalmente, se establece un período de observación tras el segundo anticuerpo de 12 meses.

Los pacientes presentan una media ( $\pm$  DE) de  $24,43 \pm 6,85$  DCM y  $15,86 \pm 6,80$  DMM basales que, tras el primer anticuerpo, se redujo un 16,66% los DCM ( $20,36 \pm 8,60$ ) y un 14,45% los DMM ( $13,57 \pm 7,22$ ). Mientras que las escalas presentan valores basales de  $8,5 \pm 1,32$  EVA,  $74,74 \pm 72,78$  MIDAS y  $69,5 \pm 6,45$  HIT-6 con una reducción tras el primer anticuerpo de 1,17% ( $8,6 \pm 0,97$ ), 17,73% ( $61,5 \pm 45,57$ ) y 0,72% ( $70 \pm 7,56$ ), respectivamente.

En el segundo período de tratamiento, los DCM se redujeron un 37,35% ( $15,29 \pm 9,09$ ) y los DMM un 14% ( $13,64 \pm 8,47$  DMM). Por otro lado, se redujo un 7,29% ( $7,88 \pm 1,64$ ) la escala EVA, un 3,68% ( $72 \pm 46,20$ ) la escala MIDAS y un 4,13% ( $66,63 \pm 6,28$ ) la escala HIT-6.

En resumen, 9 pacientes (64,2%) que no respondieron al primer anticuerpo monoclonal respondieron inicialmente, al menos parcialmente, al cambio al segundo anticuerpo. A largo plazo, 1 de 3 pacientes con respuesta clínicamente significativa la mantuvo, y 2 de 3 con respuesta parcial la

mantuvieron. En cambio, 5 de los 6 pacientes que no tuvieron ninguna respuesta inicial al primer anticuerpo monoclonal (83,3%) tampoco respondieron a largo plazo al segundo.

	Abstract SEN 17644 <sup>(39)</sup>	Abstract SEN 17679 <sup>(40)</sup>	Abstract SEN 17252 <sup>(41)</sup>	Abstract MTIS22-IN-001 <sup>(42)</sup>	Abstract P0105 (IHS y EHF) <sup>(43)</sup>	Abstract P0291 (IHS y EHF) <sup>(44)</sup>
<b>Tipo de artículo</b>	Cohorte prospectivo	Serie de casos	Cohorte retrospectivo	Cohorte prospectivo	Serie de casos	Serie de casos
<b>Número de centros</b>	Multicéntrico	Unicéntrico	Unicéntrico	Multicéntrico	Unicéntrico	Unicéntrico
<b>Número de pacientes</b>	90	21	18	574	52	19
<b>Sexo (Mujer:Hombre)</b>	75:15	17:4	N/E*	513:61	N/E	17:2
<b>Edad (media ± desviación estándar)</b>	45,89 ± 10,97 años	N/E	N/E	45,7 ± 12,2 años	N/E	47,7 años
<b>Tipo de migraña</b>	n=72 crónica (80%) n=18 episódica (20%)	n=18 crónica (85,7%) n=3 episódica (14,3%)	n=18 crónica (100%)	n=239 crónica (41,6%) n=335 episódica (58,4%)	N/E	n=19 crónica (100%)
<b>Primer anticuerpo</b>	Erenumab n=59 (65,6%) Galcanezumab n=29 (32,3%) Fremanezumab n=2 (2,2%)	N/E	N/E	Erenumab y Galcanezumab n= 67	N/E	Erenumab n=15 (78,95%) Galcanezumab n=4 (21,05%)
<b>Segundo anticuerpo</b>	Erenumab n=20 (22,2%) Galcanezumab n=38 (42,2%) Fremanezumab n=21 (23,3%)	N/E	N/E	Fremanezumab n=574 (100%)	N/E	Erenumab n=4 (21,05%) Galcanezumab n=5 (26,32%) Fremanezumab n=10 (52,63%)
<b>Criterio de evaluación primario</b>	Reducción ≥30% DCM	Reducción ≥30% DCM y DMM	Reducción DCM y DMM	Reducción ≥50% DMM	Reducción DCM y DMM	Reducción ≥50% DMM
<b>Criterio de evaluación secundario</b>	Reducción EVA	-	Reducción días de medicación aguda y HIT-6	-	Reducción de MIDAS, HIT-6 y días de medicación aguda	-

<b>Criterio de evaluación primario tras segundo anticuerpo</b>	68 pacientes (68%) reducción $\geq 30\%$ DCM 5 pacientes (6%) reducción 30-50% DCM 11 pacientes (13,1%) reducción $>50\%$ DCM	11 pacientes (52,17%) reducción $\geq 30\%$ DCM y DMM	2 pacientes (10%) reducción DMM y HIT-6	18/57 pacientes (31,6%) reducción $\geq 50\%$ DMM	19 pacientes (36%) reducción $\geq 25\%$ DMM 2 pacientes (3,84%) reducción $\geq 75\%$ DMM	6 pacientes (33,3%) reducción $\geq 50\%$ DMM
--	---	---	---	---	---	---

Figura 4. Tabla descriptiva de los abstract incluidos. Fuente: elaboración propia. \*N/E: no se especifica.

#### 4.7. Abstract SEN 17644<sup>(39)</sup>

El abstract presenta un estudio multicéntrico de cohorte prospectivo que incluye a 90 pacientes (75 mujeres y 15 hombres) con una media ( $\pm$  DE) de edad de  $45,89 \pm 10,97$  años, de los cuales 72 (80%) presentan migraña crónica y 18 (20%) migraña episódica.

Transcurrido un tiempo de evolución de migraña ( $\pm$  DE) de  $29,2 \pm 12,4$  años, se prescribió, con una media ( $\pm$  DE) de  $10,37 \pm 4,9$  meses, como primer anticuerpo monoclonal erenumab a 59 pacientes (66%), galcanezumab a 29 pacientes (32%) y fremanezumab a 2 pacientes (2%).

Tras la ineficacia terapéutica del primer monoclonal en 50 pacientes (56%) e intolerancia debido a efectos adversos en 40 pacientes (44%), los intercambios más frecuentes fueron de erenumab a galcanezumab en 38 pacientes y de erenumab a fremanezumab en 21, mientras que de galcanezumab a erenumab en 20 pacientes, siendo un total de 79 pacientes los que se intercambian a un segundo anticuerpo monoclonal y se les realiza seguimiento. No se especifica el resultado de los 11 pacientes restantes que comenzaron el estudio.

El estudio establece como mejora significativa una reducción  $\geq 30\%$  de DCM como criterio de evaluación primario y una reducción en la escala EVA.

Pasados 3 meses de tratamiento con el segundo anticuerpo monoclonal, 68 pacientes (81%) redujeron  $\geq 30\%$  los DCM, 5 pacientes (6%) redujeron entre



un 30-50% los DCM y 11 pacientes (13,1%) tuvieron una reducción >50% en los DCM.

#### **4.8. Abstract SEN 17679<sup>(40)</sup>**

Se expone un estudio de serie de casos formado por 21 pacientes (17 mujeres y 4 hombres), de los cuales 18 presentan migraña crónica y 3 migraña episódica y que realizaron un cambio de anticuerpo monoclonal por ineficacia terapéutica entre noviembre de 2019 y marzo de 2022.

El estudio establece como criterio de evaluación primario una reducción  $\geq 30\%$  los DCM y DMM.

Finalizado el tratamiento con el primer anticuerpo, los pacientes sufren una media de 27 DCM y 10 DMM, mientras que, al realizar el intercambio terapéutico se registran 20 DCM y 11 DMM en los 21 pacientes, de los cuales 11 (52,17%) obtuvieron una reducción  $\geq 30\%$  en los DCM y DMM.

#### **4.9. Abstract SEN 17252<sup>(41)</sup>**

El resumen expone un análisis retrospectivo de cohorte, en el cual se incluyeron 18 pacientes que presentaban migraña crónica.

Pasado un tratamiento con anticuerpo monoclonal de 6 meses con una media de 15 DMM, 18 DCM, 16 días de uso de medicación sintomática y valores de la escala HIT-6 de 67, el 55% (n=10) de los pacientes realizan un intercambio de anticuerpo por ineficacia el 55%, mientras que el 45% (n=8) lo realizan debido a efectos adversos.

Los pacientes que realizaron el intercambio por ineficacia tuvieron una media de 18 DMM, 22 DCM, 18 días de medicación sintomática y una puntuación HIT-6 de 69, en cambio, los pacientes con efectos adversos tuvieron una media de 12 DMM, 14 DCM, 15 días de medicación sintomática y 65 HIT-6. Las diferencias entre los dos grupos no fueron estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ).

El estudio establece como criterio de evaluación primario una reducción de DCM y DMM y como criterio de evaluación secundario una reducción de los días de medicación aguda y de la escala HIT-6.

En resumen, el 60% de los pacientes tuvieron una respuesta parcial al segundo monoclonal, mientras que el resto realizaron un intercambio con un tercer anticuerpo. Los pacientes que accedieron al tercer anticuerpo tuvieron 16 DMM, 23 DCM, 16 días de medicación sintomática y 70 en la escala HIT-6. En este último grupo, 2 pacientes (10%) tuvieron una reducción de DMM y HIT-6.

#### **4.10. Abstract MTIS22-IN-001<sup>(42)</sup>**

Se expone un estudio multicéntrico cohorte prospectivo que incluye a 574 pacientes (513 mujeres y 61 hombres) con una media ( $\pm$  DE) de edad de  $45,7 \pm 12,2$  años, de los cuales 239 (42%) presentan migraña crónica y 335 (58%) migraña episódica.

El estudio tiene como objetivo una reducción a los 6 meses tras el intercambio de erenumab o galcanezumab por fremanezumab en todos los pacientes.

De los 574 pacientes incluidos en el estudio, solo 308 pacientes (54%) completaron el tratamiento con fremanezumab a los 6 meses, de los cuales 241 (78%) no estuvieron en tratamiento con el primer monoclonal, mientras que 67 pacientes (22%) sí estuvieron en tratamiento con el primer anticuerpo. Además, la razón de intercambio de anticuerpo en 57 pacientes (85,1%) fue debido a una ineficacia terapéutica al primer monoclonal.

Se alcanzó una reducción significativa en 150 pacientes (48,7%) mientras que, de los 57 pacientes con ineficacia terapéutica, 18 (31,6%) lograron una reducción  $\geq 50\%$  de DMM.

#### **4.11. Abstract P0105 (IHS y EHF)<sup>(43)</sup>**

El siguiente estudio analiza 52 casos de pacientes que realizaron un intercambio terapéutico con otro anticuerpo monoclonal, de los cuales 37

pacientes lo realizaron a los 3 meses, 8 pacientes a los 6 meses y 7 pacientes a los 9 meses.

El estudio tiene como criterio de evaluación primario la reducción de DCM y DMM y de MIDAS, HIT-6 y días de uso de medicación sintomática como criterio de evaluación secundario.

Los pacientes presentan, tras el primer anticuerpo, una media de 24,2 DCM, 22 DMM, 98,7 puntos en la escala MIDAS y 20 días de uso de medicación aguda. Después de 3 meses tras el intercambio de monoclonal, 24 pacientes (46,15%) deciden seguir con el tratamiento por lo que redujeron sus DMM a 16,6 días, a 14,6 días el uso de medicación sintomática y sus valores en los escalas se redujeron a 83,4 en la escala de MIDAS y 4,33 puntos la HIT-6.

En resumen, 19 pacientes (36%) alcanzaron una reducción  $\geq 25\%$  los DMM y 2 pacientes (3,84%) lograron una reducción  $\geq 75\%$  los DMM.

#### **4.12. Abstract P0291 (IHS y EHF)<sup>(44)</sup>**

El abstract expone un estudio de serie de casos que incluye a 19 pacientes (17 mujeres y 2 hombres) con migraña crónica y una media de edad de 47,7 años.

Se prescribe como primer anticuerpo monoclonal erenumab a 15 pacientes (79%) y galcanezumab a 4 pacientes (21%), de los cuales, tras ineficacia terapéutica, 5 pacientes (26%) con erenumab intercambian a galcanezumab y 10 pacientes (53%) a fremanezumab, mientras que los 4 pacientes (21%) que recibieron galcanezumab intercambian a erenumab. Además, 2 pacientes en el último momento intercambian de galcanezumab a fremanezumab.

Finalmente, 6 pacientes (33,3%) lograron una reducción  $\geq 50\%$  los DMM.

## 5. DISCUSIÓN

El análisis de los datos experimentales de los estudios empleados como fuente de esta revisión permite concluir que algunos pacientes con ineficacia terapéutica a un primer tratamiento con CGRP-MAb podrían beneficiarse del intercambio terapéutico a un segundo CGRP-MAb, aunque la evidencia científica que respalda esta afirmación debe interpretarse con cautela. Esta afirmación se sustenta en: 1) El tratamiento con un segundo CGRP-MAb tras ineficacia terapéutica a uno previo ha demostrado reducciones en las puntuaciones de las escalas MIDAS y HIT-6. 2) Se ha observado que este tratamiento reduce la intensidad de dolor experimentado por los pacientes, medida a través de la escala EVA. 3) Los DCM, DMM y días de uso de medicación sintomática también se han visto reducidos tras el intercambio de CGRP-MAbs. 4) Los anticuerpos monoclonales utilizados tras el intercambio no muestran un aumento en la incidencia de efectos adversos en comparación con el primer anticuerpo. 5) El diseño de algunos estudios se ve afectado por diversas limitaciones, como la ausencia de medidas de dispersión adecuadas, falta de transparencia de ciertos datos, intercambio entre anticuerpos con el mismo mecanismo de acción, así como la inexistencia de un período de lavado entre anticuerpos y un nivel bajo de evidencia científica debido a un número de estudios y tamaño muestral limitado.

La migraña tiene una prevalencia del 14% de la población a nivel mundial, dentro de la cual no está establecido qué porcentaje de pacientes presenta migraña crónica (> de 15 días al mes) y migraña episódica (< 15 días al mes), siendo más infrecuente la migraña crónica. A pesar de la eficacia demostrada en estudios en vida real, se estima que entre un 15% y un 25% de los pacientes no responden al tratamiento con CGRP-mAbs.<sup>(33)</sup>

Como se ha mencionado con anterioridad, los pacientes que sufren de migraña experimentan un deterioro en su calidad de vida personal, laboral, profesional y económica que puede ser medida a través de escalas como MIDAS y HIT-6. El tratamiento con un segundo anticuerpo monoclonal, tras realizar un intercambio terapéutico con un CGRP-mAbs previo, ha demostrado mejorar la calidad de vida de las personas que sufren migraña obteniéndose

una reducción del 3,68% en la puntuación de MIDAS y del 4,13% en la puntuación de HIT-6.<sup>(38)</sup> Además de afectar la calidad de vida, la migraña también se caracteriza por un elevado nivel de dolor, lo que justifica la necesidad de evaluar si el uso de estos fármacos puede también reducir la intensidad de dolor experimentado. Para este propósito, se emplea la escala EVA como método de cuantificación del dolor agudo y subsiguiente evaluación y seguimiento de los pacientes. Los resultados obtenidos en algunos estudios revelaron una reducción del 7,29%<sup>(38)</sup> en la puntuación de dolor, lo que indica un potencial impacto positivo del intercambio terapéutico de CGRP-MAbs.

En cuanto a la reducción de las variables clínicas, se evidenció una disminución en los DCM con una reducción que osciló entre un 15,64%<sup>(33)</sup> y un 37,35%<sup>(38)</sup>, así como en los DMM en un rango entre un 14%<sup>(38)</sup> y un 48,6%<sup>(35)</sup>. Además, se observó una disminución en los días de medicación sintomática, con una reducción aproximada entre 15,29%<sup>(33)</sup> y 32,87%<sup>(36)</sup>. La reducción de los DMM presenta una perspectiva alentadora para mejorar la funcionalidad de los pacientes, sobre todo en aquellos con una mayor incapacidad, como son los pacientes con migraña crónica ( $\geq 15$  DMM) y migraña episódica de alta frecuencia (8-14 DMM). Este hecho tiene como consecuencia directa la disminución de los días de uso de medicación sintomática, así como la disminución del número de ingresos hospitalarios, lo que significa un menor gasto farmacéutico y sanitario, al igual que los impactos relacionados con la incapacidad laboral, el absentismo y el presentismo laboral.

En referencia a los efectos adversos, los CGRP-MAb son fármacos con un perfil de seguridad favorable y considerados relativamente seguros, dado que presentan una incidencia mínima de efectos adversos según estudios previos.<sup>(45-48)</sup> Algunos estudios observacionales en vida real han identificado algunos efectos adversos comunes asociados a estos fármacos, entre los que se incluyen el estreñimiento, reportado entre el 14% y el 18% de los pacientes, así como el vértigo, las reacciones en el sitio de inyección, como sarpullido y prurito, fatiga, diarrea y náuseas, entre otros. Sin embargo, es cierto que se han observado efectos adversos menos frecuentes en una menor proporción de pacientes, como toxicodermia, parestesia y trastornos del sueño.<sup>(46)</sup> Los

estudios analizados respaldan la idea de que el intercambio terapéutico con otros anticuerpos monoclonales no conlleva un aumento en la incidencia de efectos adversos. <sup>(36–39,44)</sup>

A pesar de los resultados alcanzados, se observa que la mayoría de los artículos han utilizado la desviación estándar como medida de dispersión, para presentar la variabilidad en los datos, y no el intervalo de confianza como medida más completa para evaluar la precisión de las estimaciones y determinar si existen diferencias estadísticamente significativas. Sería importante la utilización de intervalos de confianza en la presentación de resultados, para incorporar una comprensión más completa de la variabilidad y la incertidumbre de los resultados.

La transparencia de datos es un principio fundamental en la comunicación de los resultados de un estudio científico. Algunos de los estudios analizados presentan una falta de transparencia en la especificación de algunos valores, como la escala utilizada para medir la intensidad de dolor,<sup>(33)</sup> así como los valores basales de las variables estudiadas,<sup>(34)</sup> por lo que no se puede determinar el porcentaje de reducción de los pacientes del estudio tras el segundo anticuerpo. Asimismo, la especificación del número de dosis necesarias para lograr el porcentaje de reducción mencionado es de suma importancia para evaluar la eficacia y seguridad, así como la determinación de la duración y frecuencia del tratamiento, hecho que no se especificó en algunos estudios.<sup>(44)</sup>

Un aspecto metodológico importante a considerar es que erenumab fue utilizado como primer anticuerpo monoclonal en la mayoría de los estudios. Esto se debe a su aprobación previa por parte de la AEMPS y su condición de uso por acceso expandido desde el Ministerio de Sanidad (previa aprobación), en comparación con la posterior aprobación de galcanezumab y fremanezumab. Es imprescindible tener en mente que los anticuerpos monoclonales fremanezumab y galcanezumab actúan bloqueando el CGRP circulante, el cual se encuentra elevado durante las crisis de migraña, y erenumab actúa bloqueando su receptor<sup>(14)</sup>. Por consiguiente, es crucial indicar que algunos estudios realizan el intercambio terapéutico entre anticuerpos

monoclonales que presentan el mismo mecanismo de acción, galcanezumab y fremanezumab, y no entre moléculas con diferente mecanismo de acción, erenumab y galcanezumab o erenumab y fremanezumab.<sup>(35,37,42,44)</sup> En este sentido, los resultados respecto a la reducción de las variables clínicas y cualitativas de los pacientes podrían haber sido mayores si se hubiera realizado el intercambio entre anticuerpos monoclonales con diferente mecanismo de acción.

Otro detalle relevante a señalar es que es importante establecer un período de lavado de duración superior o igual a 5 semividas entre ambos tratamientos con el objetivo de evitar cualquier influencia del primer fármaco sobre el segundo y mejorar la evaluación de la eficacia y seguridad del segundo fármaco.<sup>(33)</sup> La ausencia de este período de lavado puede conducir a la persistencia de una concentración residual durante el segundo período de tratamiento, como se ha observado en algunos artículos científicos.<sup>(34–38)</sup>

Cabe mencionar que los pacientes que presentan cefaleas diarias podrían no beneficiarse del intercambio de anticuerpos monoclonales, en comparación con los pacientes con cefaleas no diarias, debido a que ninguno de los pacientes presentó reducción significativa en los días de cefalea al mes y en los días de medicación sintomática.<sup>(33)</sup>

Por otro lado, cabe resaltar que la gran parte de los estudios analizados se basan en series de casos, lo que implica una baja calidad de evidencia científica, en contraste con la posibilidad de haber llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados o estudios de cohortes.

Además, es importante saber que el número de estudios disponibles a día de hoy es limitado, al igual que el tamaño muestral de los mismos. En definitiva, el intercambio de un CGRP-MAb parece ser un tratamiento prometedor, aun así es necesario realizar nuevos estudios en la práctica clínica real, teniendo en cuenta las limitaciones previamente identificadas, con el objetivo de fortalecer la evidencia científica disponible.

## **6. LIMITACIONES**

Se identificaron tres limitaciones principales en el desarrollo del presente trabajo. En primer lugar, durante la búsqueda de artículos en PubMed y Scopus, se encontró que los artículos relevantes no estaban clasificados con el término MESH “drug substitution”. Este hecho dificultó la búsqueda y selección de los artículos principales, debido a que no se pudo utilizar este término específico como criterio de búsqueda.

En segundo lugar, al abordar un tema de reciente investigación, los artículos, lamentablemente, no estaban disponibles de forma gratuita (free full text) o a través de acceso personalizado a través de la UMH. En consecuencia, los tutores tuvieron que solicitar estos artículos a través de otros medios, lo cual supuso un retraso adicional en el acceso a la información necesaria para el trabajo.

Por último, se decidió limitar la selección de artículos exclusivamente a aquellos disponibles en inglés y/o español, lo que puede resultar en la pérdida de estudios relevantes en otros idiomas, así como en un sesgo cultural.

## **7. CONCLUSIONES**

El intercambio terapéutico de un CGRP-MAb tras la falta de eficacia terapéutica de una primera línea de tratamiento con erenumab, galcanezumab o fremanezumab presenta un potencial prometedor como estrategia terapéutica para la reducción de DCM, DMM, días de medicación sintomática y de la puntuación en las escalas HIT-6, MIDAS y EVA.

Los datos referentes a seguridad muestran que el intercambio terapéutico de CGRP-MAbs parece seguro debido a que no se observa un aumento de la frecuencia o número de reacciones adversas.

La calidad de la evidencia actual es limitada, por lo tanto, resulta necesario llevar a cabo estudios adicionales en condiciones de vida real, con un mayor tamaño muestral y mejores aspectos metodológicos de diseño del estudio, así como medidas de dispersión más robustas, con el objetivo de



refutar estos resultados y valorar el intercambio a un segundo anticuerpo monoclonal en aquellos pacientes que puedan beneficiarse.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202
2. Stonski E, Weissbrod D. Cefaleas: abordaje clínico inicial, con enfoque en la migraña. Rev Arg Med. 2019;7(1):38-42.
3. Pascual J. Cefalea y migraña. Medicine. 2019;12(71):4145-53.
4. Deza Bringas L. La Migraña. Acta Med Per. 2010;27(2):129-36.
5. Benavides D, Rodríguez LC, Restrepo J, Vargas D. Fisiopatología de la migraña: Teoría vascular, ¿Cierta o no? Acta Neurol Colomb. 2015;31(1):84-91.
6. Solano-Mora A, Ramírez-Vargas X, Solano-Castillo A. Actualización de la migraña. Rev.méd.sinerg. 2020;5(4):e447.
7. Santos-Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. Neurología. 2022;37(5):390-402. DOI: 10.1016/j.nrl.2019.03.013
8. Pellesi L, Guerzoni S, Pini LA. Spotlight on Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: The Clinical Evidence to Date. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017;6(6):534-47. DOI: 10.1002/cpdd.345
9. 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(10):1179-86. DOI: 10.1177/0333102410368444
10. Benbow T, Cairns BE. Dysregulation of the peripheral glutamatergic system: A key player in migraine pathogenesis? Cephalalgia. 2021;41(11-12):1249-61. DOI: 10.1177/03331024211017882
11. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of

- headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain*. 2022;23(1):34. DOI: 10.1186/s10194-022-01402-2
12. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):459-80. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X
  13. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain*. 2012;13(5):361-78. DOI: 10.1007/s10194-012-0460-7
  14. Belvís-Nieto R, Latorre-González G, González-Oria C, Santos-Lasaosa S, Pozo-Rosich P. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico- terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. Madrid: Luzán 5 Health Consulting, S.A.; 2020.
  15. Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. [Chronic migraine: definition, epidemiology, risk factors and treatment]. *Rev Neurol*. 2012;54(10):629-37.
  16. Estemalik E, Tepper S. Preventive treatment in migraine and the new US guidelines. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:709-20. DOI: 10.2147/NDT.S33769
  17. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, Mitsikostas D, Ahmed F, Pozo-Rosich P, et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2018;19(1):91. DOI: 10.1186/s10194-018-0921-8
  18. 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(22):2123-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1705848
  19. 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(6):1026-37. DOI: 10.1177/0333102418759786
  20. 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 3b study. *The Lancet*. 2018;392(10161):2280-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32534-0
21. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):425-34. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2
  22. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(9):1080. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1212
  23. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim B-K, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38(8):1442-54. DOI: 10.1177/0333102418779543
  24. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018;91(24):e2211-21. DOI: 10.1212/WNL.00000000000006640
  25. Mulleners WM, Kim B-K, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(10):814-25. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30279-9
  26. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(19):1999. DOI: 10.1001/jama.2018.4853
  27. 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(22):2113-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1709038
28. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet.* 2019;394(10203):1030-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4
29. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache J Head Face Pain.* 2018;59(1):1-18. DOI: 10.1111/head.13456
30. Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de migraña. [Internet]. AEMPS; 2019.
31. Informe de Posicionamiento Terapéutico de fremanezumab (Ajovy®) en la profilaxis de migraña. [Internet]. AEMPS; 2020.
32. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña. [Internet]. AEMPS; 2019.
33. Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, Kamm K, Ruscheweyh R, Gendolla A, et al. Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia.* 2022;42(4-5):291-301. DOI: 10.1177/03331024211048765
34. Ziegeler C, May A. Non-Responders to Treatment With Antibodies to the CGRP-Receptor May Profit From a Switch of Antibody Class. *Headache J Head Face Pain.* 2020;60(2):469-70. DOI: 10.1111/head.13729
35. Porta-Etessam J, González-García N, Guerrero ÁL, García-Azorín D. Failure of monoclonal antibodies against CGRP or its receptor does not imply lack of efficacy of other drugs from the same class. *Neurol Engl Ed.* 2021;36(8):638-40. DOI: 10.1016/j.nrleng.2020.10.008
36. Patier Ruiz I, Sánchez-Rubio Ferrández J, Cárcamo Fonfría A, Molina García T. Early Experiences in Switching between Monoclonal Antibodies in Patients with Nonresponsive Migraine in Spain: A Case Series. *Eur*

- Neurol. 2022;85(2):132-5. DOI: 10.1159/000518899
37. Briceño-Casado MDP, Gil-Sierra MD, De-La-Calle-Riaguas B. Switching of monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide in chronic migraine in clinical practice: a case series. *Eur J Hosp Pharm.* 2021; DOI: 10.1136/ejhpharm-2021-002946
  38. López Moreno Y, Castro Sánchez MV, García Trujillo L, Serrano Castro PJ. Fracaso de un anticuerpo monoclonal anti-CGRP en el tratamiento de la migraña. ¿Tiene sentido probar otro? *Rev Neurol.* 2022;75(04):87. DOI: 10.33588/rn.7504.2021526
  39. Arzalluz-Luque J, Lamas-Pérez R, Millán-Vázquez M, Viguera-Romero J, Jurado-Cobo CM, Fernández-Recio, M, et al. 17644. Experiencia respecto al cambio de mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales frente al CGRP en migraña. En: LXXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Sevilla, España: Elsevier; 2022.
  40. García-García M, Piquero-Fernández C, Salvador-Sáenz, B, Medranda-Corral JA, Díaz-del Valle M, Romero-Plaza C, et al. 17679. ¿Son buenos los cambios? Los efectos del switch de anticuerpo monoclonal anti-CGRP en la migraña. En: LXXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Sevilla, España: Elsevier.
  41. Layos-Romero A, Andrés-López A, Martínez-Fernández I, Restrepo L, González-Villar E. 17252. Análisis de la eficacia de los fármacos contra el CGRP tras efectos adversos o ineficacia previa. En: LXXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Sevilla, España: Elsevier; 2022.
  42. Schankin<sup>1</sup> C, Broessner G, Gaul C, Kraya T, Hamann X, Haertel B, et al. MTIS22-IN-001. Response to fremanezumab in migraine patients with and without prior aCGRP mAbs – preliminary data from the FINESSE study. En: MTIS 2022 Cephalalgia Abstracts. Germany, Austria.
  43. Nieves-Castellanos C, Losada-López M, Fabrich-Marín MI, Pérez-García J, Díaz-Insa S. P0105. Treatment failure with anti-CGRP therapy: should we discontinue the treatment or switch it? En: The International Headache Congress – IHS and EHF joint congress 2021: Virtual. 8-12 September

2021. Hospital Universitari i Politècnic la Fe de Valencia, Valencia, Spain.
44. Morollón N, Belvís R, De Dios A, Pagès N, Massip M. P0291. What if a monoclonal antibody doesn't work as a migraine preventive treatment? Description of the experience in switching between monoclonals antibodies in a Headache Unit. En: The International Headache Congress – IHS and EHF joint congress 2021: Virtual. 8-12 September 2021. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.
  45. Barbanti P, Aurilia C, Cevoli S, Egeo G, Fofi L, Messina R, et al. Long-term (48 weeks) effectiveness, safety, and tolerability of erenumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine in a real world: Results of the EARLY 2 study. *Headache J Head Face Pain.* 2021;61(9):1351-63. DOI: 10.1111/head.14194
  46. Viudez-Martínez A, Pascual-Carrasco A, Beltrán-Blasco I, Hernandez-Lorido R, F. Ruiz de Apodaca R. Effectiveness and safety of erenumab and galcanezumab in the prevention of chronic and episodic migraine: A retrospective cohort study. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(6):814-23. DOI: 10.1111/jcpt.13620
  47. Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, d'Onofrio F, Albanese M, Cetta I, et al. Fremanezumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: a 12-week, multicenter, real-life, cohort study (the FRIEND study). *J Headache Pain.* 2022;23(1):46. DOI: 10.1186/s10194-022-01396-x
  48. for the GARLIT Study Group, Vernieri F, Altamura C, Brunelli N, Costa CM, Aurilia C, et al. Galcanezumab for the prevention of high frequency episodic and chronic migraine in real life in Italy: a multicenter prospective cohort study (the GARLIT study). *J Headache Pain.* 2021;22(1):35. DOI: 10.1186/s10194-021-01247-1