



Consenso sobre anticuerpos monoclonales en migraña del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Asociación Madrileña de Neurología

Consensus about monoclonal antibodies in migraine of the Headache Study Group of the Madrid Association of Neurology

Germán Latorre González^{1*}, Nuria González García², Carlos Calle de Miguel¹, Beatriz Barcenilla Rodríguez³, Alba Cárcamo Fonfría⁴, Javier Casas Limón⁵, Javier Díaz de Terán⁶, Álex Jaimes Sánchez⁷, Carlos Ordás Bandera⁸, Jaime Rodríguez Vico⁷, Laura Rubio Flores⁹, María Sastre Real³, Elena Toribio Díaz¹⁰, Cristina Treviño Peinado³, Sonia Quintas Gutiérrez¹¹, Juan Antonio Pareja Grande¹², Jesús Porta Etessam¹³, Margarita Sánchez del Río González¹⁴, Sonia Santos-Lasaosa¹⁵ y Ana Beatriz Gago-Veiga¹¹

¹Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España; ²Unidad de Cefaleas, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España; ³Servicio de Neurología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España; ⁴Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España; ⁵Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España; ⁶Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Instituto de Investigación Sanitaria, Madrid, España; ⁷Unidad de Cefaleas, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España; ⁸Servicio de Neurología, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid, España; ⁹Servicio de Neurología, Hospital Universitario General de Villalba, Villalba, Madrid, España; ¹⁰Servicio de Neurología, Hospital Universitario del Henares, Coslada, Madrid, España; ¹¹Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España; ¹²Servicio de Neurología, Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España; ¹³Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España; ¹⁴Unidad de Cefaleas, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España; ¹⁵Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Resumen

Introducción: A finales de 2018 fue autorizado en España el uso de los primeros anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o su receptor como tratamiento preventivo de la migraña. Su posología y mecanismo de acción los diferencian de los fármacos orales actuales. El acceso a estos tratamientos requiere el cumplimiento de unas condiciones especiales para su financiación en nuestro medio. En este documento se revisan los aspectos fundamentales de estos fármacos. Además, se han elaborado una serie de recomendaciones prácticas sobre su manejo basadas en los principales consensos internacionales y en nuestra experiencia actual en la práctica clínica.

***Autor de correspondencia:**

Germán Latorre González
E-mail: german.latorre@salud.madrid.org

Fecha de recepción: 12-02-2023

Fecha de aceptación: 19-02-2023
DOI: 10.24875/KRANION.M23000050

Disponible en internet: 31-03-2023

Kranion. 2023;18:5-20
www.kranion.es

Desarrollo: Este documento de consenso ha sido elaborado por el Grupo de Estudio de Cefaleas de la Asociación Madrileña de Neurología. Las recomendaciones se centran en las principales indicaciones y contraindicaciones de estos nuevos fármacos, su posología, la evaluación de su eficacia y su utilización en situaciones especiales.

Conclusiones: Este documento de consenso proporciona a los profesionales de la neurología una actualización sobre el uso de los anticuerpos anti-CGRP en el tratamiento de la migraña. Se pretende con ello estandarizar en lo posible el uso de anticuerpos monoclonales en las unidades de cefalea, así como aconsejar sobre aspectos prácticos tales como el uso de medicación preventiva concomitante o el manejo de los efectos secundarios en caso de que aparezcan.

Palabras clave: Migraña crónica. Migraña episódica. Anticuerpos monoclonales contra el CGRP o su receptor. Tratamiento preventivo. Recomendaciones.

Abstract

Introduction: The first monoclonal antibodies against the calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor were approved in Spain at the end of 2018 as a preventive treatment for migraine. Their dosage and mechanism of action differ from current oral treatments. Access to these treatments requires compliance with special conditions for refund in our country. This document reviews the fundamental aspects of these drugs. In addition, a series of practical recommendations have been drawn up based on the main international consensus and on our current experience in clinical practice.

Developing: This consensus document has been developed by the Headache Study Group of the Madrid Neurology Association. The recommendations focus on the main indications and contraindications of these new drugs, their dosage, the evaluation of efficacy and their use in special situations.

Conclusions: This consensus document provides neurological professionals with an up-to-date on the use of anti-CGRP antibodies in the treatment of migraine. This is intended to standardize as much as possible the use of monoclonal antibodies in headache units, as well as to advise on practical aspects such as the use of concomitant preventive medication or the management of side effects in case of their appearance.

Keywords: Chronic migraine. Episodic migraine. Monoclonal antibodies against CGRP or its receptor. Preventive treatment. Recomendations.

INTRODUCCIÓN

Descripción del problema de salud

La migraña es un trastorno de salud frecuente, que puede llegar a ser discapacitante, englobado dentro de las cefaleas primarias según la tercera edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (ICHD-3)¹. Su diagnóstico es clínico y requiere la presencia de episodios recurrentes de dolor de cabeza, de intensidad moderada-grave, que pueden durar desde más de 4 horas hasta varios días en ausencia de tratamiento o cuando este no es eficaz, agravado por la actividad física habitual y acompañado de otros síntomas típicos, como náuseas, vómitos, sonofobia o fotofobia¹.

Clásicamente se puede diferenciar entre migraña episódica (ME), aquella en la que la cefalea aparece menos de 15 días al mes, y migraña crónica (MC), cuando aparece 15 o más días al mes, durante más de 3 meses, y que en al menos 8 días el dolor tiene características migrañosas o cede con triptanes o ergóticos¹. A su vez, en la ME se distingue una forma de alta frecuencia (MEAF) que cursa con 8 a 14 días de migraña al mes. Ambos tipos pueden darse con o sin aura asociada. Se define la progresión o cronificación de la migraña cuando la ME incrementa su frecuencia por encima de 15 días al mes², lo cual ocurre, según se estima en estudios longitudinales, en el 2,5-3% de los pacientes con ME cada año³. Esta progresión se

asocia con la presencia de alodinia cutánea y fenómenos de sensibilización a nivel del núcleo caudal del trigémino, la sustancia gris periacueductal y otras estructuras del sistema nervioso central y periférico⁴. La importancia de la cronificación viene señalada por la mayor discapacidad asociada a la MC. Se han descrito diversos factores de riesgo que predisponen a la evolución de la ME hacia la MC, tanto intrínsecos del individuo (no modificables) como extrínsecos (modificables)⁵⁻⁷. Sin embargo, son estos últimos los que constituyen uno de los pilares fundamentales en la evaluación y el manejo de la MC. En este sentido, una intervención sanitaria adecuada y precoz sobre ellos puede resultar de radical importancia en su curso evolutivo.

Incidencia y carga de enfermedad

La migraña es más frecuente en el sexo femenino, aunque la ratio de prevalencia varía con la edad, siendo el doble más frecuente en mujeres a partir de la adolescencia (ratio 1,5/1 a los 12-17 años y 3,25/1 a los 18-29 años)⁸. Los estudios realizados en nuestro medio sitúan la prevalencia de la migraña en un 5-8% para los varones y un 14-17% para las mujeres^{9,10}.

De acuerdo con el estudio *Global Burden of Disease* de 2016, se estima que 1,04 billones de personas en todo el mundo padecen migraña, con una prevalencia del 14,4%¹¹. Según uno de los mayores estudios poblaciones

llevados a cabo en los Estados Unidos, padecían ME el 17,4% de las mujeres y el 5,7% de los hombres, y el 0,91% cumplían criterios de MC⁵. La prevalencia de MC oscila en los diferentes estudios entre el 1,4 y el 2,2%¹².

En España, la prevalencia estimada de migraña se sitúa alrededor del 12%⁹. Por lo tanto, se considera que en nuestro país se superan los 5 millones de personas que podrían ser diagnosticadas de migraña^{9,10}.

Numerosos estudios han documentado el alto impacto socioeconómico que conlleva la migraña, tanto para el individuo como para la sociedad¹³, con interferencia en la esfera laboral, académica, social y familiar¹⁴. Además, al ser un trastorno con mayor expresión clínica durante los años de vida de mayor productividad, tiene una influencia negativa no solo en cuanto a calidad de vida, sino también en relación al consumo de recursos y costes indirectos asociados a la discapacidad que implica^{15,16}. De ellos, la pérdida de productividad es el determinante de mayor peso en el coste económico que supone la migraña¹⁷.

En el estudio *Global Burden of Disease* de 2016 se estima que ese año la migraña causó 45,1 millones de años vividos con discapacidad, siendo la segunda enfermedad más discapacitante en todo el mundo y el sexto trastorno en cuanto a prevalencia¹². En estudios europeos se estima que la migraña produce un absentismo de 1,5-4,2 días al año, con una reducción de la productividad del 35%¹⁸. En España se calculan unos costes anuales asociados a la migraña de 1076 millones de euros, de los cuales el 66% corresponden a costes indirectos¹⁹.

Por la alta prevalencia de migraña y por la repercusión que ocasiona en todos los ámbitos mencionados, es de trascendental importancia disponer de tratamientos que consigan mitigar su impacto en el paciente y en la sociedad.

Tratamientos actuales disponibles

El tratamiento actual de la ME y la MC se basa en un pilar farmacológico y otro relacionado con el estilo de vida y la educación en el conocimiento de la realidad, las expectativas del paciente y los factores de riesgo modificables. Se ha demostrado que las rutinas saludables en cuanto a sueño, comidas y ejercicio físico, así como la identificación y el tratamiento de los factores de riesgo modificables, pueden mejorar el curso de la enfermedad²⁰. Las terapias adyuvantes, como el *biofeedback* y la terapia conductual, podrían aportar beneficio en un ámbito de tratamiento multidisciplinario²¹. En cuanto al abordaje farmacológico, cabe distinguir el tratamiento sintomático y el preventivo²⁰⁻²².

Tratamiento sintomático

Los ataques de intensidad leve-moderada pueden responder al uso precoz de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) (siendo el naproxeno, el ibuprofeno y el

dexketoprofeno los más utilizados) junto con prokinéticos como la domperidona, que facilitan la absorción intestinal y alivian las náuseas. En los ataques de intensidad grave o en ausencia de respuesta a los AINE se recomiendan los triptanes (fármacos agonistas de los receptores serotonínergicos 5-HT1B y D) combinados o no con AINE. Los opiáceos no están indicados y los ergóticos se consideran de uso excepcional a día de hoy, por el alto riesgo de efectos adversos importantes, así como por el desarrollo de cefalea de rebote y cronificación²².

Tratamiento preventivo

– **Fármacos orales:** el topiramato es el único neuromodulador oral con el que se han realizado ensayos controlados en MC (grado de recomendación A). Otros fármacos ampliamente utilizados para el tratamiento de la ME y la MC son los betabloqueantes, la amitriptilina, la flunarizina, el valproato, el candesartán y el lisinopril. Adicionalmente, la zonisamida, el magnesio, la riboflavina y algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina pueden considerarse en el tratamiento de la migraña²². Estas diversas opciones terapéuticas tienen sus respectivas revisiones de evidencia y recomendación en las diferentes guías locales.

– **Toxina botulínica** (onabotulinumtoxin-A, BoNT-A): los ensayos clínicos han demostrado su eficacia frente a placebo en la MC (grado de recomendación A)^{22,23}. Ofrece la ventaja de su administración parenteral por parte del neurólogo y la excelente tolerabilidad, con casi total ausencia de efectos adversos sistémicos. Está autorizada para su utilización en la MC. En las últimas guías publicadas en nuestro medio se indica que se puede considerar tras el fracaso de al menos dos fármacos preventivos orales, aunque de forma individualizada el escalón de utilización puede variar por diversos motivos, pudiendo incluso considerarse en primera línea²². Habitualmente se utiliza en dosis de 155 U (protocolo PREEMPT) o 195 U (protocolo ampliado) en intervalos de 3 meses.

– **Bloqueos anestésicos:** proporcionan alivio, con efecto sintomático o preventivo a corto plazo, en los ataques agudos de migraña y en la MC, respectivamente²⁴. El más utilizado es el bloqueo del nervio occipital mayor, seguido del supraorbitario.

– **Neuromodulación:** cuenta con escasos estudios y muy heterogéneos. La estimulación invasiva de nervios occipitales ha mostrado un descenso de los días de dolor, pero con una alta tasa de efectos adversos derivados de la implantación de los dispositivos y una alta tasa de recurrencia, por lo que actualmente no se recomienda²⁵. Un estudio con estimulación eléctrica transcutánea supraorbitaria, doble ciego y controlado, en pacientes con ME,

mostró una mejoría en el grupo tratado próxima a la significación²⁶. Sin embargo, no se dispone de este modelo de estudio en la MC ni de estudios de estimulación magnética transcraneal o estimulación del nervio vago de suficiente calidad. En la actualidad estas estrategias no están recomendadas, fuera de ensayos clínicos o estudios de investigación.

Justificación de la elaboración del documento

A finales de 2018, los primeros anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o su receptor fueron autorizados en España como tratamiento preventivo para pacientes con ME o MC, lo cual amplió las opciones terapéuticas en la migraña. Estos nuevos fármacos poseen un innovador mecanismo de acción, fueron específicamente diseñados basándose en el proceso fisiopatológico conocido de la migraña, y tienen unas novedosas posología y forma de administración, a la vez que un elevado coste.

Desde su aprobación, los anticuerpos monoclonales se han empezado a pautar en las unidades y consultas monográficas de cefalea, y diversas sociedades científicas han ido desarrollando sus guías y protocolos propios con sus particularidades y diferencias. En este sentido, se dispone de documentos elaborados por la European Headache Federation (EHF)²⁷, la American Headache Society (AHS)²⁸ o profesionales de ámbito nacional como el Grupo de Consenso de Navarra y Aragón²¹.

El objetivo de la elaboración de este documento por parte del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Asociación Madrileña de Neurología es proporcionar una guía para neurólogos basada en nuestra experiencia y la última evidencia publicada sobre el uso de los anticuerpos anti-CGRP comercializados en nuestro medio en el momento actual para el tratamiento de la migraña, así como estandarizar e intentar homogeneizar su uso en las unidades de cefalea y aportar recomendaciones en el manejo farmacológico de los pacientes con migraña.

METODOLOGÍA DE LA ELABORACIÓN DEL DOCUMENTO

Este documento ha sido desarrollado por miembros del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Asociación Madrileña de Neurología. Todos los autores forman parte de una unidad específica de cefaleas o tienen una dedicación especial a pacientes con cefaleas en su actividad asistencial. Se ha realizado una revisión exhaustiva de la literatura en la base de datos MEDLINE mediante el proveedor PubMed, que incluyó artículos publicados hasta enero de 2023, así como todos los estudios de registro y aquellos posteriores a la aprobación de los diferentes fármacos y los de práctica clínica habitual. La búsqueda bibliográfica se complementó con los informes de posi-

cionamiento terapéutico de las autoridades sanitarias y los documentos de consenso publicados por otros comités de expertos. Tras la elaboración en conjunto del documento, se designó un comité final de expertos para su revisión, quienes realizaron recomendaciones sobre el mismo.

AGENTES BIOLÓGICOS DISPONIBLES

Mecanismo de acción

Los anticuerpos monoclonales actúan bloqueando el CGRP o su receptor. El CGRP es un neuropéptido de 37 aminoácidos que, además de modular señales nociceptivas, tiene un efecto sobre la vasodilatación y la inflamación neurógena implicadas en la fisiopatología de la migraña, ejerciendo su efecto tanto a nivel central como periférico. Este neuropéptido se encuentra ampliamente distribuido en el sistema nervioso, en especial en los vasos menígeos y en el ganglio de Gasser. Tanto el CGRP como su receptor se expresan también en neuronas del núcleo caudal del trigémino, el cerebelo, la duramadre, la sustancia gris periacueductal, el tálamo, el hipotálamo, el sistema límbico y el córtex. A diferencia de otros neuropéptidos, se ha observado que los niveles de CGRP aumentan considerablemente durante el ataque de migraña y se normalizan tras el alivio de la cefalea²⁹.

Los anticuerpos monoclonales frente al CGRP bloquean el péptido, reduciendo su actividad biológica en las fibras nerviosas perivasculares trigeminales. Los anticuerpos contra el receptor bloquean el propio receptor alterando la señalización y evitando la activación inducida por el CGRP del sistema trigeminovascular²⁹. Se ha sugerido también que estos fármacos tienen un efecto bloqueando el receptor de amilina AMY1, que se ha postulado como otra posible diana terapéutica para la migraña.

El galcanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que se une selectivamente al ligando CGRP con una alta afinidad (KD = 31 pM) y una alta especificidad (> 10.000 veces en comparación con péptidos relacionados, como la adrenomedulina, la amilina, la calcitonina y la intermedina)³⁰.

El erenumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG2 que se une al receptor del CGRP de manera reversible. Compite de forma potente y específica en la unión del CGRP, e inhibe su función en el receptor del CGRP sin tener una actividad significativa contra otros receptores de la familia de las calcitoninas³¹.

El fremanezumab es un anticuerpo monoclonal IgG2Δa/kappa humanizado derivado de un precursor murido. Se une selectivamente al ligando CGRP y bloquea la unión de las dos isoformas del CGRP (α-CGRP y β-CGRP) al receptor del CGRP. Presenta una alta especificidad por el CGRP y no se une a otros receptores estrechamente relacionados (amilina, calcitonina, intermedina y adrenomedulina)³².

TABLA 1. Datos farmacocinéticos de los anticuerpos monoclonales contra el péptido regulador del gen de la calcitonina (CGRP) o su receptor disponible en el momento actual en España

		Erenumab	Galcanezumab	Fremanezumab
Diana		Receptor CGRP	Ligando CGRP	Ligando CGRP
Cinética		No lineal/lineal	Lineal	Lineal
Absorción (concentración máxima)		4-6 días	5 días	5-7 días
Biotransformación		Vía proteolítica no específica		
Vida media		28 días	27 días	30 días
Interacción con enzimas hepáticas		No	No	No
Barrera hematoencefálica		Ninguno la atraviesa		
Placenta		Todos la atraviesan a partir de la semana 18-22		
Ajuste de dosis	Edad, sexo, peso, raza, etnia	No		
	Insuficiencia renal	No		
	Insuficiencia hepática	No		

Farmacocinética

Respecto a la farmacocinética, el erenumab presenta una cinética no lineal por su unión al receptor CGRP y posteriormente una cinética lineal por saturación de esta unión. Para el galcanezumab y el fremanezumab, la exposición aumenta de manera proporcional con la dosis. Los anticuerpos monoclonales IgG se eliminan principalmente a través de catabolismo intracelular y su degradación se realiza por proteólisis enzimática en péptidos pequeños y aminoácidos, sin interacción con las enzimas hepáticas³⁰⁻³². En la tabla 1 se resumen los parámetros farmacocinéticos más relevantes de estos fármacos.

Revisión de los estudios de registro

En las tablas 2 y 3 se ofrece un resumen pormenorizado de los datos más relevantes obtenidos en los principales estudios de registro realizados con los anticuerpos monoclonales frente al CGRP de administración subcutánea disponibles actualmente en España.

REVISIÓN DE CONSENSOS INTERNACIONALES E INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO EN ESPAÑA

A día de hoy están aprobados por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos cuatro anticuerpos monoclonales frente al CGRP: erenumab, galcanezumab, fremanezumab y eptinezumab. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios solo ha aprobado los tres primeros, estando pendiente el último.

Desde 2019 se han publicado diversos documentos de consenso para su uso, que se han ido actualizando con los estudios poscomercialización y de práctica clínica que ya son numerosos. Su finalidad es proporcionar recomendaciones, pero no sirven como guías de práctica clínica, pues son afirmaciones generales que se deberán adaptar a las condiciones específicas de cada región, a las particularidades de los diferentes sistemas de salud y a las condiciones específicas de financiación. El documento más actual lo publicó hace unos meses la EHF, intentando actualizar los datos y los estamentos de consenso de las primeras publicaciones²⁷.

RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE ESTUDIO DE CEFALEAS DE LA ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE NEUROLOGÍA

Indicación, financiación y dosis de inicio

Antes de su inicio, se recomienda la confirmación del diagnóstico tanto de ME como de MC, de acuerdo con los criterios ICHD-3, por parte del especialista en neurología, a ser posible con formación específica en cefaleas y experiencia con los fármacos previamente ensayados. Asimismo, se recomienda evaluar un posible uso excesivo de medicación sintomática y la presencia de comorbilidad que pueda afectar a la frecuencia de los ataques de migraña.

La mayoría de los documentos de consenso previos sugerían el uso en pacientes con migraña con fallo de al menos dos categorías de tratamientos preventivos⁴⁹. Sin embargo, revisando la literatura actual, la solidez de la

TABLA 2. Resultados de los principales ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales en profilaxis de la migraña episódica³³⁻⁴¹

Fármaco	Dosis y pauta mensual o trimestral	n	P	Tiempo de estudio doble ciego	Objetivo principal	DMM	Objetivos secundarios		Respondedores	
							50%	75%	100%	
Erenumab Fase II	7, 21, 70 mg (m) Placebo	483	No	12 semanas	– Cambio con respecto a la medida basal de DMM a la semana 12	-2,2 vs. -2,3 -2,4 vs. -2,3 -3,4 vs. -2,3	– Reducción de ≥ 50% de DMM con respecto al valor basal a la semana 12 – Cambio en el número de ataques mensuales de migraña a la semana 12	29 vs. 30% 34 vs. 30% 46 vs. 30%	ND	ND
Erenumab STRIVE Fase III	70/140 mg (m) Placebo	955	Sí	24 semanas	– Cambio con respecto a la medida basal de DMM a la semana 24	-3,2 vs. -1,8 -3,7 vs. -1,8	– Reducción de ≥ 50% de DMM con respecto al valor basal – Cambio con respecto al valor basal en el número de días al mes con tratamiento específico para la migraña aguda y actividad física a basal en actividad diaria y actividad física (mediante MFID)	43,3 vs. 27% 50,0 vs. 27%	20,8 vs. 7,9% 22,0 vs. 7,9%	3,2 vs. 2,8% 5,0 vs. 2,8%
Erenumab ARISE Fase III	70 mg (m) Placebo	577	Sí	12 semanas	– Cambio con respecto a la medida basal de DMM a la semana 12	-2,9 vs. -1,8	– Cambio respecto a la migraña aguda y actividad física a basal en actividad diaria y actividad física (mediante MFID)	39,7 vs. 29,5%	ND	ND
Fremanezumab Fase II	225 o 675 mg (t) Placebo	297	Sí	12 semanas	– Reducción de DMM a las 12 semanas	-6,27 vs. -3,46 -6,09 vs. -3,46	– Reducción media del número de cefaleas respecto al basal a la semana 12	53 vs. 28% 59 vs. 28%	34 vs. 11% 31 vs. 11%	ND
Fremanezumab Fase III	225 o 675 mg (t) Placebo	791	Sí	12 semanas		-3,7 vs. -2,2 -3,4 vs. -2,2	– Tasa del 50% de reducción de DMM a las 12 semanas – Cambio en DCM empleando tratamiento agudo para cefalea (a las 12 semanas) – Cambio en el número de DMM al primer mes – Puntuaciones de discapacidad del cuestionario MIDAS	47,7 vs. 27,9% 44,4 vs. 27,9%	ND	ND
Galcanezumab Fase II	150 mg cada 2 semanas Placebo	218	No	12 semanas	– Reducción de DMM a las semanas 9-12.	-4,2 vs. -3,0	– Tasa de respuesta (reducción de DMM) ≥ 50, 75%, 100% – Cambio medio desde el estado basal en HIT-6 y MSQ	70 vs. 45%	49 vs. 27%	32 vs. 17%
Galcanezumab Fase II b	5, 50, 120 o 300 mg (m) Placebo	410	No	12 semanas	Cambio medio global en el número de DMM a las semanas 9-12	-4,3 (120 y 300 mg) vs. -3,4 (placebo)	– Tasa de respuesta (reducción de DMM) ≥ 50% y 100% durante el periodo doble ciego – Cambio medio desde el estado basal en el número de DM con tratamiento agudo – Cambio medio desde el estado basal en la funcionalidad (dominio de restricción de actividades del MSQ v.2,1) (en los 3 meses de DC)	Para la dosis de 120 mg: 75,8 vs. 61,9%	ND	Para la dosis de 120 mg: 35,5 vs. 23%

(Continúa)

TABLA 2. Resultados de los principales ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales en profilaxis de la migraña episódica³³⁻⁴¹ (continuación)

Fármaco	Dosis y pauta mensual o trimestral	n	P	Tiempo de estudio doble ciego	Objetivo principal	DMM	Objetivos secundarios		50%	75%	100%
							Respondedores				
Galcanezumab EVOLVE-1	Dosis de carga de 240 mg, 120 o 240 mg (m)	858/915	No	24 semanas	Cambio medio global en DMM (6 meses)	-4,7 vs. 2,8 (120 mg) -4,6 vs. 2,8 (240 mg) -4,3 vs. -2,3 (120 mg) -4,2 vs. -2,3 (240 mg)	- Tasa de respuesta (reducción de DMM) ≥ 50%, ≥ 75% y 100% - Cambio medio desde el estado basal en el número de DMM con tratamiento agudo - Cambio medio desde el estado basal en la funcionalidad (dominio de restricción de actividades del cuestionario MSQ v.2.1)	62,3 vs. 38,6% 60,9 vs. 38,6% 59,3 vs. 36,0% 56,5 vs. 36%	38,8 vs. 19,3% 38,5 vs. 19,3% 33,5 vs. 17,8% 34,3 vs. 17,8%	15,6 vs. 6,2% 14,6 vs. 6,2% 13,8 vs. 5,7% 1,3 vs. 0,5%	
Galcanezumab EVOLVE-2 Fase III	Placebo										

DMM: días de cefalea al mes; DM: días de migraña al mes; HIT-6: Headache Impact Test-6; MSQ: Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire versión 2.1; m: mensual; ME: migraña episódica; MC: migraña crónica; MIDAS: Migraine Disability Assessment MFID: Migraine Physical Function Impact Diary; ND: no disponible; P: tratamiento preventivo; t: trimestral.

TABLA 3. Resultados de los principales ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales en profilaxis de la migraña crónica y en pacientes refractarios (42-48)

Fármaco	Dosis y pauta mensual o trimestral	n	P	Tiempo de estudio doble ciego	Objetivo principal	DMM	Objetivos secundarios		50%	75%	100%
							Respondedores				
Erenumab Fase II	70/140 mg (m) Placebo	667	No	12 semanas	Cambio con respecto a la medida basal de DMM a la semana 12	-6,6 vs. -4,2 -6,6 vs. -4,2	- Reducción de ≥ 50% de DMM con respecto al valor basal - Cambio con respecto al valor basal en el número de días al mes con tratamiento específico para la migraña aguda - Cambio con respecto al valor basal en el número de horas acumuladas de cefalea	40 vs. 23% 41 vs. 23%	ND	ND	
Galcanezumab REGAIN Fase III	Dosis de carga de 240 mg, 120 mg (m) 240 mg (m) Placebo	1117	Sí	12 semanas Fase abierta 9 meses	Cambio medio global en el número de DMM desde el estado basal hasta el final del seguimiento doble ciego	-4,8 vs. -2,7 -4,6 vs. -2,7	- Tasa de respuesta (reducción de DCM) ≥ 50%, ≥ 75% y 100% - Cambio medio desde el estado basal de DMM con tratamiento agudo - Cambio medio desde el estado basal en la funcionalidad (dominio de restricción de actividades cuestionario MSQ v.2.1)	27,6 vs. 15,4% 27,5 vs. 15,4%	7 vs. 4,5% 8,8 vs. 4,5%	0,7 vs. 0,5% 1,3 vs. 0,5%	
Fremanezumab Fase II	675/225 mg (m) 900 mg (m) Placebo	264	Sí	12 semanas	Reducción en número de horas de cefalea respecto a basal	Horas cefalea -59,84 (225 mg) -67,51 (900 mg)	- Reducción días con cefalea al menos moderada o grave con respecto a las características basales durante 12 semanas - Cambio en el número de días al mes empleando tratamiento agudo para cefalea (a las 12 semanas)	ND	ND	ND	

(Continúa)

TABLA 3. Resultados de los principales ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales en profilaxis de la migraña crónica y en pacientes refractarios (42-48) (continuación)

Fármaco	Dosis y pauta mensual o trimestral	n	P	Tiempo de estudio doble ciego	Objetivo principal	DMM	Objetivos secundarios		Respondedores	
							50%	75%	50%	75%
Fremanezumab Fase III	225 mg (m) 675 mg (t) Placebo	1130	Sí	12 semanas	Reducción de días con cefalea con respecto a las características basales durante 12 semanas	-4,6 vs. -2,5 -4,3 vs. -2,5	- Reducción en el número de días de migraña al mes - Reducción del 50% o más en días de cefalea al mes - Cambio en el número de días al mes empleando tratamiento agudo para cefalea (a las 12 semanas)	38 vs. 18% 41 vs. 18%	ND	ND
Galcanezumab CONQUER Fase III	Dosis de carga de 240 mg, 120 mg (m) Placebo	462	Sí	12 semanas Fase abierta 12 semanas	Cambio medio global en el número de DMM desde el estado basal hasta el final del seguimiento doble ciego	ME: -2,9 vs. -0,3 MC: -6 vs. -2,2	- Tasa de respuesta (reducción de DCM) ≥ 50%, ≥ 75% y 100% - Cambio medio desde el estado basal en la actividad (dominio de restricción de actividades del cuestionario MSQ v2.1)	ME: 41,8 vs. 17,1% MC: 32,0 vs. 8,9%	18,4 vs. 3,7% 8,8 vs. 2,1%	7,7 vs. 0,0% 3,0 vs. 0,0%
Fremanezumab FOCUS Fase IIIb	225 mg (m) 675 mg (t) Placebo	838	Sí	12 semanas	Cambio con respecto a la medida basal de DMM a la semana 12	(m): -4,1 vs. -0,6 (t): -3,7 vs. -0,6	- Tasa de 50% de DMM (a las 12 semanas) - Cambio en el número de días de migraña en el primer mes (a las 4 semanas) - Cambio en el número de DCM al menos moderada o grave (a las 12 semanas) - Cambio en el número de días al mes empleando tratamiento agudo para cefalea (a las 12 semanas)	(m): 34 vs. 9% (t): 34 vs. 9%	ND	ND
Erenumab LIBERTY Fase IIb	140 mg (m) Placebo	246	Sí	12 semanas	Reducción de ≥ 50 de DMM con respecto al valor basal a la semana 12	-1,8 vs. -0,2	- Cambio con respecto a la medida basal de DMM a la semana 12 - Cambio con respecto al valor basal en el número de días al mes con tratamiento específico para la migraña aguda a la semana 12 - Cambio respecto a valor basal en actividad diaria y actividad física (mediante MPFID) - Reducción de ≥ 75% y 100% de DMM con respecto al valor basal	30 vs. 14%	12 vs. 4%	6 vs. 0%

DCM: días de cefalea al mes; DMM: días de migraña al mes; MSQ v2.1: *Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire* versión 2.1; m: migraña episódica; MC: migraña crónica; MPFID: *Migraine Physical Function Impact Diary*; ND: no disponible; P: tratamiento preventivo; t: trimestral.

evidencia y las tasas de respuesta, así como el buen perfil de seguridad en comparación con los fármacos preventivos clásicos, podrían emplearse como tratamiento de primera línea²⁷. Se sabe que estos fármacos son eficaces, bien tolerados y seguros, pero su coste podría limitar su uso en casos de migraña de baja frecuencia. Sin embargo, en pacientes con MEAF o MC, y más aún si existe un uso excesivo de medicación, se puede condicionar una cronificación y establecer mecanismos que hagan más difícil revertir la situación, además de una posible ganancia en términos de eficiencia, al reducir los costes asociados al mal control de la enfermedad.

De acuerdo con los informes de posicionamiento terapéutico para el erenumab, el galcanezumab y el fremanezumab⁵⁰⁻⁵², estos fármacos se encuentran financiados por la sanidad pública española en pacientes con:

- MEAF (≥ 8 días de migraña al mes) y fracaso terapéutico de al menos tres tratamientos preventivos previos, usados a dosis terapéuticas durante un periodo mínimo suficiente para confirmar su eficacia.
- MC (≥ 15 días de migraña al mes durante al menos 3 meses) y fracaso terapéutico de al menos tres tratamientos preventivos previos, siendo uno de ellos toxina botulínica (Onabotulinumtoxin-A, BoNT-A).

Se requerirá un tiempo mínimo suficiente para confirmar la eficacia a dosis terapéuticas de los fármacos preventivos orales, aunque este concepto no está del todo definido y puede depender de otros factores como la adherencia, la persistencia, la tolerabilidad o la elegibilidad de un fármaco. Respecto al tratamiento con toxina botulínica (Onabotulinumtoxin-A, BoNT-A), se recomiendan al menos dos aplicaciones, siendo una de las infiltraciones con dosis de 195 U, y en ciertos casos, como por ejemplo aquellos pacientes con respuesta parcial, podría ser recomendable una tercera aplicación para considerar el fracaso terapéutico.

Entre los fármacos orales previamente ensayados, se recomienda haber probado al menos uno entre topiramato o betabloqueantes (siempre que no exista contraindicación para su uso) y el resto entre los fármacos y las dosis terapéuticas medias diarias recomendadas por el *Manual de Práctica Clínica* del Grupo de Estudio de la Sociedad Española de Neurología²², a saber:

- Topiramato, 100 mg/día.
- Propranolol, 60 mg/día.
- Flunarizina, 5 mg/día.
- Amitriptilina, 25 mg/día.
- Ácido valproico, 600 mg/día.
- Lisinopril, 10 mg/día.
- Candesartán, 16 mg/día.
- Venlafaxina, 50 mg/día.

En caso de intolerancia a las dosis terapéuticas recomendadas, mala adherencia o presencia de comorbilidad o de contraindicaciones que impidan su uso, se podrá valorar el inicio del tratamiento con anticuerpos monoclonales con un número menor de fármacos previos ensayados.

Disponemos, así mismo, del primer y único estudio comparativo entre erenumab y topiramato⁵³. Se trata de un estudio aleatorizado y controlado que compara erenumab (70 o 140 mg) y topiramato (50 o 100 mg), siendo el objetivo primario el abandono de la medicación por aparición de efectos adversos. Los objetivos secundarios fueron de eficacia, concretamente una tasa de respuesta $> 50\%$ en días de migraña al mes. El ensayo incluyó 777 pacientes; las tasas de abandono por efectos adversos fueron del 10,6% en el grupo tratado con erenumab y del 38,9% en el grupo de topiramato. También fue mayor el porcentaje de pacientes con erenumab que alcanzaron eficacia en la reducción de días mensuales con migraña $> 50\%$ (55,4 frente a 31,2%). Están en marcha otros estudios comparativos que se publicarán en los próximos meses.

Respecto a la dosis de inicio, se recomienda:

- Galcanezumab: de acuerdo con la ficha técnica del producto, se recomienda una dosis de inicio de 240 mg (dosis de carga), seguida de una dosis mensual de 120 mg.
- Erenumab: se utilizan dos dosis del fármaco, 70 y 140 mg. Aunque los ensayos clínicos no fueron diseñados para comparar la eficacia entre ambas dosis, se puede apreciar una cierta superioridad en diferentes variables evaluadas con la dosis más alta (porcentaje de respondedores, reducción en el número de días con tratamiento antimigráñoso agudo, número de horas acumuladas de cefalea al mes, etc.). En igualdad de condiciones de financiación y coste, en general se recomienda utilizar la dosis de 140 mg en nuestro medio, aunque se podría considerar la dosis baja en pacientes con menor carga de enfermedad inicial, pudiendo subir a la dosis plena en la visita de seguimiento mensual o trimestral. Igualmente se puede considerar reducir la dosis en pacientes con buena respuesta que desarrollen algún problema de tolerabilidad.
- Fremanezumab: se utilizan dos pautas posológicas diferentes, que consisten en una dosis de 225 mg mensual o una dosis de 675 mg cada 3 meses (tres inyecciones trimestralmente). Según lo reflejado en los ensayos clínicos, no existen diferencias significativas respecto a la eficacia y la seguridad de ambas pautas. Se recomienda individualizar la posología según las características y las preferencias del paciente o las facilidades de dispensación.

Uso concomitante de otros preventivos y fármacos abortivos

En documentos previos se sugería suspender los preventivos orales en la ME y las infiltraciones de toxina botulínica en la MC. En la actualidad no existe evidencia clara, ni a favor ni en contra, sobre cómo manejar las combinaciones. La tendencia ideal debería ser buscar la monoterapia, pero en algunos pacientes se necesita una

combinación, sobre todo si sigue existiendo mucha carga de enfermedad pese a una respuesta favorable o en caso de comorbilidad que pueda desempeñar un papel en la evolución clínica⁵⁴⁻⁵⁶. El uso concomitante de analgésicos, derivados ergotamínicos y triptanes no presenta interacciones con estos fármacos. Se recomienda mantener la terapia abortiva habitual de las crisis de migraña, actitud que se siguió en los ensayos clínicos y no se notificaron problemas de seguridad al respecto.

Pacientes con uso excesivo de medicación

La mayoría de los ensayos clínicos con estos fármacos han incluido porcentajes variables de pacientes con uso excesivo de medicación, pero ninguno ha realizado estudios directos sobre esta población, por lo que los datos provienen del análisis de subgrupos, con las limitaciones que esto conlleva. Parece que estos fármacos son igual de eficaces en este grupo de pacientes, reduciendo el consumo de analgésicos por su efecto en la disminución de la frecuencia y de la intensidad de las crisis. Este hecho también se explicaría por el potencial papel del CGRP en la propia fisiopatología de la cefalea por uso excesivo de analgésicos⁵⁷.

Precauciones, contraindicaciones y uso en situaciones especiales

Como única contraindicación especificada en la ficha técnica se encuentra la hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes. En pacientes con sensibilidad al látex se debe evitar el erenumab, ya que lo contiene en su capuchón extraíble, aunque podría considerarse en pacientes con alergia leve, sin otra alternativa terapéutica válida, evitando el contacto con dicho capuchón.

Sin embargo, tanto porque no fueron incluidos en los ensayos clínicos como por su posible relación fisiopatológica, se recomienda evitar, o al menos individualizar, su uso en:

- Embarazadas o mujeres con deseo gestacional en los siguientes 6 meses.
- Enfermedad coronaria o ictus reciente e hipertensión arterial sin control adecuado.
- Antecedentes de fenómeno de Raynaud, especialmente cuando es secundario⁵⁸.
- Historia de estreñimiento grave y uso de erenumab⁵⁹.

La eliminación de estos fármacos se produce a través del sistema reticuloendotelial y no se han documentado problemas hepáticos ni renales. No se esperan interacciones farmacocinéticas con otros fármacos administrados por vía oral. No se han realizado estudios dirigidos a pacientes tratados con otros anticuerpos monoclonales o con toxina botulínica de forma concomitante, pero se dispone de series recientes (mencionadas en el epígrafe anterior) que no han reportado problemas de seguridad.

Embarazo y lactancia

En la actualidad se debe evitar el uso de estos fármacos durante el embarazo y la lactancia. Asimismo, se recomienda no planificar un embarazo durante su utilización y evitarlos en caso de deseos genésicos en los meses siguientes.

No se dispone de datos de seguridad para estas situaciones, ya que fueron excluidas de los ensayos clínicos y no está establecido el periodo de lavado necesario para la gestación tras su uso. Su larga vida media, de aproximadamente 1 mes, implica que estos fármacos solo pueden considerarse eliminados de la circulación tras cinco vidas medias (es decir, 5-6 meses) después de dejar de tomarlos, que es cuando se alcanzaría el periodo estacional⁶⁰.

Los estudios en animales no han evidenciado efectos tóxicos sobre el feto. En modelos animales se ha comprobado que los niveles de CGRP se incrementan y cumplen un papel en el mantenimiento del flujo uteroplacentario, la relajación miometrial y la regulación de la presión arterial en la gestante, y estos niveles disminuyen en la preeclampsia. Se dispone de datos limitados de la vida real que no han mostrado ninguna alerta con la exposición accidental y de corta duración a erenumab, galcanezumab y fremanezumab durante el embarazo y la lactancia⁶¹.

Respecto al periodo de lactancia, tampoco se recomienda su utilización por falta de estudios. Es probable que su excreción por la leche materna sea mínima, dado el tamaño molecular de estos fármacos, y que la escasa cantidad que pudiera llegar al tracto digestivo infantil fuera destruida en este, por lo que no sería absorbida.

Pacientes con enfermedad o riesgo vascular

Se sabe que el CGRP es uno de los vasodilatadores más potentes y que la vasodilatación mediada por el CGRP es un mecanismo de rescate en la isquemia cerebral y cardiaca⁶²⁻⁶⁴. Solo se ha realizado un estudio con erenumab en pacientes con angina estable, en el cual su administración no conllevó cambios ni empeoramiento en la patología cardiaca.

Los ensayos clínicos aleatorizados excluyeron a estos pacientes, por lo que disponemos de pocos datos, pero en los pacientes incluidos (violación de protocolo) no se han reportado eventos vasculares ni cambios en la presión arterial en seguimientos más prolongados. En la actualidad, ya disponemos de estudios de poscomercialización que relacionan el uso de erenumab y la pararición de HTA, por lo que debemos en las nuevas guías incorporar su estrecha monitorización desde el inicio⁶⁵. Sin embargo, hay que reseñar que en la gran mayoría de los pacientes las cifras de presión arterial se mantienen dentro de la normalidad, siendo muy escaso el porcentaje de individuos que requieren iniciar un antihipertensivo.

El riesgo de incremento de la presión arterial ocurre sobre todo en los primeros 7 días tras la administración del fármaco^{66,67}.

Niños y adolescentes

No se dispone de datos de seguridad y eficacia en menores de 18 años, y por lo tanto estos fármacos no están aprobados para dicha población. Existen varios ensayos clínicos en curso para estudiar el efecto del erenumab y del galcanezumab en adolescentes, y una publicación preliminar en pacientes entre 15 y 18 años; también hay datos disponibles de estudios preclínicos y retrospectivos con fremanezumab y eptinezumab⁶⁸⁻⁷⁰. En el documento de consenso de la AHS se recomienda plantear su uso en jóvenes tras la pubertad, con ME de alta frecuencia y gran repercusión en la calidad de vida (pedMIDAS > 30) en caso de que no existan otras alternativas terapéuticas.

Edad avanzada

Existen pocos datos de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años. La edad no parece condicionar diferencias en el metabolismo ni en el aclaramiento de estos fármacos. Con galcanezumab hay al menos un estudio que incluye pacientes hasta 75 años de edad. Está pendiente de publicación un estudio multicéntrico realizado en España con pacientes de la vida real mayores de 65 años, en el que no se han encontrado problemas añadidos de seguridad ni cambios en la eficacia de ninguno de los tres anticuerpos monoclonales de administración subcutánea⁷¹.

Seguimiento: evaluación de la eficacia

La primera evaluación se recomienda dentro de los primeros 3 meses de tratamiento (idealmente una primera valoración en el primer mes para evaluar la seguridad y después a los 3 meses del inicio para evaluar la eficacia). Sabemos por los ensayos y los estudios de práctica clínica que estos fármacos pueden actuar incluso en las primeras semanas, pero en general hay un aumento de la tasa de respuesta a lo largo del tiempo, alcanzándose la mayor respuesta a las 12 semanas. Por este motivo, no se recomienda suspender la medicación antes de 3 meses de tratamiento, a menos que haya problemas de tolerabilidad. En casos de una respuesta subóptima, se podría mantener y reevaluar a los 6 meses. Si el fármaco no es eficaz, debe suspenderse²⁷. En pacientes con enfermedad crónica de larga duración o comorbilidad importante, como fibromialgia o síndrome ansioso-depresivo mal controlado, podría plantearse de entrada evaluar la respuesta a los 6 meses, puesto que existe mayor probabilidad de respuesta tardía.

La evaluación de la eficacia debe realizarse mediante entrevista clínica y el uso de calendarios de cefaleas, asegurando una adecuada cumplimentación de estos por parte del paciente. Además, se recomienda emplear escalas validadas para conocer el impacto y la calidad de vida, como HIT-6 (*Headache Impact Test*) y MIDAS (*Migraine Disability Assessment*). En las visitas de seguimiento es recomendable también aplicar la escala PGIC (*Patient Global Impression of Change*), dada su rapidez de uso y su importante correlación con la eficacia^{72,73}.

Según lo establecido en los ensayos clínicos con los diferentes fármacos, se considera respuesta al tratamiento:

- Una reducción $\geq 50\%$ del número medio de cefaleas al mes con respecto a la situación basal previa.
- Una mejoría en la calidad de vida y la funcionalidad del paciente medida con las escalas HIT-6 (reducción de ≥ 5 puntos con respecto al valor basal) o MIDAS (reducción de ≥ 5 puntos con respecto al valor basal si este se encontraba entre 11 y 20; reducción de $\geq 30\%$ con respecto al valor basal si este era > 20).

En pacientes con tasas de respuesta $< 50\%$ (sobre todo entre el 30 y el 50%) se puede considerar mantener la terapia si existe beneficio global en el paciente e impacto en su calidad de vida. El objetivo de reducción de un 50% de días de cefalea parece demasiado exigente, en especial en los pacientes más complejos y en aquellos con otros datos putativos de respuesta.

Sin embargo, se pueden considerar otros parámetros (reducción en la intensidad de las cefaleas, uso de medicación analgésica, reducción de las visitas a urgencias, realización de pruebas complementarias, consultas médicas, absentismo y presentismo laboral, etc.) como variables de respuesta al tratamiento, a criterio del médico tratante.

Tiempo de tratamiento

La duración ideal del uso de este grupo de fármacos aún no se ha determinado. Las primeras recomendaciones sugerían manejárselas como otros preventivos en la migraña, por lo que, en caso de respuesta adecuada con buena tolerabilidad, se deberían mantener un mínimo de 6 a 12 meses. No obstante, considerando su excelente perfil de seguridad y su posología mensual o trimestral (más cómoda para los pacientes), las últimas guías sugieren mantenerlos como mínimo entre 12 y 18 meses, e individualizar su retirada.

En la mayoría de los ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados durante 6-12 meses, con datos limitados sobre la evolución de la migraña tras la finalización del tratamiento. Ya se dispone de un número importante de estudios en la vida real sobre la evolución tras la suspensión, con un elevado porcentaje de pacientes que recaen entre el primer y el tercer mes (el 50-89%)^{74,75}. En un estudio prospectivo dirigido específicamente a

este resultado se corrobora que la suspensión (de cualquiera de los tres anticuerpos) se asoció a un empeoramiento progresivo en los siguientes 3 meses⁷⁶. No se ha establecido el número de recaídas necesarias para considerar un tratamiento a más largo plazo en pacientes seleccionados. En los casos en que sea necesario un tratamiento más largo, los estudios de seguimiento en la vida real de hasta 5 años no han observado problemas de seguridad relevantes, por lo que, si desde un punto de vista de individualización, fuera necesario prolongar el tratamiento, no parece haber problemas de seguridad⁷⁷. Por otro lado, se han comunicado indicios de que un porcentaje no desdeñable de pacientes (20-30%) obtienen una respuesta terapéutica significativamente peor en ciclos sucesivos de tratamiento tras una retirada, motivo que apoyaría también su uso en ciclos más prolongados⁷⁸.

Cambio de anticuerpo monoclonal

Cuando el motivo de suspensión del anticuerpo monoclonal se debe a problemas de tolerabilidad, recomendamos valorar cambiarlo por otro, especialmente cuando es por un efecto adverso más frecuente con uno de ellos (por ejemplo, estreñimiento con erenumab)⁷⁹. Más problemática en términos de evidencia puede resultar la valoración del cambio por falta de eficacia^{54,80}. Los motivos que apoyan que un cambio puede resultar exitoso tienen que ver con diferencias en el mecanismo de acción (antiligando *versus* antirreceptor), diferencias en el esquema de administración (mensual, trimestral, dosis de carga) o diferencias farmacodinámicas o farmacogenéticas. Hasta la fecha, no se han encontrado factores asociados a la respuesta. En el futuro, el eptinezumab establecerá una diferencia también relevante en cuanto a la vía de administración intravenosa. No existen ensayos clínicos que hayan evaluado la respuesta a un anticuerpo monoclonal cuando otro ha fallado, pero sí hay experiencias de la vida real que apuntan a que alrededor de un 30% de los pacientes pueden tener un beneficio añadido⁸¹⁻⁸⁴. En pacientes con dolor diario, el porcentaje de respuesta tras un cambio probablemente sea menor. Hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones estas terapias se ofrecen a pacientes para los que no se dispone de otras opciones terapéuticas válidas y que se trata de fármacos seguros. Asimismo, el cambio de otras terapias con mecanismo de acción similar en la migraña es una actitud aceptada por la mayoría de las guías y en la práctica clínica habitual. Por todas estas razones, el cambio de un anticuerpo monoclonal a otro es una actitud adecuada tras un proceso de individualización, y parece sensato que los centros sanitarios ofrezcan todas las alternativas terapéuticas a sus pacientes con migraña. En general, no se considera necesario un periodo de lavado antes del cambio, respetando la posología mensual o trimestral según la ficha técnica.

Entrenamiento del paciente en el uso del inyector

Se recomienda que la técnica de aplicación sea instruida por el neurólogo, por enfermería o por el personal de farmacia hospitalaria, en el caso de los centros que cuenten con ello.

Los anticuerpos monoclonales se presentan en forma de plumas precargadas de un solo uso, que facilitan la administración por parte del paciente o de un tercero. El fremanezumab, además, ofrece la presentación como jeringa precargada, que puede ser preferible para algunas situaciones concretas (por ejemplo, administración por cuidadores, pacientes habituados al uso de estos dispositivos por otras patologías, etc.).

Respecto a la pluma precargada, aunque cada marca tiene un dispositivo diferente, en términos generales la forma de aplicación es similar y los sitios anatómicos son los mismos (abdomen, muslos o zona externa de la parte superior de los brazos solo si la inyección la aplica otra persona). En el caso del galcanezumab también se admite su aplicación en el glúteo. Se recomienda que durante el proceso de formación el paciente practique con la pluma de demostración y confirme que ha entendido la técnica. Es recomendable el lavado de manos antes y después de la aplicación, así como la desinfección previa de la piel.

Es importante hacer hincapié en la necesidad de mantener el fármaco refrigerado (2-8 °C), así como en la revisión del buen estado de la pluma previamente a la administración. El tiempo que la medicación puede estar fuera de la nevera (hasta 25 °C) es de 14 días para el erenumab, 7 días para el galcanezumab (con una temperatura no superior a 30 °C) y 24 horas para el fremanezumab.

La irrupción de estos fármacos, junto con los avances continuados en el campo de las cefaleas, han puesto en valor la necesidad de incorporar profesionales de enfermería en las unidades de cefaleas.

Recomendaciones para el manejo de los efectos secundarios

Durante las consultas sucesivas del paciente se recomienda, además de evaluar la efectividad del fármaco, preguntar de forma dirigida sobre la aparición de los posibles efectos adversos más frecuentes, que incluyen reacciones en el lugar de inyección, reacciones de hipersensibilidad, estreñimiento (sobre todo con erenumab)⁸⁵ y vértigo. Asimismo, se recomienda notificar las sospechas de reacciones adversas a los anticuerpos monoclonales a través del sistema nacional de notificación, aunque estas no se encuentren recogidas en los ensayos clínicos ni en las fichas técnicas.

Las reacciones en el lugar de inyección (dolor, eritema, prurito, calor local) suelen aparecer en las primeras horas tras la administración, con una intensidad leve-moderada, y remitir en pocas horas sin necesidad de

cuidados especiales (aplicación de frío local). En caso de persistencia transcurridas 48 horas o de empeoramiento progresivo, que incluya la aparición de fiebre, induración persistente, aumento de temperatura o eritema locales, se recomienda consultar al médico prescriptor o al médico de atención primaria. Para las siguientes administraciones se aconseja realizar una rotación de los puntos de inyección (abdomen evitando la zona del ombligo, región anterior de los muslos y zona externa de la parte superior de los brazos), tener las manos limpias cuando se haga la infiltración y no masajear (solo prensionar). Debe evitarse su aplicación en zonas donde la piel sea sensible o esté dañada, enrojecida o indurada.

En la experiencia poscomercialización se han documentado reacciones de hipersensibilidad grave con erenumab y galcanezumab, algunas con una latencia de hasta 1 semana tras la inyección. Es importante informar al paciente sobre esta posibilidad para la correcta vigilancia de posibles síntomas y signos, como son erupción o inflamación de la cara, la boca, la lengua o la garganta, erupción cutánea grave o dificultad respiratoria. En caso de que aparezca cualquiera de estos síntomas, se recomienda acudir a un servicio de urgencias para administrar el tratamiento adecuado, y suspender las sucesivas inyecciones con ese u otros anticuerpos monoclonales anti-CGRP hasta que el paciente reciba una oportuna evaluación alergológica.

Para el manejo del estreñimiento se recomienda iniciar medidas no farmacológicas, que incluyen una dieta rica en fibra, hidratación abundante y ejercicio físico regular. Se valorará asimismo el inicio de tratamiento con laxantes osmóticos tipo macrogol, salvo en pacientes con contraindicaciones (enfermedad inflamatoria intestinal y sospecha de íleo u obstrucción intestinal, entre otras). En caso de estreñimiento pertinaz, se evaluará solicitar valoración por el médico especialista o realizar un análisis que incluya hemograma, bioquímica y función tiroidea para descartar cualquier otro proceso intercurrente. Salvo petición expresa del paciente o complicación grave, no será necesaria la suspensión del fármaco por la aparición de este efecto adverso.

CONCLUSIONES Y RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- Antes del inicio del tratamiento con anticuerpos monoclonales se recomienda la confirmación del diagnóstico tanto de ME como de MC, de acuerdo con los criterios ICHD-3, por parte del especialista en neurología, a ser posible con formación específica en cefaleas.
- En nuestro medio, el tratamiento con anticuerpos monoclonales contra el CGRP o su receptor se encuentra financiado en pacientes con fallo constatado de tratamientos preventivos previos.
- Las evidencias más recientes sobre eficacia, tolerabilidad y comparación con otros tratamientos

(*standard of care*), así como el mecanismo de acción específico, su facilidad de uso, buena tolerabilidad y mejoría en parámetros como la adherencia y la eficiencia, hacen que, desde un punto de vista clínico, no se encuentren razones para que estos fármacos no sean incluidos como tratamientos de primera línea al mismo nivel de indicación que los tratamientos preventivos orales. No existen razones clínicas para posponer el inicio de un tratamiento preventivo concreto que pueda estar indicado, y hacerlo por motivaciones que no sean eminentemente clínicas o científicas significa aplicar un paradigma terapéutico subóptimo, que no confiere beneficios al paciente y que podría suponer un riesgo de progresión de la enfermedad. Por este motivo, el presente documento de consenso propone considerar las terapias anti-CGRP en migraña como tratamientos de primera línea.

- Se recomienda evitar su uso en mujeres embarazadas o con deseo gestacional en menos de 6 meses, así como durante el periodo de lactancia.
- Se recomienda individualizar su uso en menores de 18 años, pacientes con patología cerebrovascular o cardiovascular grave en el último año o con factores de riesgo vascular no controlados, y pacientes con enfermedad de Raynaud (sobre todo secundaria), así como evitar el erenumab en pacientes con estreñimiento grave mal controlado. En estudios de la vida real no han aparecido eventos cardiovasculares de relevancia, más allá de la advertencia sobre el efecto en la presión arterial^{85,86}, que en general no supera las cifras de normalidad. Es recomendable vigilar las cifras de presión arterial, en especial con el uso de erenumab en pacientes con predisposición, los primeros 7 días tras la infiltración.
- Se recomienda evitar la planificación de un embarazo durante su empleo en mujeres con capacidad de gestar. En caso de que una mujer se encuentre en tratamiento con estos fármacos y sobrevenga el deseo gestacional, se recomienda un período de lavado de al menos 4-5 meses previo a la concepción.
- Las dosis recomendadas son de 120 mg mensual para galcanezumab (con una dosis de carga de 240 mg en la primera administración) y 140 mg mensual para erenumab (aunque se puede plantear la dosis de 70 mg en algunas situaciones concretas). El fremanezumab puede utilizarse en dosis de 225 mg mensual o en tres inyecciones trimestrales (dosis de 675 mg cada 3 meses). El uso de una u otra pauta depende más de las preferencias del paciente o de la farmacia hospitalaria que de los parámetros de eficacia y seguridad.
- Se recomienda realizar la primera valoración de eficacia dentro de los 3-6 primeros meses de tratamiento. No se recomienda retirar el tratamiento

- antes de este tiempo, salvo que existan razones de tolerabilidad.
- La evaluación de la eficacia debe realizarse mediante entrevista clínica y calendario de cefaleas. Además, si es posible, se recomienda el uso de escalas validadas en migraña (HIT-6, MIDAS y PGIC).
 - En caso de ausencia de respuesta en los primeros 3 meses, se valorará la suspensión del tratamiento. En caso de respuesta parcial, se recomienda valorar de nuevo a los 6 meses.
 - Si el tratamiento es eficaz, se recomienda mantenerlo un mínimo de 12-18 meses, individualizando su retirada, y considerar su reinicio en caso de recurrencia de la frecuencia de la cefalea tras la retirada. Se recomienda realizar un seguimiento estrecho del paciente tras retirar el tratamiento para monitorizar la posibilidad de recaída, en especial en las primeras 6-8 semanas. Es recomendable disponer de una forma de acceso y comunicación rápida para reintroducir la medicación a la mayor brevedad posible en caso de recaída.
 - La retirada de otra medicación preventiva concomitante no se recomienda en los primeros 3 meses, salvo ineficacia o mala tolerabilidad muy claras. Debe discutirse con el paciente y plantearse en el caso de respuesta a partir del tercer mes. Esta actitud incluye la toxina botulínica; algunas evidencias recientes apuntan a un posible efecto sinérgico entre esta y los fármacos contra la vía del CGRP.
 - Se recomienda considerar el cambio a otro tratamiento que actúe sobre el CGRP en aquellos pacientes con fracaso previo de otro fármaco de la misma familia. Se recomienda a los centros sanitarios disponer de todas las opciones terapéuticas para sus pacientes con migraña.
 - Se recomienda mantener el tratamiento analgésico habitual, revisando su eficacia.
 - Se recomienda que la técnica de aplicación sea instruida por enfermería (en las unidades de cefaleas que cuenten con ella), por el neurólogo o por personal de farmacia. Hay que fomentar la incorporación de enfermeras a la asistencia de los pacientes con cefalea.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Latorre ha recibido honorarios por ponencia o asesoría clínica con Lilly, Teva, Novartis, Abbvie y Lundbeck. Asimismo ha participado en ensayos y estudios clínicos con Teva, Novartis y Lundbeck.

La Dra. González ha recibido honorarios por ponencia o asesoría clínica con Lilly, Novartis, Teva y Abbvie.

El Dr. Calle ha participado en estudios clínicos con Lilly y Lundbeck.

La Dra. Cárcamo ha recibido honorarios por actividades formativas con Teva.

El Dr. Casas ha recibido honorarios como conferenciante de parte de Lilly, Novartis y Teva.

El Dr. Díaz de Terán ha realizado labores de consultoría para Lilly, Teva y Novartis.

El Dr. Jaimes ha recibido honorarios por actividades formativas con Lilly, Abbvie y Teva.

El Dr. Ordás ha recibido honorarios por ponencias con Lilly, Teva y Abbvie.

El Dr. Rodríguez Vico ha recibido honorarios por ponencias o asesoría clínica con Teva, Lilly, Abbvie y Lundbeck. Asimismo ha participado en ensayos clínicos con Abbvie y Lundbeck.

La Dra. Quintas ha recibido honorarios como ponente por parte de Lilly, Novartis, Exeltis y Abbvie.

El Dr. Pareja ha recibido honorarios por tareas formativas con Novartis, Lundbeck y Teva.

El Dr. Porta ha recibido honorarios como asesor clínico y ponente por parte de Teva, Novartis, Lilly, Lundbeck y Abbvie.

La Dra. Sánchez del Río ha recibido honorarios como asesora clínica y ponente por parte de Teva, Novartis, Lilly, Lundbeck y Abbvie.

La Dra. Santos-Lasaosa ha recibido honorarios por ponencia o asesoría clínica con Lilly, Teva, Novartis y Abbvie.

La Dra. Gago-Veiga ha recibido honorarios por ponente y/o asesora clínica de Lilly, TEVA, Novartis, Pfizer, Lunbeck, Exeltis, UCB y Chiesi.

La Dra. Barcenilla, la Dra. Rubio, la Dra. Sastre, la Dra. Toribio y la Dra. Treviño no comunican conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalgia*. 2018;38:1-211.
- Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine progression: a systematic review. *Headache*. 2019;59:306-38.
- Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008;48:1157-68.
- Boyer N, Dallez R, Artola A. Monoclonal antibodies: General trigeminospinal central sensitization and impaired descending pain inhibitory controls contribute to migraine progression. *Pain*. 2014;155:1196-205.
- Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkell CC, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2012;52:1456-70.
- Cardo-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. [Chronic migraine: definition, epidemiology, risk factors and treatment]. *Rev Neurol*. 2012;54:629-37.
- Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106:81-9.
- Buse DC, Loder EW, Gorman JA, Stewart WF, Reed ML, Fanning KM, et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2013;53:1278-99.
- Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insua S, López-Gil A, Fernández C, et al. One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. *Cephalgia*. 2011;31:463-70.
- Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Salom-Moreno J, López-de-Andres A, Hernández-Barrera V, Jiménez-Trujillo I, et al. Has the prevalence of migraine changed over the last decade (2003–2012)? A Spanish population-based survey. *PLoS One*. 2014;9:e110530.
- GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17:954-76.
- Natali JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkell CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalgia*. 2010;30:599-609.
- Steiner TJ, World Headache Alliance. Lifting the burden: the global campaign against headache. *Lancet Neurol*. 2004;3:204-5.
- Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain*. 2005;6:429-40.
- Bigal ME, Lipton RB, Stewart WF. The epidemiology and impact of migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004;4:98-104.
- Elston Lafata J, Moon C, Leotta C, Kolodner K, Poisson L, Lipton RB. The medical care utilization and costs associated with migraine headache. *J Gen Intern Med*. 2004;19:1005-12.
- Berg J. Economic evidence in migraine and other headaches: a review. *Eur J Health Econ*. 2004;5(Suppl 1):S43-54.
- Stovner LJ, Andréé C, EuroLight Steering Committee. Impact of headache in Europe: a review for the EuroLight project. *J Headache Pain*. 2008;9:139-46.
- Badia X, Magaz S, Gutiérrez L, Galván J. The burden of migraine in Spain: beyond direct costs. *PharmacoEconomics*. 2004;22:591-603.
- Sun-Edelstein C, Rapoport AM. Update on the pharmacological treatment of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20:6.
- Santos Lasaosa S, Irimia P. Recomendaciones de uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la migraña del Grupo de Consenso de Navarra y Aragón. *An Sist Sanit Navar*. 2019;42:235-8.
- Santos S, Pozo Rosich P. Manual de práctica clínica en cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Luzán5. Madrid. 2020. Disponible en: <https://www.sen.es/pdf/2020/ManualCefaleas2020.pdf>
- Dodick DW, Turkell CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50:921-36.
- Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Navarro P, López-Ruiz P, Fernández-de-Las-Peñas C, González-Suárez I, et al. Short-term effects of greater occipital nerve blocks in chronic migraine: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Cephalgia*. 2017;37:864-72.
- Chen Y-F, Bramley G, Unwin G, Hanu-Cernat D, Dretzke J, Moore D, et al. Occipital nerve stimulation for chronic migraine — a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0116786.
- Schoenen J, Vandersmissen B, Jeantette S, Herroelen L, Vandenheede M, Gérard P, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2013;80:697-704.
- Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deliagiani CI, Gil-Gouveia R, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention — 2022 update. *J Headache Pain*. 2022;23:67.
- American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2019;59:1-18.
- Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies — successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:338-50.
- Ficha Técnica de Emgality (galcanezumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/emgality-epar-product-information_es.pdf
- Ficha Técnica de Aimovig (renumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/productinformation/aimovig-epar-product-information_es.pdf
- Ficha Técnica de Ajovy (fremanezumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorisedpresentations/ajovy-epar-all-authorisedpresentations_es.pdf
- Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:382-90.
- Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377:2123-32.
- Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalgia*. 2018;38:1026-37.
- Bigal M, Dodick D, Rapoport A, Silberstein S, Ma Y, Yang R. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 2015;14:1081-90.
- Dodick D, Silberstein S, Bigal M, Yung P, Goadsby P, Blankenbiller T. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1999-2008.
- Dodick D, Goadsby P, Spierings E, Scherer J, Sweeney S, Grayzel D. 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;13:885-92.
- Sklarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martínez J, Camporeale A, et al. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75:187-193.
- Stauffer V, Dodick D, Zhang Q, Carter J, Ailani J, Conley R. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75:1080-8.
- Sklarevski V, Matharu M, Millen B, Ossipov M, Kim B, Yang J. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalgia*. 2018;38:1442-54.
- 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;16:425-34.
- 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:e2211-21.
- Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings ELH, Diener H-C, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 2015;14:1091-100.
- Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377:2113-22.
- Mullenens WM, Kim B-K, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:814-25.
- 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;394:1030-40.
- Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*. 2018;392:2280-7.
- Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas D-D, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20:6.
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña. 2019. Disponible en: <https://www.aemps.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf?x3337>
- Ministerio de Sanidad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de fremanezumab (Ajovy®) en la profilaxis de la migraña. 2020. Disponible en: https://www.aemps.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_11-2020-fremanezumab-Ajovy.pdf
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de migraña. 2019. Disponible en: <https://www.aemps.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-erenumab-Aimovig.pdf?x57618>
- Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, Heinze A, Klatt J, Wen S, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine — a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalgia*. 2022;42:108-18.
- Ornello R, Baraldi C, Guerzoni S, Lambro G, Andreou AP, Raffaelli B, et al. Comparing the relative and absolute effect of erenumab: is a 50% response enough? Results from the ESTEEMen study. *J Headache Pain*. 2022;23:38.
- Pelleesi L, Du TP, Ashina H, Ashina M, Burstein R. Dual therapy with anti-CGRP monoclonal antibodies and botulinum toxin for migraine prevention: is there a rationale? *Headache J Head Face Pain*. 2020;60:1056-65.
- Blumenfeld AM, Frishberg BM, Schim JD, Iannone A, Schneider G, Yedigarova L, et al. Real-world evidence for control of chronic migraine patients receiving CGRP monoclonal antibody therapy added to onabotulinumtoxinA: a retrospective chart review. *Pain Ther*. 2021;10:809-26.

57. Koumprentziotis I-A, Mitsikostas DD. Therapies targeting CGRP signaling for medication overuse headache. *Curr Opin Neurol*. 2022;35:353-9.
58. Gérard AO, Merino D, Van Obberghen EK, Rocher F, Destere A, Lantéri-Minet M, et al. Calcitonin gene-related peptide-targeting drugs and Raynaud's phenomenon: a real-world potential safety signal from the WHO pharmacovigilance database. *J Headache Pain*. 2022;23:53.
59. Holzer P, Holzer-Petsche U. Constipation caused by anti-calcitonin gene-related peptide migraine therapeutics explained by antagonism of calcitonin gene-related peptide's motor-stimulating and prosecretory function in the intestine. *Front Physiol*. 2022;12:820006.
60. Al-Hassany L, Goadsby PJ, Danser AHJ, Maassen Van Den Brink A. Calcitonin gene-related peptide-targeting drugs for migraine: how pharmacology might inform treatment decisions. *Lancet Neurol*. 2022;21:284-94.
61. Noseda R, Bedussi F, Gobbi C, Zecca C, Ceschi A. Safety profile of erenumab, galcanezumab and fremanezumab in pregnancy and lactation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Cephalalgia*. 2021;41:789-98.
62. Favoni V, Giani L, Al-Hassany L, Ascoli GM, Butera C, de Boer I, et al. CGRP and migraine from a cardiovascular point of view: what do we expect from blocking CGRP? *J Headache Pain*. 2019;20:27.
63. Maassen Van Den Brink A, Meijer J, Villalón CM, Ferrari MD. Wiping out CGRP: potential cardiovascular risks. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37:779-88.
64. Russell FA, King R, Smillie S-J, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94:1099-142.
65. Vries Lentsch S, van der Arend BWH, Maassen VanDenBrink A, Terwindt GM. Blood Pressure in Patients With Migraine Treated With Monoclonal Anti-CGRP (Receptor) Antibodies: A Prospective Follow-up Study. *Neurology*. 2022 Oct 25;99(17):e1897-e1904. doi: 10.1212/WNL.0000000000201008. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36195452; PMCID: PMC9620812.
66. de Vries Lentsch S, van der Arend BWH, Maassen Van Den Brink A, Terwindt GM. Blood pressure in patients with migraine treated with monoclonal anti-CGRP (receptor) antibodies: a prospective follow-up study. *Neurology*. 2022;99:e1897-904.
67. Dodick DW, Tepper SJ, Ailani J, Pannacciulli N, Navetta MS, Loop B, et al. Risk of hypertension in erenumab-treated patients with migraine: analyses of clinical trial and postmarketing data. *Headache*. 2021;61:1411-20.
68. Greene KA, Gentile CP, Szperka CL, Yonker M, Gelfand AA, Grimes B, et al. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody use for the preventive treatment of refractory headache disorders in adolescents. *Pediatr Neurol*. 2021;114:62-7.
69. Cohen-Barak O, Radivojevic A, Jones A, Fiedler-Kelly J, Gillespie M, Brennan M, et al. Dose selection for fremanezumab (AJOVY) phase 3 pediatric migraine studies using pharmacokinetic data from a pediatric phase 1 study and a population pharmacokinetic modeling and simulation approach. *Cephalalgia*. 2021;41:1065-74.
70. Zorrilla N, Gelfand AA, Irwin SL. Eptinezumab for adolescents with chronic refractory headache: a retrospective chart review. *Headache*. 2023;63:177-82.
71. Cetta I, Messina R, Zanandrea L, Colombo B, Filippi M. Comparison of efficacy and safety of erenumab between over and under 65-year-old refractory migraine patients: a pivotal study. *Neurol Sci*. 2022;43:5769-71.
72. Alpuente A, Gallardo VJ, Caronna E, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. In search of a gold standard patient-reported outcome measure to use in the evaluation and treatment-decision making in migraine prevention. A real-world evidence study. *J Headache Pain*. 2021;22:151.
73. Latorre G. Resultados en salud y migraña: calidad de vida y otros parámetros de eficacia. *Kranion*. 2020;15:66-73.
74. De Matteis E, Affaitati G, Frattale I, Caponnetto V, Pistoia F, Giamberardino MA, et al. Early outcomes of migraine after erenumab discontinuation: data from a real-life setting. *Neurol Sci*. 2021;42:3297-303.
75. Gantenbein AR, Agosti R, Gobbi C, Flügel D, Schankin CJ, Viceic D, et al. Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment — a real-life cohort study. *Cephalalgia*. 2021;41:1181-6.
76. Raffaelli B, Terhart M, Overeem LH, Mecklenburg J, Neeb L, Steinicke M, et al. Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. *Cephalalgia*. 2022;42:326-34.
77. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick DW, Xue F, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol*. 2021;28:1716-25.
78. Raffaelli B, Terhart M, Mecklenburg J, Neeb L, Overeem LH, Siebert A, et al. Resumption of migraine preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies after a 3-month drug holiday: a real-world experience. *J Headache Pain*. 2022;23:40.
79. Pham A, Burch R. A real-world comparison of erenumab and galcanezumab in a tertiary headache center. *Headache*. 2020;60:4-5.
80. Sacco S, Lampl C, Maassen van den Brink A, Caponnetto V, Braschinsky M, Ducros A, et al. Burden and attitude to resistant and refractory migraine: a survey from the European Headache Federation with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance. *J Headache Pain*. 2021;22:39.
81. Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, Kamik M, Ruscheweyh R, Gendolla A, et al. Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: a multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2022;42:291-301.
82. Patier Ruiz I, Sánchez-Rubio Ferrández J, Carcamo Fonfria A, Molina García T. Early experiences in switching between monoclonal antibodies in patients with nonresponsive migraine in Spain: a case series. *Eur Neurol*. 2022;85:132-5.
83. Ziegeler C, May A. Non-responders to treatment with antibodies to the CGRP-receptor may profit from a switch of antibody class. *Headache*. 2020;60:469-70.
84. Porta-Etessam J, González-García N, Guerrero AL, García-Azorín D. El fracaso a anticuerpos monoclonales frente a CGRP o su receptor no implica la ineficacia a otros fármacos de la misma clase terapéutica. *Neurología*. 2020;S0213-4853(20)30312-1.
85. Falkenberg K, Bjerg HR, Olesen J. Two-hour CGRP infusion causes gastrointestinal hyperactivity: possible relevance for CGRP antibody treatment. *Headache*. 2020;60:929-37.
86. Silberstein SD, Reshef S, Cohen JM, Gandhi S, Seminario M, Ramírez Campos V, et al. Adverse events reported with therapies targeting the CGRP pathway during the first 6 months post-launch: a retrospective analysis using the FDA Adverse Events Reporting System. *Adv Ther*. 2023;40:445-59.