



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE EL ESTADO ACTUAL DE LOS NUEVOS ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA CGRP PARA LA PREVENCIÓN DE LA MIGRAÑA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

Autor: Yara Varela Paz
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: M^a Salud García Gutiérrez

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
2.1 Definición y epidemiología de la migraña.....	4
2.2 Fisiopatología de la migraña.....	4
2.3 Tratamiento farmacológico.....	6
3. OBJETIVOS.....	10
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
4.1 Diseño del estudio.....	11
4.2 Estrategia de búsqueda.....	11
4.3 Criterios de inclusión.....	11
4.4 Criterios de exclusión.....	12
5. RESULTADOS.....	13
5.1 Galcanezumab.....	13
5.2 Erenumab.....	23
5.3 Fremanezumab.....	31
5.4 Eptinezumab.....	33
6. DISCUSIÓN.....	35
7. CONCLUSIONES.....	38
8. BIBLIOGRAFÍA.....	39

1. RESUMEN

La migraña es un trastorno neurológico episódico común caracterizado por ataques recurrentes de dolor de cabeza de intensidad moderada a severa, con una duración de 4 a 72 horas.

El objetivo principal de este trabajo es revisar el estado actual de todos los Ensayos Clínicos disponibles sobre los nuevos anticuerpos monoclonales contra CGRP, utilizados en la prevención de la migraña.

La metodología empleada en este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica en bases de datos como Pubmed y Clinicaltrials. Para ello se han empleado palabras clave relacionadas con la temática de estudio, seleccionando la información en base a criterios de inclusión y exclusión.

Los resultados se han dividido en cuatro partes, diferenciando cada uno de los fármacos. Dentro de cada una de ellas, los Ensayos Clínicos se clasificaron según su estado en el momento actual.

La conclusión principal es que todos los Ensayos Clínicos realizados hasta la fecha con estos fármacos presentan unos resultados bastante favorables, ya que consiguen reducir significativamente los días mensuales de migraña con pocos efectos adversos. El desarrollo de estos nuevos fármacos supondrá una mejora en la calidad de vida de las personas que sufren esta patología.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Definición y epidemiología de la migraña

La migraña es un trastorno neurológico episódico común que se caracteriza por ataques recurrentes de dolor de cabeza¹, de intensidad moderada a severa que duran de 4 a 72 horas. Este dolor a menudo es unilateral, pulsátil, y se asocia con náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia².

Es un tipo de cefalea primaria que se divide en dos subtipos principales: migraña sin aura y migraña con aura. La migraña sin aura es un síndrome clínico caracterizado por cefalea con características específicas y síntomas asociados, mientras que, la migraña con aura se caracteriza por síntomas neurológicos focales transitorios que suelen preceder o acompañar a la cefalea³.

Dependiendo de la frecuencia con la que se experimenten las cefaleas, podemos distinguir entre migraña episódica y crónica. La migraña se considera crónica cuando las cefaleas ocurren al menos 15 días al mes, durante más de tres meses, y con las características de cefalea migrañosa al menos 8 días al mes⁴. Por el contrario, la migraña episódica ocurre menos de 15 días al mes.

Según el Estudio de la Carga Global de las Enfermedades de 2016, la migraña es el sexto trastorno más prevalente y la segunda causa de discapacidad en el mundo⁵. Tiene una prevalencia mundial entre el 10 y el 15%, y en España oscila entre el 12 y el 13%. Los pacientes con migraña generalmente tienen entre 25 y 50 años², siendo entre 2 y 3 veces más frecuente en mujeres, debido a influencias hormonales.

2.2 Fisiopatología de la migraña

Este trastorno es de etiología desconocida, aunque se ha descubierto que intervienen de forma conjunta factores genéticos y ambientales.

Actualmente hay tres teorías sobre la etiología de la migraña: teoría vascular clásica, hipótesis cerebral e hipótesis inflamatoria.

La teoría vascular clásica, propuesta alrededor de 1940-1950 por Wolff, implica una vasoconstricción intracerebral que ocasiona el aura, seguida de una vasodilatación extracerebral que produce la cefalea.

La hipótesis “cerebral” (Lauritzen, 1987) relaciona los síntomas de la migraña con el fenómeno de depresión propagada cortical. Este fenómeno se desencadena en animales de experimentación a través de la aplicación local de iones potasio en la corteza, lo que genera una onda progresiva de inhibición neuronal profunda. En el área afectada, el equilibrio iónico está muy alterado, con concentraciones de ión potasio extracelular muy elevadas, y el flujo sanguíneo reducido.

La hipótesis “inflamatoria” (Waeber y Moskowitz, 1992) indica que la activación de las terminaciones nerviosas trigeminales de las meninges y los vasos extracraneales es el primer fenómeno de la crisis de migraña. Esto causará dolor directamente e inducirá cambios inflamatorios mediante la liberación de neuropéptidos y otros mediadores inflamatorios por las terminaciones nerviosas sensitivas⁶.

Actualmente, las teorías que explican los síntomas de la migraña se centran en los mecanismos fisiológicos involucrados en las diferentes fases de la migraña, incluyendo una combinación de mecanismos vasculares y neurales que ocurren en las meninges craneales⁷. Un ataque de migraña típico evoluciona en cuatro fases: premonitoria o prodrómica, aura, cefalea y posdrómica⁸.

La fase premonitoria o prodrómica ocurre en el 77% de los casos, manifestada como síntomas que aparecen 24-48 horas antes del dolor de cabeza. Los más frecuentes son: bostezos, cansancio, cambios de humor, náuseas, hipersensibilidad sensorial y rigidez de cuello. A diferencia del aura, presenta un inicio brusco y se establece en minutos⁸.

El aura es un episodio transitorio de disfunción cerebral focal que se desarrolla antes o durante las cefaleas, y lo experimenta un tercio de los pacientes con migraña. Se atribuye a la depresión propagada cortical², explicada anteriormente en la hipótesis cerebral. Las auras se desarrollan de forma progresiva y presentan una reversibilidad completa. Los tipos de aura pueden clasificarse de la siguiente manera (Tabla 1):

Tabla 1. Tipos de aura.		
Auras	Tipos/características	
Visuales	Positivas: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Líneas geométricas. ▶ "Espectro en fortificación". ▶ Forma de C. 	Negativas: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Escotoma. ▶ Pérdida visual completa.
Somatosensoriales	Positivas: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ardor. ▶ Dolor. ▶ Parestesia. ▶ Hormigueo. 	Negativas: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Entumecimiento.
Auditiva	Positivas: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Tinnitus. ▶ Ruidos. ▶ Música. 	Negativas: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pérdida de la audición.
Del lenguaje o disfásica	Positivas: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Dificultad en la redacción. 	Negativas: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Disfasia franca con errores parafásicos.
Motoras	Base genética. La diferencia del resto de las auras. Pérdida de capacidad de mover una parte del cuerpo.	
Alteraciones perceptuales o conductuales	Ensoñación, delirio, déjà vu/jamais vu, despersonalización, alucinaciones visuales, metamorfopsia.	

Tabla 1 Tipos de aura. Adaptado de www.fisterra.com

La generación de la cefalea se atribuye a la activación del sistema trigeminovascular con inflamación neurogénica, lo que lleva a cambios en la vasculatura meníngea. Se produce una vasodilatación junto con la liberación de sustancias vasoactivas, entre las que se encuentran: sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), neuroquinina A, óxido nítrico y péptido activador de adenilato ciclasa hipofisaria (PACAP). Esta liberación de neuropéptidos y sustancias proinflamatorias acompaña los cambios vasculares e inicia la sensación de dolor al sensibilizar las neuronas periféricas y centrales dentro del sistema trigeminovascular⁷.

La fase posdrómica puede ser breve o prolongarse varias horas, referido como cansancio, dificultad para concentrarse y síntomas en el cuello. El 93% de los pacientes que lo sufren vuelven a la normalidad en un máximo de 24 horas posteriores a la cefalea⁸.

2.3 Tratamiento farmacológico

En primer lugar, cuando se diagnostica al paciente, se deben identificar los posibles factores precipitantes de la migraña, para modificarlos o suprimirlos. De esta manera podremos prevenir nuevos episodios de migraña. Entre los

factores desencadenantes más comunes se encuentra el estrés, la alteración del sueño, la omisión de comidas, la ingesta de alcohol, la ingesta de ciertos alimentos (chocolate, derivados lácteos, vino tinto, etc.) o algunos fármacos (anticonceptivos orales, etc.)⁹.

El tratamiento farmacológico de la migraña se diferencia en tratamiento sintomático, que se usa cuando el paciente experimenta los síntomas de la migraña y debe ser administrado cuanto antes, y tratamiento profiláctico, utilizado para prevenir la aparición y disminuir la intensidad en caso de que aparezcan las crisis.

La siguiente figura muestra los mecanismos de acción de los principales fármacos para la migraña (Figura 1).

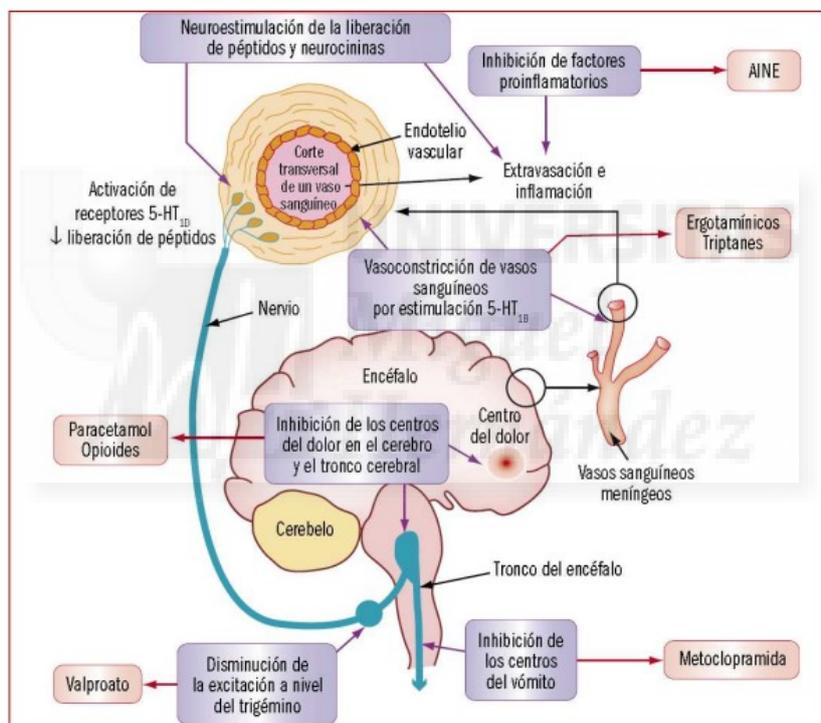


Figura 1 Mecanismos de acción de los principales fármacos para la migraña.

Adaptado de www.botplusweb.portalfarma.com

En la migraña ligera puede ser suficiente con algún analgésico menor como el paracetamol acompañado de medidas de reposo, pero normalmente presenta limitada eficacia siendo necesario recurrir a otros tipos de fármacos⁹.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como el ácido acetilsalicílico, naproxeno, ibuprofeno, dexketoprofeno o diclofenaco constituyen el primer escalón en el tratamiento farmacológico¹⁰. Su mecanismo de acción se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. También bloquean

preclínicamente la inflamación neurogénica del sistema trigémino vascular e inhiben las neuronas trigéminas de segundo orden¹¹. Si se presentan vómitos asociados con la crisis de migraña se debe combinar la administración de AINEs con un antiemético, como la metoclopramida o la domperidona⁹.

Los triptanos revolucionaron el tratamiento de la migraña aguda¹¹ y son el grupo de elección en las crisis de migraña de intensidad moderada a intensa. Actúan como agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D} de los vasos sanguíneos cerebrales, provocando una vasoconstricción que revierte la vasodilatación responsable del dolor inducido por la migraña¹⁰. Están contraindicados en pacientes con enfermedad coronaria, debido al efecto vasoconstrictivo del receptor 5-HT_{1B}¹¹. Dentro de este grupo encontramos varios fármacos:

El sumatriptán fue el primer fármaco desarrollado específicamente como terapia de migraña aguda¹¹. Se absorbe por vía oral pero presenta una biodisponibilidad baja. No atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), por lo que no tiene acceso al Sistema Nervioso Central (SNC)⁹. Es el único que se puede administrar por vía subcutánea, aliviando muy rápido el ataque de migraña, por lo que es el elegido en las urgencias¹⁰.

Los triptanos de segunda generación presentan mejores condiciones farmacocinéticas y menos reacciones adversas. Presentan mayor actividad sobre los receptores 5-HT_{1B/1D}. Además de la acción vasoconstrictora mediada por los receptores 5-HT_{1B} y la inhibición de la inflamación estéril del árbol vascular mediada por los receptores 5-HT_{1D}, también atenúan la excitabilidad de las neuronas del núcleo trigémino. Este último efecto depende también de los receptores 5-HT_{1D} y solo lo ejercen este tipo de triptanos, ya que atraviesan bien la BHE. Entre este grupo se encuentran: zolmitriptán, naratriptán, almotriptán, rizatriptán, eletriptán y frovatriptán⁹.

Los derivados ergotamínicos son agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D}, por lo que también tienen una acción vasoconstrictora. Se utilizan como última alternativa, ya que presentan una elevada incidencia de reacciones adversas. Se van a utilizar en pacientes con baja frecuencia de crisis, en pacientes que no tengan una contraindicación específica a los derivados ergotamínicos o en pacientes que no hayan recibido un tratamiento previo.

A veces hay que recurrir a corticoides como metilprednisolona o dexametasona⁹.

En cuanto al tratamiento profiláctico, se engloban una cantidad de fármacos que tienen un mecanismo de acción muy diferente.

Los antagonistas β -adrenérgicos no se sabe muy bien por qué tienen eficacia, probablemente se deba a que controlan los síntomas de la ansiedad y el estrés, por lo que presentarán mayor eficacia si la migraña está producida por uno de estos motivos. Los más utilizados son propranolol y nadolol, pero como alternativa también podemos usar atenolol y metoprolol.

Los antagonistas de calcio hacen que disminuya la liberación de neurotransmisores, por lo que reducen la reactividad vascular y la interferencia con la liberación de mediadores a nivel trigeminal. Destaca la flunarizina, ya que es el único que ha demostrado eficacia en el tratamiento antimigrañoso preventivo.

Los antiepilépticos se utilizan cuando los demás grupos fallan. Han demostrado eficacia el valproato sódico y el topiramato.

Los antidepresivos tricíclicos como amitriptilina o nortriptilina presentan eficacia demostrada. En cambio, otros antidepresivos como los ISRS no tienen eficacia antimigrañosa.

Los antagonistas 5-HT₂ como metisergida y pizotifeno también se pueden utilizar en la profilaxis de la migraña. La metisergida es eficaz para la cefalea vascular y el tratamiento se realiza de manera progresiva. El uso del pizotifeno está limitado por la tendencia al sobrepeso que produce.

La toxina botulínica tipo A ha sido aprobada recientemente para el tratamiento de la migraña crónica en los pacientes que no han respondido adecuadamente o que son intolerantes a otros medicamentos profilácticos de la migraña. Esta neurotoxina inhibe la liberación de neurotransmisores y la nocicepción mecánica en las neuronas trigeminovasculares periféricas. Se administra por vía intramuscular en la zona de la cabeza y el cuello¹¹.

Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico disponible para la profilaxis de la migraña varios anticuerpos monoclonales que pertenecen a una nueva familia de medicamentos antimigrañosos dirigidos frente al receptor del CGRP o su ligando¹².

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es revisar el estado actual de todos los Ensayos Clínicos disponibles sobre los nuevos anticuerpos monoclonales contra CGRP, utilizados en la prevención de la migraña.



4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Para llevar a cabo este trabajo, se ha realizado una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos, tales como: Pubmed y Clinicaltrials.

4.2 Estrategia de búsqueda

En primer lugar, se buscaron en el DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) los descriptores adecuados para realizar la búsqueda, obteniendo “migraine” y “antibodies”. También se utilizaron otros descriptores como “galcanezumab”, “LY2951742”, “erenumab”, “AMG334”, “fremanezumab”, “TEV48125”, “eptinezumab” y “ALD403”. Se han relacionado todas estas palabras con operadores booleanos para realizar las diferentes búsquedas.

En Pubmed se ha utilizado la ecuación de búsqueda “(galcanezumab OR LY2951742 OR erenumab OR AMG334 OR fremanezumab OR TEV48125 OR eptinezumab OR ALD403) AND migraine”. Los resultados se filtraron por tipo de artículo, seleccionando la opción de Ensayos Clínicos. Se han obtenido 46 resultados, de los que se han elegido 14 artículos para la realización del trabajo.

En clinicaltrials se han utilizado diferentes ecuaciones de búsqueda con los términos “migraine” y los nombres de los fármacos:

- Con “(galcanezumab OR LY2951742) AND migraine”, se han obtenido 18 resultados, de los que se han seleccionado 15.
- Con “(erenumab OR AMG334) AND migraine”, se han obtenido 34 resultados, de los que se han seleccionado 27.
- Con “(fremanezumab OR TEV48125) AND migraine”, se han obtenido 11 resultados, de los que se han seleccionado 10.
- Con “(eptinezumab OR ALD403) AND migraine”, se han obtenido 7 resultados, de los que se han seleccionado 6.

4.3 Criterios de inclusión

- Los artículos y los Ensayos Clínicos debían ser de los últimos 6 años, dentro del período entre 2014 y 2020.
- Los artículos debían estar disponibles en inglés o español.

4.4 Criterios de exclusión

- Los Ensayos Clínicos anteriores al año 2014.
- Los artículos no disponibles en inglés o español.



5. RESULTADOS

5.1 Galcanezumab

Existen diez Ensayos Clínicos (EC) que presentan resultados, en los que se evaluaba eficacia y seguridad sobre galcanezumab (Galc o LY2951742).

Hay cinco EC cuyo objetivo principal era evaluar el cambio medio general del número de días mensuales de dolor de cabeza por migraña (MHD) desde el inicio del ensayo. Para cuatro de ellos este era su objetivo primario, mientras que para NCT02614287 era el objetivo secundario. (Tabla 2)

Según la Clasificación Internacional de Trastornos del Dolor de Cabeza - 3 β (ICHD - 3 β), un MHD se define como un dolor de cabeza, con o sin aura, de al menos 30 minutos de duración y debe presentar:

- ✓ Al menos dos de las siguientes características de dolor de cabeza: ubicación unilateral, calidad pulsátil, intensidad de dolor moderada o severa, e imposibilidad de realizar actividad física rutinaria.
- ✓ Al menos uno de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, fotofobia o fonofobia.

Un MHD se define como aquel día en el que ocurre un dolor de cabeza de migraña o un probable dolor de cabeza de migraña¹³.

La población del ensayo estuvo formada por pacientes de ambos sexos entre 18 y 65 años, diagnosticados de migraña según lo definido por la ICHD-3 β durante al menos un año antes y aparición de migraña antes de los 50 años. Además, los pacientes tenían que haber experimentado una frecuencia mensual de MHD elevada^{14, 16, 18, 20}.

Como criterios de exclusión se emplearon los siguientes^{14, 16, 18, 20}:

- Estar inscrito o haber participado en los últimos 30 días en un EC que involucrara un producto en investigación (IP).
- Uso actual o exposición previa a galcanezumab u otro anticuerpo CGRP.
- Hipersensibilidad conocida a múltiples fármacos, anticuerpos monoclonales u otras proteínas terapéuticas, o al galcanezumab.
- Antecedentes de cefalea diaria persistente, cefalea en racimos o subtipos de migraña, incluyendo migraña hemipléjica (esporádica o familiar), migraña oftalmopléjica y migraña con aura del tronco encefálico (migraña de tipo basilar).

	NCT02614183 (EVOLVE-1)	NCT02614196 (EVOLVE-2)	NCT02614261 (REGAIN)	NCT02614287	NCT02959177
Fase del EC	Fase 3	Fase 3	Fase 3	Fase 3	Fase 2
Medida de resultado	Primaria	Primaria	Primaria	Secundaria	Primaria
Tipo de migraña	Episódica	Episódica	Crónica	Episódica o Crónica	Episódica
Duración del EC	6 meses	6 meses	3 meses	12 meses	6 meses
Inscripción	862	922	1117	270	459
Asignación	Aleatorizado (2:1:1)	Aleatorizado (2:1:1)	Aleatorizado (2:1:1)	Aleatorizado (1:1)	Aleatorizado (2:1:1)
Modelo de intervención	Asignación paralela	Asignación paralela	Asignación paralela	Asignación paralela	Asignación paralela
Enmascaramiento	Doble	Doble	Doble	Abierto	Doble
Brazos	1. Placebo 2. Galc 120mg 3. Galc 240mg	1. Placebo 2. Galc 120mg 3. Galc 240mg	1. Placebo 2. Galc 120mg 3. Galc 240mg	1. Galc 120mg 2. Galc 240mg	1. Placebo 2. Galc 120mg 3. Galc 240mg
Vía de administración	Inyección subcutánea	Inyección subcutánea	Inyección subcutánea	Inyección subcutánea	Inyección subcutánea
Posología	Una vez al mes	Una vez al mes	Una vez al mes	Una vez al mes	Una vez al mes
Nº pacientes con intención de tratar	858 (Brazo 1 n=433, Brazo 2 n=213, Brazo 3 n=212)	915 (Brazo 1 n=461, Brazo 2 n=231, Brazo 3 n=223)	1113 (Brazo 1 n=558, Brazo 2 n=278, Brazo 3 n=277)	270 (Brazo 1 n=135, Brazo 2 n=135)	459 (Brazo 1 n=230, Brazo 2 n=115, Brazo 3 n=114)
Nº pacientes que completaron la fase de tratamiento	703 (81.9%) [Brazo 1 n=351 (81.1%), Brazo 2 n=177 (83.1%), Brazo 3 n=175 (82.5%)]	785 (85.8%) [Brazo 1 n=387 (83.9%), Brazo 2 n=203 (87.9%), Brazo 3 n=195 (87.4%)]	1038 (93.3%) [Brazo 1 n=509 (91.2%), Brazo 2 n=263 (94.6%), Brazo 3 n=266 (96.0%)]	210 (77.8%) [Brazo 1 n=97 (71.9%), Brazo 2 n=113 (83.7%)]	440 (95.9%) [Brazo 1 n=225 (97.8%), Brazo 2 n=104 (90.4%), Brazo 3 n=111 (97.4%)]
Nº pacientes que interrumpieron la fase de tratamiento	155 (18.1%) [Brazo 1 n=82 (18.9%), Brazo 2 n=36 (16.9%), Brazo 3 n=37 (17.5%)]	130 (14.2%) [Brazo 1 n=74 (16.1%), Brazo 2 n=28 (12.1%), Brazo 3 n=28 (12.6%)]	75 (6.7%) [Brazo 1 n=49 (8.8%), Brazo 2 n=15 (5.4%), Brazo 3 n=11 (4.0%)]	60 (22.2%) [Brazo 1 n=38 (28.1%), Brazo 2 n=22 (16.3%)]	19 (4.1%) [Brazo 1 n=5 (2.2%), Brazo 2 n=11 (9.6%), Brazo 3 n=3 (2.6%)]
Nº pacientes que interrumpieron por eventos adversos	26 (3.0%) [Brazo 1 n=10 (2.3%), Brazo 2 n=9 (4.2%), Brazo 3 n=7 (3.3%)]	22 (2.4%) [Brazo 1 n=8 (1.7%), Brazo 2 n=5 (2.2%), Brazo 3 n=9 (4.0%)]	11 (1.0%) [Brazo 1 n=6 (1.1%), Brazo 2 n=3 (1.1%), Brazo 3 n=2 (0.7%)]	13 (4.8%) [Brazo 1 n=7 (5.2%), Brazo 2 n=6 (4.4%)]	7 (1.5%) [Brazo 1 n=0 (0%), Brazo 2 n=5 (4.3%), Brazo 3 n=2 (1.8%)]
Edad media	40.67 años	41.72 años	40.35 años	41.95 años	>20 años → 99.56%
Sexo femenino	n=718 (83.7%)	n=781 (85.4%)	n=946 (85%)	n=223 (82.6%)	n=387 (84.3%)
Sexo masculino	n=140 (16.3%)	n=134 (14.6%)	n=167 (15%)	n=47 (17.4%)	n=72 (15.7%)
Etnia	Hispano o latino n=122 No hispano o latino n=710 Desconocido n=26	Hispano o latino n=237 No hispano o latino n=631 Desconocido n=47	Hispano o latino n=258 No hispano o latino n=788 Desconocido n=67	Hispano o latino n=32 No hispano o latino n=223 Desconocido n=15	No hispano o latino n=459
Raza	Indio Americano o Nativo de Alaska n=3 Asiático n=24 Nativo de Hawai u otra isla del Pacífico n=3 Negro o afroamericano n=94 Blanco n=690 Más de una raza n=44	Indio Americano o Nativo de Alaska n=41 Asiático n=102 Nativo de Hawai u otra isla del Pacífico n=2 Negro o afroamericano n=63 Blanco n=643 Más de una raza n=64	Indio Americano o Nativo de Alaska n=6 Asiático n=53 Nativo de Hawai u otra isla del Pacífico n=1 Negro o afroamericano n=72 Blanco n=879 Más de una raza n=101 Desconocido n=1	Asiático n=2 Nativo de Hawai u otra isla del Pacífico n=1 Negro o afroamericano n=14 Blanco n=211 Más de una raza n=42	Asiático n=459
Región de inscripción	Canadá n=85 Puerto Rico n=20 EEUU n=753	Argentina n=44 Corea del Sur n=68 Países Bajos n=46	-	-	Japón n=459

	EEUU n=446 Chequia n=77 Taiwán n=24 México n=71 Reino Unido n=15 Israel n=21 Alemania n=75 España n=28				
MHD mensuales (línea de base)	9.13 días	9.11 días	19.41 días	-	8.8 días
Nº pacientes analizados	843 (Brazo 1 n=425, Brazo 2 n=210, Brazo 3 n=208)	896 (Brazo 1 n=450, Brazo 2 n=226, Brazo 3 n=220)	1085 (Brazo 1 n=538, Brazo 2 n=273, Brazo 3 n=274)	270 (Brazo 1 n=135, Brazo 2 n=135)	459 (Brazo 1 n=230, Brazo 2 n=115, Brazo 3 n=114)
Reducción MHD mensuales	- 2.8 (Brazo 1) - 4.7 (Brazo 2) - 4.6 (Brazo 3)	- 2.3 (Brazo 1) - 4.3 (Brazo 2) - 4.2 (Brazo 3)	- 2.7 (Brazo 1) - 4.8 (Brazo 2) - 4.6 (Brazo 3)	- 5.6 (Brazo 1) - 6.5 (Brazo 2)	- 0.6 (Brazo 1) - 3.6 (Brazo 2) - 3.4 (Brazo 3)

Tabla 2 Descripción de los Ensayos Clínicos (Galc: galcanezumab; MHD: días de dolor de cabeza por migraña)

A todos los pacientes se les administró la medicación por inyección subcutánea (SC) una vez al mes, durante el tiempo que duró el tratamiento. A los pacientes del brazo de Galc 120 mg se les administró una dosis de carga de 240 mg en la primera visita, seguida de 120 mg en las siguientes.

En todos los EC se observa que ambos grupos de dosis de Galc, la de 120 mg y la de 240 mg, redujeron significativamente los MHD mensuales (ambos $p < 0.001$) en comparación con placebo. Por lo tanto, no existen diferencias significativas entre ambas dosis en cuanto a eficacia se refiere.

A la hora de analizar los eventos adversos (AE) diferenciamos entre los graves (SAE) y otros eventos adversos sin incluir los graves. En la mayoría de los EC se distingue la fase de tratamiento de la fase posterior al tratamiento.

En el EC **EVOLVE-1**^{13, 14} se realizó el análisis de eventos adversos hasta 10 meses después de iniciar el tratamiento (Tabla 1 del Anexo). Sucedieron los siguientes movimientos entre los pacientes de los diferentes brazos:

- Ocho pacientes del grupo de 120 mg de Galc interrumpieron el tratamiento después de recibir la dosis de carga de 240 mg, por lo que fueron trasladados al grupo de 240 mg para analizar los AE.
- Un paciente asignado al grupo de placebo recibió 120 mg de Galc debido a un error de dosificación y fue trasladado al grupo de 120 mg.

De entre los eventos adversos, once pacientes de la fase de tratamiento informaron de un total de doce SAE, ninguno de ellos del grupo de 240 mg.

En el grupo placebo aparecieron dos pacientes con colelitiasis. Además, apareció un solo caso de embolia pulmonar, osteofito vertebral y trombosis venosa profunda. En estos dos últimos, junto con uno de los casos de colelitiasis, fue necesario interrumpir el tratamiento.

Dentro del grupo de 120 mg, uno de los pacientes informó de dos SAE, hernia incisional incarcerada y seroma. Los demás aparecieron en un solo paciente: obstrucción del intestino delgado, rotura de ligamentos, tendinitis, pancreatitis aguda y carcinoma de mama tubular. Este último requirió la interrupción del tratamiento.

El porcentaje de pacientes que informaron de al menos un evento adverso emergente del tratamiento (TEAE) fue mayor en ambos grupos de Galc en comparación con placebo, aunque ninguno fue estadísticamente significativo. El dolor en el lugar de la inyección fue el TEAE registrado con más frecuencia entre todos los grupos, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas. Además se observó eritema, prurito y reacción en el lugar de la inyección, siendo los TEAE informados con mayor frecuencia en uno o ambos grupos de dosis de Galc en comparación con placebo. La mayoría de estos AE eran de gravedad leve o moderada. Sin embargo, dos pacientes interrumpieron el tratamiento debido a un TEAE relacionado con el sitio de inyección.

En el EC **EVOLVE-2**^{15, 16} se realizó el análisis de eventos adversos hasta 10 meses después de iniciar el tratamiento (Tabla 2 del Anexo). Hubo 5 participantes en el grupo de 120 mg de Galc que interrumpieron el tratamiento después de recibir la dosis de carga de 240 mg, por lo que fueron trasladados al grupo de tratamiento de 240 mg.

Veinte SAE fueron registrados en diecisiete pacientes. Un mismo paciente del grupo placebo reportó fractura de pie y de costilla por accidente de tráfico. Los SAE informados fueron pólipo de vesícula biliar, hemorroides, migraña e intento de suicidio. En este último caso se decidió interrumpir el tratamiento.

Cinco pacientes del brazo de Galc 120 mg tuvieron disfunción de la vejiga, dolor de cabeza, pólipo rectal, gastritis y adenocarcinoma de cuello uterino. En estos dos últimos se tuvo que interrumpir el tratamiento.

En el grupo de Galc 240 mg un mismo paciente experimentó desorientación y pirexia. El resto de los SAE fueron informados por un único

paciente: infarto agudo de miocardio, colelitiasis, ataque tónico-clónico generalizado, lesión de menisco, ataque isquémico transitorio e influenza. Este último requirió la interrupción del tratamiento.

El porcentaje de pacientes que reportaron TEAE en el grupo de Galc 240 mg fue significativamente mayor que en el grupo de placebo. El dolor en el lugar de la inyección fue el TEAE más común, reportado a tasas similares en todos los grupos de tratamiento, seguido de nasofaringitis e infección del tracto respiratorio superior, también con tasas similares en todos los grupos.

Ambas dosis de Galc tuvieron significativamente más reacciones y prurito en el sitio de inyección, y el grupo de 240 mg tuvo significativamente más eritema en el sitio de inyección versus placebo.

En el grupo placebo, siete pacientes interrumpieron el tratamiento debido a dermatitis atópica, dolor facial, fatiga, hipertensión, dolor en extremidades, síncope y vértigo.

Tres pacientes del grupo de Galc 120 mg interrumpieron el tratamiento debido a reacción en el sitio de inyección, bronquiectasia y erupción prurítica.

Del grupo de Galc 240 mg interrumpieron un total de nueve pacientes por los siguientes TEAE: reacción en el sitio de inyección, molestias en el pecho, aumento de enzimas hepáticas, infección, influenza, nasofaringitis y úlcera cutánea.

En el EC **REGAIN**^{17, 18} se realizó el análisis de eventos adversos hasta 171 días después de iniciar el tratamiento (Tabla 3 del Anexo). Hubo 5 participantes en el grupo de 120 mg de Galc que interrumpieron el tratamiento después de recibir la dosis de carga de 240 mg, por lo que para evaluar los eventos adversos fueron trasladados al grupo de tratamiento de 240 mg.

Veinte pacientes informaron de un total de veinticinco SAE.

En el grupo placebo fueron: anemia por deficiencia de hierro, pancreatitis alcohólica, gastritis, celulitis, osteomielitis, epistaxis, infarto de miocardio y migraña. Estos dos últimos necesitaron la interrupción del tratamiento.

En el grupo de Galc 120 mg fueron: colelitiasis, pielonefritis, laceración, accidente de tráfico, cáncer de colon, carcinoma de células escamosas y ataque.

En el grupo de Galc 240 mg fueron: infarto agudo de miocardio, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipopotasemia, ataque, nefrolitiasis, cólico renal, embolia pulmonar, urticaria y pancreatitis aguda.

El TEAE más común fue dolor en el lugar de la inyección, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Eritema y prurito en el lugar de la inyección ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de 240 mg de Galc en comparación con el placebo y con el grupo de 120 mg. La reacción en el lugar de la inyección también ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de 240 mg en relación con el placebo.

Seis pacientes tratados con placebo interrumpieron el tratamiento por dolor abdominal, alopecia y dolor de cabeza, como resultado de un AE.

Cinco pacientes tratados con Galc interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso. En el grupo de 120 mg el motivo fue aumento de peso, mientras que en el grupo de 240 mg fueron depresión, aumento de enzimas hepáticas, dolor en el sitio de inyección y pancreatitis aguda.

En el EC **NCT02614287**^{19, 20} se realizó el análisis de eventos adversos hasta 421 días después de iniciar el tratamiento (Tabla 4 del Anexo). Hubo 6 pacientes en el brazo de Galc de 120 mg que interrumpieron el tratamiento después de recibir la dosis de carga de 240 mg, por lo que estos participantes fueron trasladados al brazo de 240 mg para el análisis de eventos adversos.

En total diez pacientes informaron SAE. En el grupo de 120 mg se informó de osteoartritis, reticulopatía lumbar y migraña. Este último caso llevó a la interrupción del tratamiento.

En el grupo de 240 mg se informó de divertículo intestinal, colecistitis, neumonía, protrusión del disco intervertebral, dolor en extremidades, embolización de leiomioma uterino y dolor no cardíaco en el pecho. Este último requirió la interrupción del tratamiento.

No hubo diferencias significativas entre los grupos de dosis en la frecuencia de ninguno de estos eventos. Hubo un mayor porcentaje de casos de infección del tracto respiratorio superior en el grupo de 240 mg de Galc en comparación con el grupo de 120 mg. En ambos grupos, los eventos más comunes fueron dolor en el sitio de inyección, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, reacción en el sitio de inyección, dolor de espalda y sinusitis.

En el EC **NCT02959177**²¹ se realizó el análisis de eventos adversos hasta 10 meses después de iniciar el tratamiento (Tabla 5 del Anexo).

Cuatro pacientes informaron de SAE, todos ellos en los grupos de tratamiento de Galc. En el grupo de 120 mg apareció pérdida auditiva repentina, diente impactado y lesión de menisco. Desviación del tabique nasal fue el único informado en el grupo de 240 mg.

En otros dos EC (Tabla 3), el resultado principal fue el cambio medio del número de MHD mensuales desde el inicio hasta el último período de 28 días de la fase de tratamiento de 12 semanas. (Línea de base, semanas 9-12).

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos que los de los EC anteriores.

	NCT01625988	NCT02163993
Fase del EC	Fase 2	Fase 2b
Medida de resultado	Primaria	Primaria
Tipo migraña	Episódica o Crónica	Episódica
Duración EC	12 semanas (3 meses)	12 semanas (3 meses)
Inscripción	218	414
Asignación	Aleatorizado (1:1)	Aleatorizado (2:1:1:1:1)
Modelo de intervención	Asignación paralela	Asignación paralela
Enmascaramiento	Doble	Doble
Brazos	1. Placebo 2. LY2951742 150mg	1. Placebo 2. Galc 5mg 3. Galc 50mg 4. Galc 120mg 5. Galc 300mg
Vía de administración	Inyección subcutánea	Inyección subcutánea
Posología	Una vez cada 2 semanas	Una vez cada 28 días
Nº pacientes con intención de tratar	217 (Brazo 1 n=110, Brazo 2 n=107)	410 (Brazo 1 n=137, Brazo 2 n=68, Brazo 3 n=68, Brazo 4 n=70, Brazo 5 n=67)
Nº pacientes que completaron la fase de tratamiento	191 (88.0%) [Brazo 1 n=97 (88.2%), Brazo 2 n=94 (87.9%)]	375 (91.5%) [Brazo 1 n=126 (92.0%), Brazo 2 n=59 (86.8%), Brazo 3 n=66 (97.1%), Brazo 4 n=62 (88.6%), Brazo 5 n=62 (92.5%)]
Nº pacientes que interrumpieron la fase de tratamiento	26 (12.0%) [Brazo 1 n=13 (11.8%), Brazo 2 n=13 (12.1%)]	35 (8.5%) [Brazo 1 n=11 (8.0%), Brazo 2 n=9 (13.2%), Brazo 3 n=2 (2.9%), Brazo 4 n=8 (11.4%), Brazo 5 n=5 (7.5%)]
Nº pacientes que interrumpieron por eventos adversos	1 (0.5%) [Brazo 1 n=1 (0.9%), Brazo 2 n=0 (0%)]	2 (0.5%) [Brazo 1 n=0 (0%), Brazo 2 n=1 (1.5%), Brazo 3 n=0 (0%), Brazo 4 n=0 (0%), Brazo 5 n=1 (1.5%)]
Edad media	41.4 años	40.24 años
Sexo femenino	184 (84.8%)	340 (82.9%)
Sexo masculino	33 (15.2%)	70 (17.1%)
Etnia	Hispano o latino n=24 No hispano o latino n=193	Hispano o latino n=67 No hispano o latino n=343
Raza	Indio Americano o Nativo de Alaska n=1 Asiático n=4 Nativo de Hawai u otra isla del	Indio Americano o Nativo de Alaska n=2 Asiático n=11 Negro o afroamericano n=75

	Pacífico n=2 Negro o afroamericano n=51 Blanco n=150 Más de una raza n=4 Desconocido n=5	Blanco n=307 Más de una raza n=15
Región de inscripción	EEUU n=217	EEUU n=410
MHD mensuales (línea de base)	-	6.68 días
Nº pacientes analizados	216 (Brazo 1 n=110, Brazo 2 n=106)	402 (Brazo 1 n=134, Brazo 2 n=65, Brazo 3 n=68, Brazo 4 n=69, Brazo 5 n=66)
Reducción MHD mensuales	- 3.0 días (Brazo 1) - 4.2 días (Brazo 2)	- 3.7 días (Brazo 1) - 4.2 días (Brazo 2) - 3.9 días (Brazo 3) - 4.8 días (Brazo 4) - 4.3 días (Brazo 5)

Tabla 3 Descripción de los Ensayos Clínicos (Galc: galcanezumab; MHD: días de dolor de cabeza por migraña)

En el **NCT01625988** se observa que LY2951742 obtiene mejores resultados en la reducción de MHD mensuales en comparación con placebo.

En el **NCT02163993**, el brazo de Galc 120 mg reduce significativamente los MHD en comparación con placebo.

Los AE para **NCT01625988**^{22, 23} fueron similares en ambos grupos, siendo el más común infección en el tracto respiratorio superior (Tabla 6 del Anexo).

En cuanto a los eventos adversos de **NCT02163993**^{24, 25} se evaluaron hasta 24 semanas después de la primera dosis (Tabla 7 del Anexo). No se reportaron SAE en pacientes tratados con placebo, pero un paciente tratado con 120 mg de Galc tuvo que ser hospitalizado por apendicitis, lo que le llevó a la interrupción del tratamiento. Hubo un caso de anquilosia congénita en una niña cuyo padre estaba siendo tratado con Galc 300 mg. Dolor en el sitio de inyección fue el TEAE reportado con una frecuencia significativamente mayor en los pacientes tratados con Galc versus placebo. Un paciente del grupo de Galc 5 mg informa de discapacidad visual e interrumpe el tratamiento. Otro del grupo de 300 mg interrumpe el tratamiento por un empeoramiento de dolor abdominal persistente.

Hay otros tres EC (Tabla 4) que llegaron a obtener resultados completos.

	NCT02104765	NCT02766517	NCT01337596
Fase del EC	Fase 1	Fase 1 temprana	Fase 1
Condición	Sanos	Migraña episódica	Sanos
Duración EC	5-7 meses	5 días	6 semanas
Inscripción	45	37	63
Asignación	Aleatorizado	-	Aleatorizado
Modelo de intervención	Asignación paralela	Asignación de grupo único	Asignación paralela
Enmascaramiento	Doble	Ninguno	Doble

Brazos	1. Placebo 2. 5mg LY2951742 3. 50 mg LY2951742 4. 120mg LY2951742 5. 300mg LY2951742 6. Placebo 7. 300 mg LY2951742	1. Placebo + capsaicina 2. Galc 120mg + capsaicina 3. Galc 240mg + capsaicina	1. Placebo 2. 1mg LY2951742 3. 5mg LY2951742 4. 25mg LY2951742 5. 75mg LY2951742 6. 200mg LY2951742 7. 600mg LY2951742 8. Placebo 9. 150mg LY2951742
Vía de administración	Inyección subcutánea	Tópica	Inyección subcutánea
Posología	Dosis única (Brazos 1, 2, 3, 4 y 5) Una dosis cada 4 semanas (Brazos 6 y 7)	Dosis única	Dosis única (Brazos 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7) Una dosis cada 2 semanas (Brazos 8 y 9)
Nº pacientes con intención de tratar	45 [Brazo 1 n=8, Brazo 2 n=6, Brazo 3 n=6, Brazo 4 n=7, Brazo 5 n=8, Brazo 6 n=2, Brazo 7 n=8]	37 [Brazo 1 n=19, Brazo 2 n=9, Brazo 3 n=9]	63 [Brazo 1 n=7, Brazo 2 n=7, Brazo 3 n=7, Brazo 4 n=7, Brazo 5 n=7, Brazo 6 n=7, Brazo 7 n=12, Brazo 8 n=2, Brazo 9 n=7]
Nº pacientes que completaron la fase de tratamiento	41 (91.1%) [Brazo 1 n=8 (100%), Brazo 2 n=6 (100%), Brazo 3 n=5 (83.3%), Brazo 4 n=6 (85.7%), Brazo 5 n=7 (87.5%), Brazo 6 n=2 (100%), Brazo 7 n=7 (87.5%)]	37 (100%)	61 (96.8%) [Brazo 1 n=0 (0%), Brazo 2 n=0 (0%), Brazo 3 n=0 (0%), Brazo 4 n=0 (0%), Brazo 5 n=0 (0%), Brazo 6 n=5 (71.4%), Brazo 7 n=0 (0%), Brazo 8 n=0 (0%), Brazo 9 n=0 (0%)]
Nº pacientes que interrumpieron la fase de tratamiento	4 (8.9%) [Brazo 1 n=0 (0%), Brazo 2 n=0 (0%), Brazo 3 n=1 (16.7%), Brazo 4 n=1 (14.3%), Brazo 5 n=1 (12.5%), Brazo 6 n=0 (0%), Brazo 7 n=1 (12.5%)]	0 (0%)	2 (3.2%) [Brazo 1 n=0 (0%), Brazo 2 n=0 (0%), Brazo 3 n=0 (0%), Brazo 4 n=0 (0%), Brazo 5 n=0 (0%), Brazo 6 n=2 (28.6%), Brazo 7 n=0 (0%), Brazo 8 n=0 (0%), Brazo 9 n=0 (0%)]
Edad media	40 años	43.5 años	30.2 años
Sexo femenino	19 (42.2 %)	28 (75.7%)	0 (0%)
Sexo masculino	26 (57.8%)	9 (24.3%)	63 (100%)
Etnia	Hispano o latino n=3 No hispano o latino n=42	Hispano o latino n=6 No hispano o latino n=31	-
Raza	Asiático n=25 Blanco n=20	Asiático n=1 Negro o afroamericano n=13 Blanco n=22 Más de una raza n=1	Blanco n=63
Región de inscripción	EEUU n=45	EEUU n=37	Bélgica n=63
Nº pacientes analizados	45	37	63

Tabla 4 Descripción de los Ensayos Clínicos (Galc: galcanezumab)

El EC **NCT02104765**²⁶ evaluó la seguridad de LY2951742. Su medida de resultado primaria fue el número de participantes con algún SAE considerados por el investigador como relacionados con la administración del fármaco en estudio. (Línea de base, día 197). Ningún paciente presentó SAE.

Este ensayo incluye a participantes caucásicos y japoneses sanos, entre 20 y 65 años, de ambos sexos y con un IMC entre 18 y 35 Kg/m². Entre los criterios de exclusión se contempla alto nivel de consumo de cafeína por día, fumar en los últimos seis meses, haber recibido tratamiento con agentes

biológicos en los últimos tres meses, tener alergia a anticuerpos monoclonales humanizados, difenhidramina, epinefrina, metilprednisolona o LY2951742.

En el EC **NCT02766517**²⁷ se incluyeron participantes que completaron al menos 4 meses antes el NCT02163993 y recibieron placebo, 120 mg o 300 mg de Galc. El objetivo era evaluar cómo ciertos biomarcadores pueden estar relacionados con la respuesta del participante en el EC NCT02163993.

Las medidas de resultado primarias fueron flujo sanguíneo dérmico (DBF) inducido por capsaicina y niveles de CGRP en plasma. (Línea de base, día de la evaluación durante al menos 1h) (Tabla 5).

	DBF	Niveles CGRP
Placebo	606.1	1.748pg/ml
Galcanzumab 120mg	599.5	1.082pg/ml
Galcanzumab 300mg	689.2	1.370pg/ml

Tabla 5 Resultados NCT02766517

El EC **NCT01337596**²⁸ evalúa la seguridad y tolerabilidad de LY2951742 administrado como inyección SC única o múltiple en sujetos varones sanos. Su medida de resultado primaria es el número de participantes con AE clínicamente significativos. (Línea de base, hasta 6 meses). No ha habido SAE en ninguno de los grupos y tampoco hubo diferencias significativas en los AE.

Hay dos EC (Tabla 6) que tienen el reclutamiento terminado, pero todavía no hay resultados publicados.

	NCT02959190	NCT03559257 (CONQUER)
Fase del EC	Fase 3	Fase 3
Condición	Migraña	Migraña resistente al tratamiento
Duración del EC	1 año	3 meses
Inscripción	311	463
Asignación	Aleatorizado	Aleatorizado
Modelo de intervención	Asignación paralela	Asignación paralela
Enmascaramiento	Ninguno	Doble
Brazos	1. Dosis nivel 1 Galc 2. Dosis nivel 2 Galc	1. Placebo 2. Galcanzumab
Vía de administración	Inyección subcutánea	Inyección subcutánea
Posología	Una vez al mes	-

Tabla 6 Descripción de los Ensayos Clínicos (Galc: galcanzumab)

El EC **NCT02959190**²⁹ tiene como objetivo evaluar la seguridad y efectividad de Galc en participantes japoneses con migraña. La medida de resultado primaria es el porcentaje de participantes que interrumpen el tratamiento.

El EC **NCT03559257 (CONQUER)**³⁰ tiene como propósito evaluar la seguridad y eficacia de Galc en personas con migraña episódica o crónica resistente al tratamiento. La medida de resultado primaria es el cambio medio en el número de MHD mensuales desde el inicio.

Hay dos EC (Tabla 7) que están en la fase de reclutamiento, por lo tanto no hay resultados publicados.

	NCT03963232	NCT03432286
Fase del EC	Fase 3	Fase 3
Tipo de migraña	Episódica	Episódica
Duración del EC	52 semanas (aprox)	-
Inscripción	486	645
Asignación	Aleatorizado	Aleatorizado
Modelo de intervención	Asignación paralela	Asignación paralela
Enmascaramiento	Doble	Doble
Brazos	1. Placebo 2. Galcanezumab	1. Placebo 2. Galcanezumab 3. Galcanezumab PK Lead-in
Vía de administración	Inyección subcutánea	Inyección subcutánea

Tabla 7 Descripción de los Ensayos Clínicos

El objetivo de **NCT03963232**³¹ es determinar si Galc es seguro y efectivo en participantes con migraña episódica y el de **NCT03432286**³² es evaluar la seguridad y eficacia en participantes de 6 a 17 años con migraña episódica. Ambos tienen como medida de resultado primaria el cambio medio en el número de MHD mensuales desde el inicio.

Otro EC de fase 4, **NCT04271202**³³, aún no está reclutando. Es un ensayo abierto y de grupo único. Se utiliza una dosis de Galc 120 mg administrados mensualmente. Tiene como propósito comprender mejor los mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales dirigidos al CGRP en la prevención de la migraña. El protocolo permitirá a los investigadores determinar si el sitio principal de acción de esta nueva clase de medicamentos profilácticos para la migraña actúa dentro o fuera del cerebro y, de ser así, dónde.

Todos estos EC fueron patrocinados por Eli Lilly and Company, excepto **NCT04271202**, cuyo patrocinador fue Centro Médico Beth Israel Deaconess.

5.2 Erenumab

Existen ocho EC sobre erenumab (Eren o AMG334) que tienen resultados.

Hay tres EC (Tabla 8) con el objetivo principal de evaluar el cambio en el número de días mensuales de migraña (DMM) desde la fase inicial de cuatro semanas hasta las últimas cuatro semanas de la fase de tratamiento.

Un día de migraña se consideró cualquier día en el que el participante experimentaba un dolor de cabeza de migraña con o sin aura (inicio, continuación o recurrencia del dolor de cabeza de migraña).

La población de estos ensayos estuvo formada por pacientes de ambos sexos, la mayoría entre 18 y 65 años, pero con algún caso de hasta 74 años. Otras condiciones fueron que el inicio de la migraña se produjese antes de los 50 años, que no tuvieran antecedentes de cefalea en racimos o migraña hemipléjica, que no hubieran utilizado medicamentos preventivos durante los dos meses previos a la fase inicial ni inyección de toxina botulínica en la cabeza o cuello desde los seis meses anteriores al inicio del ensayo. A estos pacientes se les requirió tener un 80% de cumplimiento de registro de dolor de cabeza en el diario electrónico^{35, 37, 39}.

Para los EC que evalúan la migraña episódica (**NCT01952574**^{34, 35} y **ARISE**^{38, 39}) se requería, además, tener antecedentes de migraña (con o sin aura) durante al menos 12 meses antes del cribado, teniendo entre 4 y 14 días de migraña y menos de 15 días de dolor de cabeza por mes, en cada uno de los tres meses previos al cribado. Se excluyeron los pacientes que no obtuvieron respuesta terapéutica a más de dos categorías de medicamentos preventivos durante al menos seis semanas de tratamiento, y que no hayan presentado un uso excesivo de medicamentos para la migraña aguda.

Para **NCT02066415**^{36, 37} los pacientes debían presentar una historia de migraña crónica (con o sin aura), con al menos 15 días mensuales de dolor de cabeza, de los cuales 8 o más debían ser de migraña, en cada uno de los 3 meses anteriores al cribado. Se permitió participar en el estudio a pacientes con uso excesivo de medicamentos para la migraña aguda. No debían de tener antecedentes de migraña crónica con dolor continuo en el mes anterior al cribado ni falta de respuesta terapéutica a más de tres categorías de medicamentos preventivos, de al menos seis semanas de tratamiento.

	NCT01952574	NCT02066415	NCT02483585 (ARISE)
Fase del EC	Fase 2	Fase 2	Fase 3
Medida de resultado	Primaria	Primaria	Primaria
Tipo de migraña	Episódica	Crónica	Episódica
Duración del EC	12 semanas	12 semanas	12 semanas
Inscripción	483 (Brazo 1 n=160, Brazo 2 n=108, Brazo 3 n=108, Brazo 4 n=107)	667 (Brazo 1 n=286, Brazo 2 n=191, Brazo 3 n=190)	577 (Brazo 1 n=291, Brazo 2 n=286)
Asignación	Aleatorizado (3:2:2:2)	Aleatorizado (3:2:2)	Aleatorizado (1:1)

Modelo de intervención	Asignación paralela	Asignación paralela	Asignación paralela
Enmascaramiento	Triple	Triple	Cuádruple
Brazos	1. Placebo 2. Eren 7 mg 3. Eren 21 mg 4. Eren 70 mg	1. Placebo 2. Eren 70 mg 3. Eren 140mg	1. Placebo 2. Eren 70 mg
Vía de administración	Inyección subcutánea	Inyección subcutánea	Inyección subcutánea
Posología	1 vez al mes	1 vez al mes	1 vez al mes
Nº pacientes con intención de tratar	472 (Brazo 1 n=153, Brazo 2 n=108, Brazo 3 n=105, Brazo 4 n=106)	660 (Brazo 1 n=282, Brazo 2 n=190, Brazo 3 n=188)	572 (Brazo 1 n=289, Brazo 2 n=283)
Nº pacientes que completaron fase tratamiento	451 (95.6%) [Brazo 1 n=143 (93.5%), Brazo 2 n=105 (97.2%), Brazo 3 n=101 (96.2%), Brazo 4 n=102 (96.2%)]	637 (96.5%) [Brazo 1 n=269 (95.4%), Brazo 2 n=184 (96.8%), Brazo 3 n=184 (97.9%)]	546 (95.5%) [Brazo 1 n=275 (95.2%), Brazo 2 n=271 (95.8%)]
Nº pacientes que interrumpieron fase tratamiento	21 (4.4%) [Brazo 1 n=10 (6.5%), Brazo 2 n=3 (2.8%), Brazo 3 n=4 (3.8%), Brazo 4 n=4 (3.8%)]	23 (3.5%) [Brazo 1 n=13 (4.6%), Brazo 2 n=6 (3.2%), Brazo 3 n=4 (2.1%)]	26 (4.5%) [Brazo 1 n=14 (4.8%), Brazo 2 n=12 (4.2%)]
Nº pacientes que interrumpieron por eventos adversos	8 (1.7%) [Brazo 1 n=2 (1.3%), Brazo 2 n=2 (1.9%), Brazo 3 n=1 (1.0%), Brazo 4 n=3 (2.8%)]	4 (0.6%) [Brazo 1 n=2 (0.7%), Brazo 2 n=0 (0%), Brazo 3 n=2 (1.1%)]	-
Edad media	41.1 años	42.1 años	42.3 años
Sexo femenino	n=389 (80.5%)	n=552 (82.8%)	n=492 (85.3%)
Sexo masculino	n=94 (19.5%)	n=115 (17.2%)	n=85 (14.7%)
Etnia	Hispano o latino n=30 No hispano o latino n=453	Hispano o latino n=26 No hispano o latino n=641	Hispano o latino n=57 No hispano o latino n=520
Raza	Asiático n=4 Nativo de Hawai u otra isla del Pacífico n=1 Negro o afroamericano n=32 Blanco n=442 Múltiple n=1 Otro n=3	Asiático n=8 Negro o afroamericano n=27 Blanco n=628 Otro n=4	Asiático n=2 Nativo de Hawai u otra isla del Pacífico n=1 Negro o afroamericano n=51 Blanco n=518 Múltiple n=3 Otro n=2
Región de inscripción	América del Norte n=259 Europa n=224	América del Norte n=315 Europa n=352	América del Norte n=338 Europa n=239
DMM (línea de base)	8.73 días	17.99 días	8.32 días
Nº pacientes analizados	466 (Brazo 1 n=153, Brazo 2 n=107, Brazo 3 n=102, Brazo 4 n=104)	656 (Brazo 1 n=281, Brazo 2 n=188, Brazo 3 n=187)	570 (Brazo 1 n=288, Brazo 2 n=282)
Reducción DMM	- 2.3 (Brazo 1) - 2.2 (Brazo 2) - 2.4 (Brazo 3) - 3.4 (Brazo 4)	- 4.2 (Brazo 1) - 6.6 (Brazo 2) - 6.6 (Brazo 3)	- 1.8 (Brazo 1) - 2.9 (Brazo 2)

Tabla 8 Descripción de los Ensayos Clínicos (Eren: erenumab; DMM: días mensuales de migraña)

En **NCT01952574**, las reducciones medias de los DMM fueron estadísticamente significativas sólo con la dosis de 70 mg de Eren ($p < 0.05$).

En los EC **NCT02066415** y **ARISE**, también se observó con Eren una reducción significativa de los DMM en comparación con placebo ($p < 0.001$).

En cuanto a los eventos adversos, en el EC **NCT01952574** se analizaron hasta empezar con el tratamiento abierto de 12 semanas (Tabla 8 del Anexo).

En el EC **NCT02066415** se realizaron hasta 16 semanas después de la última dosis, evaluando un total de 24 semanas (Tabla 9 del Anexo).

En el EC **ARISE** se evaluaron los eventos adversos hasta 12 semanas después de la última dosis (Tabla 10 del Anexo).

En otros dos EC (Tabla 9), el resultado principal fue el cambio promedio en el número de DMM desde la fase inicial de cuatro semanas hasta los últimos tres meses del tratamiento. Los criterios de inclusión y exclusión son los mismos que para los anteriores ensayos de migraña episódica.

	NCT02456740 (STRIVE)	NCT02630459
Fase del EC	Fase 3	Fase 2
Medida de resultado	Primaria	Primaria
Tipo de migraña	Episódica	Episódica
Duración del EC	24 semanas	24 semanas
Inscripción	955 (Brazo 1 n=319, Brazo 2 n=317, Brazo 3 n=319)	475 (Brazo 1 n=136, Brazo 2 n=67, Brazo 3 n=135, Brazo 4 n=137)
Asignación	Aleatorizado (1:1:1)	Aleatorizado (2:1:2:2)
Modelo de intervención	Asignación paralela	Asignación paralela
Enmascaramiento	Cuádruple	Triple
Brazos	1. Placebo 2. Eren 70 mg 3. Eren 140 mg	1. Placebo 2. Eren 28 mg 3. Eren 70 mg 4. Eren 140 mg
Vía de administración	Inyección subcutánea	Inyección subcutánea
Posología	Una vez al mes	Una vez al mes
Nº pacientes con intención de tratar	952 (Brazo 1 n=319, Brazo 2 n=314, Brazo 3 n=319)	474 (Brazo 1 n=136, Brazo 2 n=66, Brazo 3 n=135, Brazo 4 n=137)
Nº pacientes que completaron fase tratamiento	858 (90.1%) [Brazo 1 n=282 (88.4%), Brazo 2 n=284 (90.4%), Brazo 3 n=292 (91.5%)]	462 (97.5%) [Brazo 1 n=133 (97.8%), Brazo 2 n=65 (98.5%), Brazo 3 n=130 (96.3%), Brazo 4 n=134 (97.8%)]
Nº pacientes que interrumpieron fase tratamiento	94 (9.9%) [Brazo 1 n=37 (11.6%), Brazo 2 n=30 (9.6%), Brazo 3 n=27 (8.5%)]	12 (2.5%) [Brazo 1 n=3 (2.2%), Brazo 2 n=1 (1.5%), Brazo 3 n=5 (3.7%), Brazo 4 n=3 (2.2%)]
Edad media	40.9 años	44.0 años
Sexo femenino	n=814 (85.2%)	n=400 (84.2%)
Sexo masculino	n=141 (14.8%)	n=75 (15.8%)
Etnia	Hispano o latino n=80 No hispano o latino n=875	No hispano o latino n=475
Raza	Indio Americano o Nativo de Alaska n=3 Asiático n=17 Nativo de Hawai u otra isla del Pacífico n=1	Asiático n=475

	Negro o afroamericano n=66 Blanco n=851 Múltiple n=3 Otro n=14	
Región de inscripción	América del Norte n=477 Europa n=478	Japón n=475
DMM (línea de base)	8.29 días	7.86 días
Nº pacientes analizados	946 (Brazo 1 n=316, Brazo 2 n=312, Brazo 3 n=318)	473 (Brazo 1 n=136, Brazo 2 n=66, Brazo 3 n=135, Brazo 4 n=136)
Reducción DMM	- 1.8 (Brazo 1) - 3.2 (Brazo 2) - 3.7 (Brazo 3)	0.1 (Brazo 1) - 1.2 (Brazo 2) - 2.3 (Brazo 3) - 1.8 (Brazo 4)

Tabla 9 Descripción de los Ensayos Clínicos (Eren: erenumab; DMM: días mensuales de migraña)

En el EC **STRIVE**^{40, 41} se realizó un análisis de eventos adversos hasta 16 semanas después de la última dosis (Tabla 11 del Anexo). La frecuencia y gravedad de estos fue similar entre los grupos de Eren y el grupo de placebo.

En el EC **NCT02630459**^{42, 43} se evaluó un análisis de eventos adversos hasta 10 meses después de recibir la primera dosis de IP (Tabla 12 del Anexo). La incidencia de eventos adversos fue similar en todos los grupos de tratamiento. Los informados con mayor frecuencia fueron nasofaringitis, estreñimiento, faringitis y dolor de espalda.

Otros dos EC de fase 1 tenían el objetivo principal de determinar si Eren es seguro y bien tolerado en adultos sanos y pacientes con migraña. Ambos estudios fueron aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. En **NCT01688739**⁴⁴ se utilizaron dosis únicas ascendentes y los participantes se inscribieron en siete cohortes, seis de ellas para sujetos sanos y una para pacientes con migraña. En **NCT01723514**⁴⁵ se utilizaron dosis múltiples ascendentes y los participantes se inscribieron en seis cohortes, cuatro de ellas para sujetos sanos y dos para pacientes con migraña.

Sus medidas de resultado primarias fueron determinar el número de participantes con AE y el número de participantes que desarrollaron anticuerpos anti-erenumab. Además, el estudio de dosis múltiples también evaluó el número de pacientes con ideación y comportamientos suicidas.

En el estudio de dosis únicas se notificaron AE en el 83.3% de los sujetos sanos y en el 91.7% de los pacientes con migraña. El único notificado con frecuencia en sujetos sanos fue cefalea y en pacientes con migraña,

nasofaringitis, artralgia e influenza fueron los más frecuentes. No se informó de ningún SAE y la mayoría de los AE fueron de gravedad leve o moderada.

En el estudio de dosis múltiples se notificaron AE en el 84.4% de sujetos sanos y en el 100% de pacientes con migraña. Entre los sujetos sanos, los de mayor frecuencia fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza y gastroenteritis. Entre los pacientes con migraña los más frecuentes fueron nasofaringitis, leucocituria, hematuria y dolor orofaríngeo. Se notificaron SAE en tres sujetos, uno de ellos, sano, informó de poliartritis. En el grupo de migraña, uno de ellos informó de estado de ánimo deprimido e ideación suicida, y otro de neutropenia.

En el EC **NCT02542605**⁴⁶ el objetivo principal fue evaluar el bloqueo del receptor CGRP por Eren en la prevención de ataques similares a la migraña. Estos ataques fueron inducidos por PACAP-38 en pacientes con migraña. Su medida de resultado primaria fue evaluar el número de participantes con un MLA dentro de las 24 horas posteriores a la infusión del agente de desafío.

Un MLA se define como el cumplimiento de uno de estos criterios⁴⁶:

- Dolor de cabeza con al menos dos de las siguientes características: unilateral, pulsátil, intensidad moderada o severa, imposibilidad de realizar actividad física rutinaria, y durante el dolor de cabeza presentar náuseas, vómitos, fotofobia o fonofobia.
- Dolor de cabeza similar al ataque de migraña tratado con un triptán.

Los EC **NCT0333109 (EMPOWER)**⁴⁷ y **NCT04179474**⁴⁸ tienen el reclutamiento terminado, pero todavía no se han publicado sus resultados.

El primero es un estudio de fase 3, aleatorizado y doble ciego, cuyo propósito es evaluar la eficacia y seguridad de Eren subcutáneo una vez al mes en pacientes con migraña episódica. Su medida de resultado primaria es el cambio en los DMM desde el inicio hasta el mes 3.

El segundo tiene el objetivo de evaluar el potencial de una interacción farmacocinética (PK) y proporcionar información de seguridad y tolerabilidad cuando se administran concomitantemente Ubrogepant y Erenumab o Ubrogepant y Galcanezumab. Sus medidas de resultado primarias son:

1. Área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo desde el tiempo 0 hasta el tiempo t (AUC_{0-t}) para Ubrogepant [Marco de tiempo: período de tratamiento de 17 días]
2. Área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo desde el tiempo 0 hasta infinito ($AUC_{0-\infty}$) para Ubrogepant [Marco de tiempo: período de tratamiento de 17 días]
3. Concentración máxima de fármaco en plasma (C_{max}) [Marco de tiempo: período de tratamiento de 17 días]

Hay seis EC que están en la fase de reclutamiento y no tienen resultados publicados. El primero es de fase 1, el segundo de fase 3 y el resto de fase 4. Estos son:

- **NCT03499119**⁴⁹ es un estudio abierto, aleatorizado, de dosis múltiples que evalúa la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de erenumab en niños y adolescentes con migraña.
- **NCT03867201**⁵⁰ evalúa la seguridad y eficacia en adultos con migraña crónica. Su medida de resultado primaria es el cambio de DMM desde el inicio hasta las últimas cuatro semanas de la fase de tratamiento.
- **NCT03927144**⁵¹ tiene como objetivo principal demostrar la superioridad de erenumab subcutáneo en comparación con los profilácticos orales sobre el beneficio sostenido.
- **NCT03977649**⁵² tiene como propósito investigar los efectos de erenumab en la sensibilización central y la conectividad de las redes cerebrales de pacientes con migraña.
- **NCT04084314**⁵³ es un estudio abierto de 128 semanas que tiene el objetivo de evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de 70 mg y 140 mg de erenumab.
- **NCT03773562**⁵⁴ tiene como objetivo identificar los cambios en la función y estructura del cerebro que se correlacionan con la respuesta a Eren, además pretende desarrollar modelos utilizando datos de imágenes y datos clínicos para predecir qué pacientes responderán a Eren.

Otros siete EC están activos pero no reclutando, por lo que no tienen resultados publicados. Los cuatro primeros son de fase 3 y los tres restantes de fase 4, y son los siguientes:

- **NCT03096834 (LIBERTY)** ⁵⁵ tiene como objetivo evaluar la efectividad de la inyección de erenumab en la prevención de migraña en adultos en los que han fallado otras terapias.
- **NCT03812224** ⁵⁶ tiene como medida de resultado primaria evaluar el cambio en DMM desde el inicio hasta el último trimestre de la fase de tratamiento de seis meses.
- **NCT03832998** ⁵⁷ evalúa la eficacia y seguridad en pacientes pediátricos con migraña crónica.
- **NCT03836040** ⁵⁸ tiene el mismo objetivo que el EC anterior, pero para la migraña episódica.
- **NCT03828539** ⁵⁹ se propone determinar la seguridad y eficacia de 70 mg y 140 mg de Eren comparado con topiramato para la migraña episódica.
- **NCT03971071** ⁶⁰ evalúa la eficacia y seguridad de Eren en adultos con migraña crónica y dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos.
- **NCT03912337** ⁶¹ tiene como objetivo evaluar el efecto de erenumab en comparación con placebo sobre la discapacidad laboral en sujetos trabajadores con migraña episódica.

Otros cuatro EC todavía no están reclutando. El primero es de fase 3 y los demás de fase 4, y son:

- **NCT04114630** ⁶² evalúa la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con migraña episódica, crónica o de alta frecuencia tratados con Eren y que presentan comorbilidades asociadas.
- **NCT04252742 (EMBRACE)** ⁶³ tiene como objetivo evaluar el beneficio del tratamiento con erenumab en la duración del dolor de cabeza de intensidad al menos moderada.
- **NCT04265755** ⁶⁴ explora la relación entre la respuesta clínica al erenumab y los biomarcadores genéticos.
- **NCT04294147** ⁶⁵ tiene como propósito medir el tiempo de vaciado gastrointestinal utilizando la tecnología de cápsula de motilidad inalámbrica (WMC) (SmartPill TM aprobada por la FDA) en participantes adultos con migraña que están tomando galcanezumab o erenumab.

5.3 Fremanezumab

Existen cuatro EC sobre fremanezumab (Frem o TEV-48125) que presentan resultados (Tabla 10):

	NCT02621931	NCT02629861	NCT02638103 (HALO)	NCT03308968 (FOCUS)
Fase del EC	Fase 3	Fase 3	Fase 3	Fase 3
Tipo de migraña	Crónica	Episódica	Episódica o Crónica	Episódica o Crónica
Duración del EC	12 semanas	12 semanas	12 meses	12 semanas
Inscripción	1130	875	1890	838
Asignación	Aleatorizado (1:1:1)	Aleatorizado (1:1:1)	Aleatorizado	Aleatorizado (1:1:1)
Modelo de intervención	Asignación paralela	Asignación paralela	Asignación paralela	Asignación paralela
Enmascaramiento	Cuádruple	Cuádruple	Cuádruple	Cuádruple
Brazos	1. Placebo 2. Frem trimestral 3. Frem mensual	1. Placebo 2. Frem trimestral 3. Frem mensual	1. Frem 225mg mens con particip nuevos 2. Frem 225mg mens con particip activos 3. Frem 675mg trim con particip nuevos 4. Frem 675mg trim con particip activos	1. Placebo 2. Frem trimestral 3. Frem mensual
Vía de administración	Inyección subcutánea	Inyección subcutánea	Inyección subcutánea	Inyección subcutánea
Posología	1. Pla una vez/mes 2. 675mg frem/Pla/Pla 3. 675/225/225mg frem	1. Pla una vez/mes 2. 675mg frem/Pla/Pla 3. 675/225/225mg frem	1. Frem 225mg mens 2. Frem 225mg mens 3. Frem 675mg trim 4. Frem 675mg trim	1. Placebo mensual 2. Frem trimestral 3. Frem mensual
Nº pacientes con intención de tratar	1130 (Brazo 1 n=375, Brazo 2 n=376, Brazo 3 n=379)	875 (Brazo 1 n=294, Brazo 2 n=291, Brazo 3 n=290)	1890 (Brazo 1 n=419, Brazo 2 n=526, Brazo 3 n=420, Brazo 4. n=525)	838 (Brazo 1 n=279, Brazo 2 n=276, Brazo 3 n=283)
Nº pacientes que completaron la fase de tratamiento	1034 (91.5%) [Brazo 1 n=342 (91.2%), Brazo 2 n=349 (92.8%), Brazo 3 n=343 (90.5%)]	791 (90.4%) [Brazo 1 n=265 (90.1%), Brazo 2 n=264 (90.7 %), Brazo 3 n=262 (90.3%)]	1439 (76.1%) [Brazo 1 n=313 (74.7%), Brazo 2 n=408 (77.6 %), Brazo 3 n=335 (79.8%), Brazo 4 n=383 (73.0%)]	807 (96.3%) [Brazo 1 n=264 (94.6%), Brazo 2 n=271 (98.2 %), Brazo 3 n=272 (96.1%)]
Nº pacientes que interrumpieron la fase de tratamiento	96 (8.5%) [Brazo 1 n=33 (8.8%), Brazo 2 n=27 (7.2%), Brazo 3 n=36 (9.5%)]	84 (9.6%) [Brazo 1 n=29 (9.9%), Brazo 2 n=27 (9.3%), Brazo 3 n=28 (9.7%)]	451 (23.9%) [Brazo 1 n=106 (25.3%), Brazo 2 n=118 (22.4 %), Brazo 3 n=85 (20.2%), Brazo 4 n=142 (27.0%)]	31 (3.7%) [Brazo 1 n=15 (5.4%), Brazo 2 n=5 (1.8 %), Brazo 3 n=11 (3.9%)]
Nº pacientes que interrumpieron por eventos adversos	20 (1.8%) [Brazo 1 n=8 (2.1%), Brazo 2 n=5 (1.3%), Brazo 3 n=7 (1.8%)]	16 (1.8%) [Brazo 1 n=7 (2.4%), Brazo 2 n=5 (1.7%), Brazo 3 n=4 (1.4%)]	76 (4.0%) [Brazo 1 n=18 (4.3%), Brazo 2 n=18 (3.4%), Brazo 3 n=22 (5.3%), Brazo 4 n=18 (3.4%)]	8 (1.0%) [Brazo 1 n=3 (1.1%), Brazo 2 n=1 (0.4 %), Brazo 3 n=4 (1.4%)]
Edad media	41.3 años	41.8 años	43.5 años	46.2 años
Sexo femenino	n=991 (87.7%)	n=742 (84.8%)	n=1645 (87%)	n=700 (83.5%)
Sexo masculino	n=139 (12.3%)	n=133 (15.2%)	n=245 (13%)	n=138 (16.5%)
Etnia	Hispano o latino n=95 No hispano o latino n=1033 Desconocido n=2	Hispano o latino n=103 No hispano o latino n=770 Desconocido n=2	Hispano o latino n=146 No hispano o latino n=1738 Desconocido n=6	Hispano o latino n=24 No hispano o latino n=779 Desconocido n=35
Raza	Indio Americano o Nativo de Alaska n=6 Asiático n=121 Nativo de Hawai u otra isla del Pacífico n=3 Negro n=99 Blanco n=893 Otro n=8	Indio Americano o Nativo de Alaska n=4 Asiático n=77 Nativo de Hawai u otra isla del Pacífico n=1 Negro n=86 Blanco n=700 Otro n=7	Indio Americano o Nativo de Alaska n=6 Asiático n=191 Nativo de Hawai u otra isla del Pacífico n=3 Negro n=148 Blanco n=1530 Otro n=12	Indio Americano o Nativo de Alaska n=1 Asiático n=4 Negro o afroamericano n=8 Blanco n=786 Otro n=4 Desconocido n=35
DMM o dolor de cabeza (período inicial de 28 días)	13.1 días	9.1 días	-	14.2 días

Nº pacientes analizados	1121 (Brazo 1 n=371, Brazo 2 n=375, Brazo 3 n=375)	865 (Brazo 1 n=290, Brazo 2 n=288, Brazo 3 n=287)	1888 (Brazo 1 n=418, Brazo 2 n=526, Brazo 3 n=419, Brazo 4 n=525)	837 (Brazo 1 n=278, Brazo 2 n=276, Brazo 3 n=283)
Reducción DMM o dolor de cabeza	- 2.5 (Brazo 1) - 4.3 (Brazo 2) - 4.6 (Brazo 3)	- 2.7 (Brazo 1) - 4.0 (Brazo 2) - 4.2 (Brazo 3)	-	- 0.6 (Brazo 1) - 3.7 (Brazo 2) - 4.2 (Brazo 3)

Tabla 9 Descripción de Ensayos Clínicos (Frem: fremanezumab, Pla: placebo; particip: participantes; mens: mensual; trim: trimestral; DMM: días mensuales de migraña)

Los participantes de estos estudios tenían entre 18 y 70 años, con una historia de migraña de al menos un año y diagnosticada antes de los 50. También debían haber experimentado migraña episódica o crónica con elevada frecuencia durante el período pretratamiento de 28 días^{67, 69, 70, 72}.

En los dos primeros estudios (**NCT02621931**^{66, 67} y **NCT02629861**^{68, 69}) se comparó el período de 28 días anteriores a iniciar el tratamiento con el período de tratamiento de 12 semanas. Sus medidas de resultado primarias fueron el cambio medio en el número de DMM o de dolor de cabeza y el número de participantes que presentaron eventos adversos.

Los pacientes recibieron inyecciones SC de placebo o Frem mensual o trimestralmente. Todos los pacientes recibieron tres inyecciones SC abdominales al inicio del estudio y una inyección en las semanas 4 y 8. Las dosis de Frem trimestral fueron de 675 mg cada tres meses, y en el caso del grupo de Frem mensual de 675 mg al inicio y de 225 mg en los meses 1 y 2.

Para ambos EC, el cambio medio en los DMM o de dolor de cabeza fue significativamente mayor con Frem mensual o trimestral que con placebo. En cuanto a los AE no hubo diferencias significativas entre los tres grupos.

El EC **HALO**⁷⁰ evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo de la administración SC de Frem en pacientes adultos con migraña episódica o crónica. Su medida de resultado primaria fue evaluar el número de participantes que presentaron eventos adversos.

El EC **FOCUS**^{71, 72} tuvo como objetivo investigar la eficacia y tolerabilidad de Frem en pacientes con migraña episódica o crónica que no habían respondido a dos o cuatro clases de medicamentos preventivos. Su medida de resultado primaria fue el cambio medio en el número mensual de MHD desde el período pretratamiento hasta 12 semanas después de la primera dosis.

Hay dos EC que están finalizados pero no tienen resultados publicados. Estos son ensayos de fase 2 y 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de asignación paralela y enmascaramiento cuádruple.

El EC **NCT03303092**⁷³ valoró la eficacia y seguridad de la administración SC de Frem para el tratamiento preventivo de la migraña episódica, mientras que **NCT03303079**⁷⁴ lo analizó para la migraña crónica. Para ambos, la medida de resultado primaria fue el cambio medio en MHD mensuales durante el período de 12 semanas después de la primera dosis.

Otro EC de fase 3, **NCT04355117**⁷⁵, se encuentra en el período de reclutamiento y tiene como objetivo evaluar la seguridad de Frem cuando se autoadministra subcutáneamente en casa.

Otros dos EC están activos pero no reclutando, y son **NCT04041284**⁷⁶ de fase 4 y **NCT03303105**⁷⁷ de fase 3. El objetivo principal del primero es evaluar la eficacia de Frem (225 mg, SC mensual) en pacientes adultos con migraña y trastorno depresivo mayor. Para el segundo, su propósito es analizar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de la administración subcutánea de Frem para el tratamiento preventivo de la migraña episódica y crónica.

El EC **NCT04334408**⁷⁸ de fase 2 todavía no está reclutando. Los investigadores están tratando de obtener más información sobre los efectos secundarios de Frem al tratar a pacientes con arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) para las migrañas.

5.4 Eptinezumab

Los EC sobre eptinezumab (Eptin o ALD403) que presentan resultados son tres. Los dos primeros son ensayos aleatorizados, doble ciego, de asignación paralela y enmascaramiento cuádruple.

NCT02275117⁷⁹ es un EC de fase 2 que evaluó la eficacia, seguridad y farmacocinética de ALD403 administrado por vía IV en pacientes con migraña crónica. Su medida de resultado primaria fue determinar el número de participantes que tuvieron una reducción en los DMM de al menos el 75% durante las 12 primeras semanas en comparación con el valor inicial.

NCT02559895 (PROMESA-1)⁸⁰ es un EC de fase 3 que evaluó la eficacia y seguridad de ALD403 administrado por vía IV cada 12 semanas en pacientes

con migraña episódica. Su medida de resultado primaria fue el cambio en los DMM desde el inicio hasta la semana 12.

El EC **NCT02985398**⁸¹ es un EC de fase 3, de asignación de grupo único y sin enmascaramiento que tuvo como objetivo evaluar la seguridad a largo plazo de Eptin administrado por vía IV en pacientes con migraña crónica. Su medida de resultado primaria fue determinar el número de pacientes con AE.

Hay dos EC que están terminados pero no tienen resultados publicados. El primero es de fase 1 y el segundo de fase 3.

- **NCT01772524**⁸² tuvo como objetivo evaluar la seguridad, farmacocinética y eficacia de una dosis única de Eptin en la prevención del dolor de cabeza por migraña en pacientes que sufren esta patología de forma episódica frecuente.
- **NCT02974153**⁸³ determinó la eficacia y seguridad de Eptin en la prevención de la migraña crónica.

Otro EC de fase 3 está en la fase de reclutamiento y no presenta resultados. Este es el EC **NCT04152083 (RELIEVE)**⁸⁴, que pretende evaluar la eficacia y seguridad de Eptin administrado por vía IV en sujetos que experimentan un ataque agudo de migraña.

6. DISCUSIÓN

La migraña es una enfermedad que representa un importante problema de salud a nivel mundial, debido a la alta prevalencia y a la limitación para la realización de las actividades habituales durante la crisis.

En este trabajo de revisión bibliográfica se han analizado todos los Ensayos Clínicos sobre galcanezumab (Emgality®), autorizado en España para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos cuatro episodios al mes. El Sistema Nacional de Salud financia a pacientes con al menos ocho episodios al mes y tres o más fracasos de tratamientos preventivos utilizados a dosis suficientes durante al menos tres meses, siendo uno de ellos toxina botulínica en el caso de migraña crónica. La dosis recomendada es de 120 mg inyectados por vía subcutánea una vez al mes, tras una dosis de carga inicial de 240 mg. Después de tres meses de tratamiento se evaluará la necesidad de continuar con el mismo.

Entre todos los Ensayos Clínicos que se llevaron a cabo para evaluar la eficacia y seguridad de este nuevo fármaco, la Agencia Europea del Medicamento se basó en tres de ellos para autorizar su comercialización¹².

Estos tres son Ensayos Clínicos de fase 3, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, en los que se evaluaron dos dosis de galcanezumab administradas por vía subcutánea. Dos de ellos incluían pacientes con migraña episódica, EVOLVE-1 y EVOLVE-2, y uno con migraña crónica, REGAIN.

La variable principal fue el cambio respecto a la media basal de los días de migraña al mes durante la fase de tratamiento doble ciego, obteniendo diferencias estadísticamente significativas para ambas dosis de galcanezumab en comparación con placebo.

Los efectos adversos más frecuentes fueron reacciones en el lugar de la inyección, estreñimiento, vértigo y reacciones de hipersensibilidad.

Existen otros dos anticuerpos monoclonales contra el CGRP, erenumab y fremanezumab, que han sido autorizados recientemente por la Agencia Europea del Medicamento para la misma indicación que galcanezumab.

Erenumab (Aimovig®) es de prescripción y recogida hospitalaria y requiere un seguimiento adicional. La posología es de 70-140 mg cada cuatro semanas

y sus efectos adversos más frecuentes son reacciones en el lugar de la inyección, estreñimiento, espasmos musculares y prurito.

Por el contrario, fremanezumab (Ajovy®) todavía no está comercializado en España. Se dispone de dos opciones de pauta posológica: 225 mg una vez al mes o 675 mg cada tres meses. Las reacciones adversas fueron observadas en la zona de la inyección, de breve duración e intensidad moderada.

Además, existe otro anticuerpo monoclonal contra CGRP denominado eptinezumab (Vyepiti®), que está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para la prevención de la migraña. Se diferencia de los anteriores en la vía de administración, que en este caso es intravenosa. La dosis recomendada es de 100 mg cada tres meses. La eficacia y seguridad de eptinezumab se demostró en dos Ensayos Clínicos de fase 3 (PROMISE-I para la migraña episódica y PROMISE-II para la migraña crónica).

Estos nuevos fármacos son tratamientos específicamente diseñados para la migraña, mientras que los tratamientos preventivos clásicos utilizaban herramientas terapéuticas derivadas de otras ramas de la medicina.

Algunos tratamientos para la migraña también actúan sobre la vía del CGRP, pero erenumab es el único que bloquea de forma selectiva el receptor donde actúa este neuropéptido, lo que minimiza los efectos adversos en el paciente.

El resto de anticuerpos monoclonales contra CGRP se unen directamente a este ligando para inhibir su actividad biológica.

La mayor parte de los tratamientos preventivos disponibles hasta ahora se pautan diariamente por vía oral. Sin embargo los anticuerpos monoclonales contra CGRP tienen una semivida larga, entre 27 y 32 días, por lo que se administran mensual o trimestralmente. Todos ellos se administran por vía subcutánea, excepto eptinezumab que es intravenosa. La falta de adherencia de los pacientes queda reducida por la comodidad de la administración.

Los tratamientos preventivos clásicos pueden tardar en actuar hasta dos meses, mientras que los nuevos anticuerpos monoclonales contra CGRP logran una respuesta entre la primera y la segunda semana.

Erenumab es el único anticuerpo monoclonal totalmente humano, lo que garantiza una menor inmunogenicidad. Los demás son anticuerpos

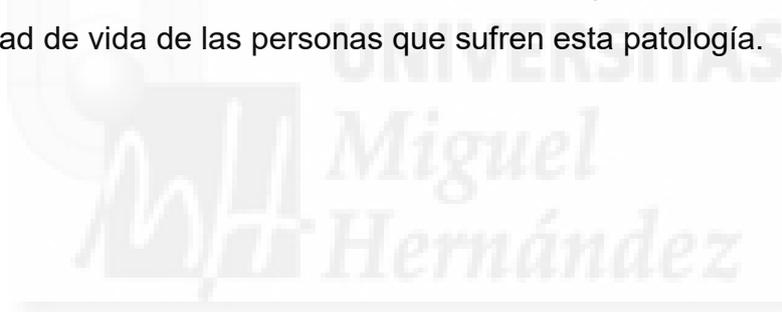
monoclonales humanizados, en el caso de galcanezumab contiene un 10% de proteínas de origen animal.

Entre otras ventajas podemos destacar que no atraviesan la placenta ni la barrera hematoencefálica, por lo que no presentan efectos adversos a nivel del sistema nervioso central. Tampoco presentan metabolismo hepático y esto hace que se produzca una menor interacción con otros fármacos.



7. CONCLUSIONES

- ✓ Los anticuerpos monoclonales contra CGRP son los primeros fármacos desarrollados específicamente para la prevención de la migraña.
- ✓ Todos los Ensayos Clínicos realizados hasta la fecha con estos fármacos presentan unos resultados bastante favorables, ya que consiguen reducir significativamente los días mensuales de migraña con pocos efectos adversos.
- ✓ Galcanezumab es el único comercializado en España que se puede administrar en el domicilio por vía subcutánea
- ✓ Erenumab también está comercializado en España pero es de prescripción y recogida hospitalaria.
- ✓ Fremanezumab y eptinezumab todavía no están comercializados en España pero sí que están aprobados por la FDA.
- ✓ El desarrollo de estos nuevos fármacos supondrá una mejora en la calidad de vida de las personas que sufren esta patología.



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol.* 2013; 75(1): 365-91.
2. Zhang LM, Dong Z, Yu SY. Migraine in the era of precision medicine. *Ann Transl Med.* 2016; 4(6): 105.
3. International Headache Society. III Edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas. 2013. Disponible en: http://www.sen.es/pdf/2014/cic3_beta.pdf
4. Sun-Edelstein C, Rapoport AM. Update on the Pharmacological Treatment of Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2016; 20(1): 6.
5. Impacto y situación de la Migraña en España: Atlas 2018. Universidad de Sevilla; 2018. Disponible en: http://www.dolordecabeza.net/wp-content/uploads/2018/11/3302.-Libro-Atlas-Migaran%CC%83a_baja.pdf
6. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang y Dale: Farmacología. (8ª edición.) Elsevier; 2016.
7. Gasparini CF, Sutherland HG, Griffiths LR. Studies on the Pathophysiology and Genetic Basis of Migraine. *Curr Genomics.* 2013; 14(5): 300-15.
8. Guía clínica de Migraña [Internet]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/migrana/>
9. Flórez J. Farmacología Humana. (6ª edición.) Elsevier-Masson; 2014.
10. Revisión Migraña. Botplus [Internet]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2013/10/24/61250.pdf>
11. Schyrtz HW, Hargreaves R, Ashina M. Challenges in developing drugs for primary headache. *Prog Neurobiol.* 2017; 152: 70-88.
12. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab. AEMPS [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf?x17133>
13. 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): 1080-8.
14. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Episodic Migraine - the EVOLVE-1 Study (NCT02614183). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
15. 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.
16. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Episodic Migraine - the EVOLVE-2 Study (NCT02614196). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
17. 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.
18. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Chronic Migraine - the REGAIN Study (NCT02614261). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
19. Camporeale A, Kudrow D, Sides R, Wang S, Van Dycke A, Selzler KJ, et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. *BMC Neurol.* 2018; 18(1): 188.
20. Eli Lilly and Company. A Phase 3, Long-Term, Open-Label Safety Study of LY2951742 in Patients With Migraine (NCT02614287). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
21. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 (Galcanezumab) in Japanese Patients With Episodic Migraine (NCT02959177). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
22. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings ELH, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2014; 13(9): 885-92.
23. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Migraine (NCT01625988). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
24. Oakes TMM, 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(6): 1015-25.
25. A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Patients With Episodic Migraine (NCT02163993). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>

26. A Single and Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2951742 Administered Subcutaneously to Japanese and Caucasian Healthy Subjects (NCT02104765). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
27. LY2951742 Biomarker Study in Patients With Migraine (NCT02766517). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
28. A Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of Single, Escalating Subcutaneous Doses of LY2951742 in Healthy Volunteers (NCT01337596). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
29. A Phase 3, Long-Term, Open-Label Safety Study of LY2951742 (Galcanezumab) in Japanese Patients With Migraine (NCT02959190). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
30. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Adults With Treatment-Resistant Migraine - the CONQUER Study (NCT03559257). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
31. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Galcanezumab in Patients With Episodic Migraine - the Persist Study (NCT03963232). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
32. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Patients 6 to 17 Years of Age With Episodic Migraine - the REBUILD Study (NCT03432286). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
33. Novel Insight Into Migraine Pathophysiology and Galcanezumab Mechanisms of Action (NCT04271202). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
34. 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(4): 382-90.
35. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention (NCT01952574). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
36. 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.
37. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Chronic Migraine Prevention (NCT02066415). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
38. 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.
39. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention (NCT02483585). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
40. 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.
41. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention (NCT02456740). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
42. Sakai F, Takeshima T, Tatsuoka Y, Hirata K, Lenz R, Wang Y, et al. A Randomized Phase 2 Study of Erenumab for the Prevention of Episodic Migraine in Japanese Adults. *Headache.* 2019; 59(10): 1731-42.
43. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention (NCT02630459). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
44. A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 334 in Healthy Subjects and Migraine Patients (NCT01688739). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
45. Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 334 in Healthy Subjects and in Migraine Patients (NCT01723514). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
46. Phase I, Randomized, Parallel-group, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Dose Study to Evaluate the Blockade of CGRP Receptor by AMG 334 in Preventing PACAP-38 Induced Migraine-like Attacks in Migraine Patients (NCT02542605). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
47. A 12-week Double-blind, Randomized, Multi-center Study Comparing the Efficacy and Safety of Once Monthly Subcutaneous AMG 334 Against Placebo in Adult Episodic Migraine Patients (EMPOWER) (NCT03333109). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>

48. A Phase 1b, Two-Part, Open-Label, Fixed-Sequence, Safety, Tolerability and Drug-Drug Interaction Study Between Single Dose Erenumab or Galcanezumab and Multiple Dose Ubrogepant in Participants With Migraine (NCT04179474). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
49. A Phase I, Randomized, Open-label, Multiple-dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AMG 334 in Children and Adolescents With Migraine (NCT03499119). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
50. A 12-week Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once Monthly Subcutaneous Erenumab 70 mg in Adult Chronic Migraine Patients (NCT03867201). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
51. Study of Sustained Benefit of Erenumab in Adult Episodic Migraine Patients (NCT03927144). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
52. A Randomized, Double-blind, Cross-over Study to Assess Erenumab effect on BRAIN Networks Function and Structure in Comparison to Placebo in Episodic Migraine Patients (NCT03977649). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
53. Assessment of Prolonged Safety and tolerability of in Migraine Patients in a Long-term Open-label Study (NCT04084314). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
54. Imaging the Migraine Brain Pre- and Post-Erenumab: an MRI Study to Identify Functional and Structural Changes That Correlate With Patient Improvement (NCT03773562). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
55. A 12-week Double-blind, Randomized, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Once Monthly Subcutaneous AMG 334 Against Placebo in Adult Episodic Migraine Patients Who Have Failed Prophylactic Migraine Treatments (NCT03096834). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
56. A Phase 3 Japanese Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Migraine Prevention (NCT03812224). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
57. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Children (6 to < 12 Years) and Adolescents (12 to < 18 Years) With Chronic Migraine (OASIS PEDIATRIC [CM]) (NCT03832998). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
58. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Children (6 to < 12 Years) and Adolescents (12 to < 18 Years) With Episodic Migraine (OASIS PEDIATRIC [EM]) (NCT03836040). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
59. Head-to-head Study of Erenumab Against topiramate-a Double-blind, Double Dummy Migraine Study to Assess Tolerability and Efficacy in a patient -Centered Setting (NCT03828539). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
60. A Phase 4, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Adults With Chronic Migraine and Medication Overuse Headache (NCT03971071). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
61. Effect of Erenumab-aooe on Disability and Work Productivity in Employed Subjects With Episodic Migraine (NCT03912337). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
62. A 12-month Prospective, Phase IIIb, Multicenter, Open-label Clinical Trial to Assess Health-related Quality of Life (HRQoL) in Patients With Chronic or High-frequency Episodic Migraine Treated With Erenumab Who Present Associated Comorbidities (NCT04114630). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
63. Comprehensive Assessment of Erenumab Efficacy in Subjects With High Frequency Episodic Migraine With at Least 1 Previously Failed Preventive Treatment: a Global, Double-blind, Placebo-controlled Phase 4 Study (NCT04252742). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
64. Biomarker and Genetic Predictors of Erenumab Treatment Response, a Phase 4 Investigational Open-label Study (INTERROGATE) (NCT04265755). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
65. A Phase 4 Open-Label Study of Gastrointestinal Transit Time in Adult Patients With Migraine Before and After Initiation of a CGRP Antagonist (NCT04294147). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
66. 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.

67. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine (NCT02621931). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
68. 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): 1999-2008.
69. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) vs Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine (NCT02629861). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
70. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) for the Preventive Treatment of Migraine (NCT02638103). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
71. 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. *Lancet*. 2019; 394(10203): 1030-40.
72. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients With Inadequate Response to Prior Preventive Treatments (NCT03308968). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
73. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Episodic Migraine (NCT03303092). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
74. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Chronic Migraine (NCT03303079). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
75. A Multicenter, Open-label Trial to Evaluate the Safety of TEV-48125 When Subcutaneously Self-administered in Migraine Patients at the Trial Site and at Home (NCT04355117). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
76. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Followed by an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for Preventive Treatment of Migraine in Patients With Major Depressive Disorder (NCT04041284). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
77. A Multicenter, Randomized, Open-label Trial Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Migraine (NCT03303105). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
78. A Phase II Double-Blinded Placebo Controlled Individual Subject Stepped Wedge Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Fremanezumab for Migraine in Adult CADASIL (NCT04334408). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
79. A Parallel Group, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Dose-Ranging Phase 2 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ALD403 Administered Intravenously in Patients With Chronic Migraine (NCT02275117). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
80. A Parallel Group, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of ALD403 Administered Intravenously in Patients With Frequent Episodic Migraines (NCT02559895). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
81. An Open Label Phase 3 Trial to Evaluate the Safety of ALD403 Administered Intravenously in Patients With Chronic Migraines (NCT02985398). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
82. A Parallel Group, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Phase 1b Trial to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of a Single Dose of ALD403 Administered Intravenously in Patients With Frequent Episodic Migraines (NCT01772524). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
83. A Parallel Group, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of ALD403 Administered Intravenously in Patients With Chronic Migraine (NCT02974153). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
84. Evaluate Efficacy & Safety of Eptinezumab Administered Intravenously in Subjects Experiencing Acute Attack of Migraine (NCT04152083). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>