































































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**<sup>49</sup> es un estudio abierto, aleatorizado, de dosis múltiples que evalúa la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de erenumab en niños y adolescentes con migraña.
- **NCT03867201**<sup>50</sup> 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**<sup>51</sup> tiene como objetivo principal demostrar la superioridad de erenumab subcutáneo en comparación con los profilácticos orales sobre el beneficio sostenido.
- **NCT03977649**<sup>52</sup> tiene como propósito investigar los efectos de erenumab en la sensibilización central y la conectividad de las redes cerebrales de pacientes con migraña.
- **NCT04084314**<sup>53</sup> 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**<sup>54</sup> 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)** <sup>55</sup> 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** <sup>56</sup> 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** <sup>57</sup> evalúa la eficacia y seguridad en pacientes pediátricos con migraña crónica.
- **NCT03836040** <sup>58</sup> tiene el mismo objetivo que el EC anterior, pero para la migraña episódica.
- **NCT03828539** <sup>59</sup> se propone determinar la seguridad y eficacia de 70 mg y 140 mg de Eren comparado con topiramato para la migraña episódica.
- **NCT03971071** <sup>60</sup> evalúa la eficacia y seguridad de Eren en adultos con migraña crónica y dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos.
- **NCT03912337** <sup>61</sup> 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** <sup>62</sup> 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)** <sup>63</sup> tiene como objetivo evaluar el beneficio del tratamiento con erenumab en la duración del dolor de cabeza de intensidad al menos moderada.
- **NCT04265755** <sup>64</sup> explora la relación entre la respuesta clínica al erenumab y los biomarcadores genéticos.
- **NCT04294147** <sup>65</sup> tiene como propósito medir el tiempo de vaciado gastrointestinal utilizando la tecnología de cápsula de motilidad inalámbrica (WMC) (SmartPill <sup>TM</sup> 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)
<b>Fase del EC</b>	Fase 3	Fase 3	Fase 3	Fase 3
<b>Tipo de migraña</b>	Crónica	Episódica	Episódica o Crónica	Episódica o Crónica
<b>Duración del EC</b>	12 semanas	12 semanas	12 meses	12 semanas
<b>Inscripción</b>	1130	875	1890	838
<b>Asignación</b>	Aleatorizado (1:1:1)	Aleatorizado (1:1:1)	Aleatorizado	Aleatorizado (1:1:1)
<b>Modelo de intervención</b>	Asignación paralela	Asignación paralela	Asignación paralela	Asignación paralela
<b>Enmascaramiento</b>	Cuádruple	Cuádruple	Cuádruple	Cuádruple
<b>Brazos</b>	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
<b>Vía de administración</b>	Inyección subcutánea	Inyección subcutánea	Inyección subcutánea	Inyección subcutánea
<b>Posología</b>	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
<b>Nº pacientes con intención de tratar</b>	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)
<b>Nº pacientes que completaron la fase de tratamiento</b>	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%)]
<b>Nº pacientes que interrumpieron la fase de tratamiento</b>	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%)]
<b>Nº pacientes que interrumpieron por eventos adversos</b>	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%)]
<b>Edad media</b>	41.3 años	41.8 años	43.5 años	46.2 años
<b>Sexo femenino</b>	n=991 (87.7%)	n=742 (84.8%)	n=1645 (87%)	n=700 (83.5%)
<b>Sexo masculino</b>	n=139 (12.3%)	n=133 (15.2%)	n=245 (13%)	n=138 (16.5%)
<b>Etnia</b>	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
<b>Raza</b>	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
<b>DMM o dolor de cabeza (período inicial de 28 días)</b>	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)
<b>Reducción DMM o dolor de cabeza</b>	- 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<sup>67, 69, 70, 72</sup>.

En los dos primeros estudios (**NCT02621931**<sup>66, 67</sup> y **NCT02629861**<sup>68, 69</sup>) 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**<sup>70</sup> 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**<sup>71, 72</sup> 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**<sup>73</sup> valoró la eficacia y seguridad de la administración SC de Frem para el tratamiento preventivo de la migraña episódica, mientras que **NCT03303079**<sup>74</sup> 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**<sup>75</sup>, 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**<sup>76</sup> de fase 4 y **NCT03303105**<sup>77</sup> 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**<sup>78</sup> 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.

**NCT02275117**<sup>79</sup> 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)**<sup>80</sup> 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**<sup>81</sup> 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**<sup>82</sup> 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**<sup>83</sup> 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)**<sup>84</sup>, 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 comercialización<sup>12</sup>.

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

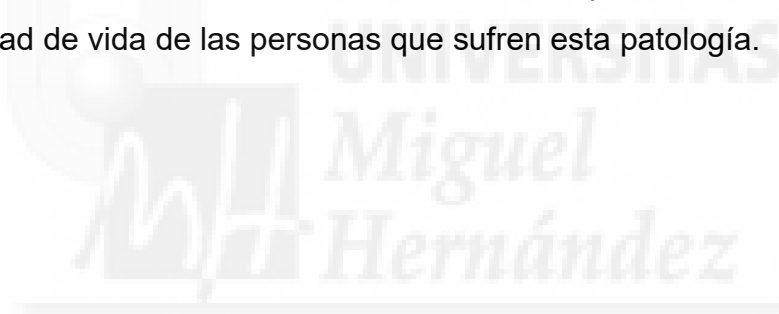
monoclonales humanizados, en el caso de galcanezumab contiene un 10% de proteínas de origen animal.

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](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](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. Schytz 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-aoe 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>