

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de migraña

IPT, 62/2019. V1

Fecha de publicación: 15 de noviembre de 2019[†]

La migraña es una cefalea primaria caracterizada por episodios recurrentes de dolor, de 4 a 72 horas de duración, que se acompaña de síntomas gastrointestinales y autonómicos. La cefalea suele ser de intensidad moderada a grave, unilateral y pulsátil, empeorando con la actividad física; suele acompañarse de náuseas, fonofobia y fotofobia. En un 30% de los pacientes la cefalea es precedida por síntomas neurológicos focales transitorios (generalmente visuales o sensoriales) que suelen preceder o acompañar a la cefalea y se denominan aura (1). El diagnóstico de la migraña es clínico. Se manifiesta en forma de crisis o ataques, y entre éstos, el paciente se encuentra asintomático. La frecuencia de los episodios es variable, pudiendo oscilar entre uno al año y varios por semana. En función de esta frecuencia se clasifican en migraña episódica (si el paciente presenta cefalea menos de 15 días al mes) y migraña crónica (si el paciente presenta cefalea 15 o más días al mes durante más de tres meses, de los que al menos 8 días sea de tipo migrañoso) (1,2).

Es un trastorno frecuente, con mayor prevalencia en mujeres (2-3 veces más frecuente que en hombres), que afecta al 11-13% de la población adulta occidental (3) y disminuye a partir de los 50 años de edad. En el caso de la migraña crónica la prevalencia es del 2,4% de la población (2). Aproximadamente el 2,5% de los individuos con migraña episódica progresan a migraña crónica en el curso de 1 año (4), y más del 50% de los pacientes con diagnóstico de migraña crónica remitirán espontáneamente a migraña episódica en el transcurso de 3 años (5). El abuso de fármacos, la elevada frecuencia de crisis, la predisposición genética, la alteración de neuroreceptores nociceptivos, factores psicopatológicos y mecanismos de sensibilización central y periférica se han identificado entre los mecanismos de cronificación, que puede suceder en meses o años (6).

Con respecto al impacto que tiene tanto a nivel personal como en términos socioeconómicos, la migraña es la sexta enfermedad más prevalente de acuerdo al Estudio de la Carga Global de las Enfermedades 2016, y en términos de años de vida vividos con discapacidad ocupa el segundo lugar, suponiendo una especial carga para las mujeres jóvenes y adultas (7). A pesar de ser una enfermedad con síntomas transitorios, representa un importante problema de salud y es el motivo más frecuente de consulta neurológica. En primer lugar por su alta prevalencia, y por otro, por la limitación para la realización de las actividades habituales durante las crisis tanto en pérdida de días de trabajo y asistencia a la escuela, como en la reducción de la productividad en las funciones laborales y pérdida de tiempo en actividades no laborales (8,9).

El tratamiento se fundamenta en el tratamiento sintomático de las crisis de migraña y en el tratamiento preventivo.

El objetivo del tratamiento sintomático es recuperar el estado funcional del paciente y se puede dividir en inespecífico (analgésicos y AINE), específico (triptanes y ergóticos) y coadyuvante (antieméticos y procinéticos) (10). Deben considerarse además la identificación y manejo de los factores de riesgo que pueden predisponer al desarrollo de una migraña crónica y plantear la deshabitación de analgésicos cuando existe abuso (6).

No hay una definición consensuada sobre la frecuencia o duración de la cefalea migrañosa que requiera tratamiento profiláctico. De acuerdo con la Sociedad Española de Neurología, el tratamiento preventivo está indicado en los pacientes que sufren tres o más crisis de migraña al mes o, en caso de menor frecuencia, en situaciones de especial duración o intensidad, escasa respuesta o intolerancia al tratamiento sintomático, en pacientes que presentan auras prolongadas o con sintomatología basilar, o los que tienen una crisis epiléptica en el seno de un ataque de migraña (10). Asimismo estaría indicado cuando existe riesgo de abuso de fármacos o éste ya está presente (11).

El tratamiento preventivo es similar para la migraña episódica y crónica. En las guías actuales (12) se recomienda como profilaxis en primera línea el tratamiento con betabloqueantes (propranolol, metoprolol), antiepilépticos (topiramato o ácido valproico), calcioantagonistas (flunarizina) o antidepresivos (amitriptilina). La selección de la opción idónea se hará en función de las características del paciente.

En los pacientes con migraña crónica, en caso de falta de respuesta al tratamiento con betabloqueante y topiramato u otro neuromodulador, si no se toleran dichos fármacos o están contraindicados se recomienda el tratamiento con toxina botulínica. (10,13).

ERENUMAB (AIMOVIG®)

Erenumab (Aimovig®) ha sido autorizado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes.

El tratamiento debe iniciarse con una dosis de 70 mg de erenumab (por inyección subcutánea) cada 4 semanas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg (dos inyecciones subcutáneas de 70 mg) cada 4 semanas. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en aquellos pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico al cabo de 3 meses y en los que respondan se recomienda evaluar regularmente la necesidad de continuar con el tratamiento (14).

Farmacología

Erenumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). El receptor del CGRP está localizado en lugares que son relevantes en la fisiopatología de la migraña, tales como el ganglio del trigémino. El CGRP es un neuropéptido que además de modular señales nociceptivas es un vasodilatador que se asocia a la migraña. Se ha observado que los niveles de CGRP aumentan considerablemente durante la migraña y se normalizan con el alivio de la cefalea. El erenumab compite por la unión del CGRP e inhibe su función en el receptor del CGRP. La inhibición de los efectos del CGRP podría teóricamente atenuar la vasodilatación compensatoria en situaciones de isquemia (15).

Erenumab presenta una cinética no lineal como resultado de su unión al receptor del GCRP. Sin embargo, a dosis terapéuticamente relevantes, la farmacocinética de erenumab tras la administración subcutánea de una dosis cada 4 semanas es predominantemente lineal debido a la saturación de la unión al receptor del GCRP.

Eficacia (15)

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 2 de abril de 2019.

El desarrollo clínico de erenumab para la profilaxis de migraña incluyó 4 ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, en los que se evaluaron dos dosis de erenumab, 70 mg/4 semanas y 140 mg/4 semanas, administradas por vía subcutánea. Uno de los estudios se realizó en pacientes con migraña crónica (MC) (estudio pivotal 20120295), y los tres restantes en pacientes con migraña episódica (ME) (estudio pivotal 20120296, estudios de soporte 20120297 y 20120178).

De los 4 ensayos clínicos citados, los dos pivotaes fueron el 20120295 y el 20120296 y en ellos se evaluaron simultáneamente las dosis autorizadas (70 y 140 mg). Los estudios 20120297 y 20120178 fueron de soporte y de las dosis autorizadas, únicamente se evaluó la dosis de 70 mg.

Eficacia en la profilaxis de la migraña crónica: Estudio 20120295

Se trata de un estudio fase II, en el que participaron 667 pacientes con migraña crónica (definida por la presencia de ≥ 15 días de cefalea al mes con ≥ 8 días de migraña al mes). Se administró erenumab 70 mg (n = 191), erenumab 140 mg (n = 190), o placebo (n = 286) cada 4 semanas durante 12 semanas (fase de doble ciego). El estudio contó con un período basal de 4 semanas y una vez finalizada la fase de doble ciego de 12 semanas se continuó con una extensión abierta de 52 semanas.

Los pacientes fueron estratificados por zona geográfica (Norteamérica 47,2%) y por uso excesivo de medicación (presente en el 41,1%) a nivel basal. De los 667 pacientes aleatorizados, 82,8% eran mujeres, 94,2% de raza blanca, y la edad media fue 42,1 (rango: 18 a 66) años. El 41,4% tenían episodios de migraña con aura, 87,6% de migraña sin aura y 16,3% de migraña menstrual. Los pacientes tenían una historia de migraña (media) de 21,7 (de 0 a 55) años. Presentaban una media mensual de 17,99 días de migraña (5,6 a 28 días) y 20,83 días de cefalea (9,3 a 28 días). La mayoría había recibido medicación profiláctica (73,8%). El 50,4% habían estado en tratamiento con topiramato y el 23,7% con toxina botulínica. En general los grupos estaban equilibrados en las características basales. La mayoría de los pacientes (94,6%) completaron el estudio.

La variable principal fue el cambio con respecto a la medida basal de los días de migraña al mes (DMM) medido entre las semanas 9 y 12, siendo mayor la reducción en los pacientes con erenumab que con placebo ($p < 0,001$) (tabla 1).

Las variables secundarias (medidas durante las últimas 4 semanas del período de 12 semanas doble ciego) fueron:

-Reducción de al menos 50% de los días de migraña al mes con respecto al valor basal: erenumab 70 mg 39,9%; erenumab 140 mg 41,2% y placebo 23,5%. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para ambos grupos activos frente a placebo ($p < 0,001$).

-Cambio con respecto al valor basal en el nº de días al mes con tratamiento antimigrañoso: erenumab 70 mg -3,5 (-4,0, -2,9); erenumab 140 mg -4,1 (-4,7, -3,6) y placebo -1,6 (-2,1, -1,1) Las diferencias fueron estadísticamente significativas para ambos grupos activos frente a placebo ($p < 0,001$): para la dosis de 70 mg la diferencia respecto a placebo fue de -1,9 (-2,6, -1,1) y para la dosis de 140 mg fue de -2,6 (-3,3, -1,8).

-Cambio con respecto al valor basal en el número de horas acumuladas de cefalea al mes: erenumab 70 mg -64,76 (-78,34, -51,17); erenumab 140 mg -74,53 (-88,05, -61,01) y placebo -55,22 (-66,38, -44,06). Las diferencias respecto a placebo fueron de -9,54 (-26,98, 7,90) para la dosis de 70 mg, y de -19,31 (-36,71, -1,92) para la dosis de 140 mg. Los valores de p fueron erenumab 70 mg $p = 0,28$; erenumab 140 mg $p = 0,030$.

No se evidencia efecto sobre la intensidad del dolor ni sobre los síntomas acompañantes.

En el subgrupo de pacientes que habían recibido previamente toxina botulínica, el resultado de la variable principal fue menos favorable que en la población total.

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio 20120295

Descripción del análisis	Variable primaria			
	Grupo tratamiento	Erenumab 140 mg (n = 187)	Erenumab 70 mg (n = 188)	Placebo (n = 281)
Cambio en nº días de migraña al mes en la semana 12	Cambio medio (IC 95 %)	-6,6 (-7,5 a -5,8)	-6,6 (-7,5 a -5,8)	-4,2 (-4,9 a -3,5)
	Diferencia tratamiento (IC 95%) (Valor de p)	-2,45 (-3,51 a -1,38)	-2,46 (-3,52 a -1,39)	
		($p < 0,001$)	($p < 0,001$)	
Descripción del análisis	Variable secundaria			
	Grupo tratamiento	Erenumab 140 mg (n = 187)	Erenumab 70 mg (n = 188)	Placebo (n = 281)
Respondedores con reducción $\geq 50\%$ DMM	Porcentaje [%] (Valor de p)	41,2% ($p < 0,001$)	39,9% ($p < 0,001$)	23,5%
	Días con medicación específica contra la migraña aguda al mes	Cambio medio (IC 95%) (valor p)	-4,1 (-4,7, -3,6) ($p < 0,001$)	-3,5 (-4,0, -2,9) ($p < 0,001$)

Eficacia en la profilaxis de la migraña episódica: Estudio pivotal 20120296

Es un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con historia de migraña con o sin aura de al menos 1 año de evolución, con una frecuencia de 4 a 14 días de migraña al mes. Los pacientes recibieron durante la fase doble ciego erenumab 70 mg o erenumab 140 mg o placebo SC cada cuatro semanas durante 24 semanas. Los que completaron esta fase fueron re-aleatorizados a erenumab 70 mg o 140 mg durante 28 semanas adicionales.

Se incluyeron un total de 955 pacientes (placebo n = 319; erenumab 70 mg n = 317; erenumab 140 mg n = 319). Los pacientes fueron estratificados por zona geográfica y uso de profilaxis (no uso, uso previo, uso actual) a nivel basal. El 85,2% de los pacientes aleatorizados eran mujeres, el 91,62% de raza blanca, y la edad media (rango) fue 40,9 años (18 a 65). La duración media de la migraña era de 19,85 años (1 a 56). Tenían una media de 8,29 días de migraña al mes (2,7 a 16) y 9,2 días de cefalea al mes (2,7 a 17). El 56,5% de los pacientes no habían recibido profilaxis previa, el 2,8% estaban recibéndola actualmente y el 40,6% la había recibido previamente. De los 405 pacientes que habían recibido terapia previa el 48,1% habían estado en tratamiento con topiramato, el 47,7% con betabloqueantes el 30,9% con antidepresivos tricíclicos, el 13,1% con valproato, el 9,9% antagonistas del calcio, el 6,2% IECAS/ARA II, el 2,2% ISRS, y 31,4% otros. El 38,7% y el 16,9% de los

pacientes habían fallado a ≥ 1 y ≥ 2 clases de medicamentos profilácticos, respectivamente. La mayoría de los pacientes (90,6%) completaron el estudio.

La variable principal fue el cambio con respecto a la medida basal en los DMM (media de los valores de cada uno de los últimos tres meses del período de 24 semanas), siendo mayor la reducción en los pacientes con tratamiento con erenumab que con placebo para ambas dosis ($p < 0,001$) (tabla 2).

Entre las variables secundarias se midió la tasa de respondedores (reducción del 50% de los días de migraña al mes), la reducción con respecto a la basal de los días con tratamiento para la migraña aguda al mes, y en los dominios de deterioro físico e impacto en actividades diarias de la escala Migraine Physical Function Impact Diary o MPFID (las medias mensuales se calcularon a partir de los datos de los últimos 3 meses de la fase de doble ciego (mes 4, 5 y 6)).

Las variables secundarias (medidas durante los últimos 3 meses del período de 24 semanas doble ciego) fueron:

- Reducción de al menos 50% de los días de migraña al mes con respecto al valor basal: erenumab 70 mg 43,3%; erenumab 140 mg 50,0% y placebo 26,6%. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para ambos grupos activos ($p < 0,001$).

- Cambio con respecto al valor basal en el nº de días al mes con tratamiento antimigrañoso: erenumab 70 mg -0,94 (-1,23, -0,64); erenumab 140 mg -1,42 (-1,71, -1,12) días con respecto a placebo. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para ambos grupos activos frente a placebo ($p < 0,001$).

- En los dominios de deterioro físico e impacto en actividades diarias de la escala MPFID ambos brazos activos mostraron superioridad estadísticamente significativa respecto a placebo. En los dominios de deterioro físico: erenumab 70 mg -4,24 (-5,02, -3,45); erenumab 140 mg -4,81 (-5,59, -4,03); placebo -2,38 (-3,16, -1,59). En los dominios de actividades de la vida diaria: erenumab 70 mg -5,52 (-6,28, -4,75); erenumab 140 mg -5,86 (-6,62, -5,10); placebo -3,30 (-4,06, -2,53).

Los análisis de subgrupos no mostraron diferencias en función del número basal de días de migraña (más o menos de 8 días) o el uso previo de medicación profiláctica. En pacientes con < 8 días se observó una diferencia de -1,50 (-2,12, -0,89) y -1,93 (-2,54, -1,32) para la dosis de 70 mg y 140 mg respectivamente y para los que presentaban ≥ 8 días una diferencia de -1,36 (-2,08, -0,63) y -1,78 (-2,51, -1,05) para las dosis de 70 mg y 140 mg, respectivamente.

Finalizada la fase de doble ciego, los pacientes fueron re-aleatorizados a recibir erenumab 70 mg o 140 mg hasta completar 52 semanas desde el inicio del estudio. El 79,8% de los pacientes completaron el estudio. La reducción en el número de días de migraña al mes desde la medida basal fue -4,22 días en el grupo de 70 mg y -4,64 días en el de 140 mg. La proporción de pacientes que alcanzaron una reducción $\geq 50\%$ en los días de migraña fue 61,0% y 64,9%, respectivamente.

Tabla 2: Resultados de eficacia del estudio 20120296

Descripción del análisis	Variable primaria			
	Grupo tratamiento	Erenumab 140 mg (n = 318)	Erenumab 70 mg (n = 312)	Placebo (n = 316)
Cambio en nº días de migraña al mes en las semanas 13-24	Cambio medio (IC 95 %)	-3,7 (-4,0 a -3,3)	-3,2 (-3,6 a -2,9)	-1,8 (-2,2 a -1,5)
	Diferencia tratamiento (IC 95 %)	-1,9 (-2,3, -1,4)	-1,4 (-1,9, -0,9)	
	Valor de p	< 0,001	< 0,001	
Descripción del análisis	Variable secundaria			
	Grupo tratamiento	Erenumab 140 mg (n = 318)	Erenumab 70 mg (n = 312)	Placebo (n = 316)
Respondedores con reducción $\geq 50\%$ DMM	Porcentaje [%] (Valor de p)	50,0% (p < 0,001)	43,3% (p < 0,001)	26,6%
Días con medicación específica contra la migraña aguda al mes	Cambio medio (IC 95%)	-1,6 (-1,8, -1,4)	-1,1 (-1,3, -0,9)	-0,2 (-0,4, 0,0)
	Diferencia tratamiento (IC 95 %)	-1,4 (-1,7, -1,1)	-0,9 (-1,2, -0,6)	
	Valor de p respecto a placebo	< 0,001	< 0,001	

Estudios adicionales: (migraña episódica)

Es un estudio (20120297) fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 577 pacientes con migraña episódica, que recibieron durante la fase doble ciego erenumab 70 mg (cada 4 semanas) o placebo por vía subcutánea durante 12 semanas.

Se incluyeron pacientes con historia de migraña con o sin aura de al menos 1 año de evolución, con una frecuencia de 4 a 14 días de migraña al mes.

La variable principal fue el cambio con respecto al valor basal en los días de migraña al mes, siendo significativamente mayor la reducción en los pacientes con erenumab 70 mg (-2,9 días) que placebo (-1,8 días). La diferencia (media de mínimos cuadrados, LSM) (95% CI) de erenumab 70 mg con respecto a placebo -1,04 (-1,61, -0,47) fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Entre las variables secundarias, la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción de al menos el 50% en los días de migraña al mes durante el último mes de estudio fue de 29,5% para placebo y 39,7% para erenumab 70 mg ($p < 0,001$).

La reducción con respecto al número de días con medicación antimigrañosa aguda durante el último mes fue mayor para erenumab 70 mg (-1,2 días) que para placebo (0,6 días), con una diferencia de -0,59 días (-0,96, -0,21) con respecto a placebo ($p = 0,002$).

La proporción de sujetos tratados con erenumab que alcanzaron una reducción de al menos 5 puntos en los dominios de actividades diarias no alcanzó diferencias significativas (40,4% grupo erenumab vs 35,8% placebo), y tampoco se alcanzaron en la puntuación de deterioro físico según la escala MPFID (33,0% para erenumab frente a 27,1% con placebo).

Extensión del estudio 20120178

Un análisis intermedio (64 semanas) de la fase de extensión del estudio 20120178, en el que se administró erenumab 70 mg cada 4 semanas muestra resultados que serían compatibles con la persistencia del efecto. Sin embargo, el 27,9% de los pacientes abandonaron el estudio (a petición del paciente 14,1%, por efectos adversos 3,7%, pérdidas de seguimiento 2,9% y pérdida de eficacia 2,9%).

Seguridad (15)

Los datos principales de seguridad de erenumab en pacientes con migraña proceden de 5 ensayos clínicos (dos ensayos en MC [estudio 20120295 y su extensión abierta estudio 20130255], tres ensayos en ME [estudios 20120178, 20120296 y 20120297]) que incluyeron 2537 pacientes tratados con al menos una dosis de erenumab. Un total de 1320 pacientes estuvieron expuestos durante más de 1 año y 291 durante más de 18 meses.

En los estudios de 12 semanas el 47,3% de los pacientes en el grupo de dosis de 70 mg y 46,0% de los de la dosis de 140 mg presentaron efectos adversos comparados con el 49,0% del grupo placebo. La mayoría fueron de intensidad leve o moderada. Los efectos adversos más frecuentes (en los distintos estudios) fueron nasofaringitis (5,5%-7,5%), infección del tracto respiratorio superior (1,4%-4,5%), dolor en el sitio de inyección (0,9%-3,7%), fatiga (1,7%-3,3%), náuseas (1,9%-2,6%). La mayoría fueron de intensidad leve a moderada y, salvo en un episodio de estreñimiento, no obligaron a interrumpir el tratamiento. Los casos de estreñimiento, eritema o dolor en el sitio de inyección, bronquitis, espasmo muscular y prurito generalizado fueron más frecuentes con erenumab (y con la dosis mayor) que con placebo.

Tras 24 semanas de tratamiento (estudio 20120296) 57,6% de los pacientes tratados con la dosis de 70 mg, 55,8% con 140 mg y 63,6% de los pacientes del grupo placebo comunicaron efectos adversos. Un total de 2,5% pacientes en el grupo placebo, 2,2% en la dosis de 70 mg, y 3,1% en la dosis de 140 mg, abandonaron el estudio debido al tratamiento. Las reacciones más frecuentes con erenumab con respecto a placebo fueron estreñimiento, dolor y eritema en el sitio de inyección, bronquitis y gastroenteritis viral.

En los estudios de extensión abierta, el 67% de los pacientes en erenumab 70 mg y el 61,7% de los tratados con 140 mg comunicaron efectos adversos. Ajustado por exposición, la tasa de incidencia (por 100 sujetos año) fue 158,9 y 147,0 para 70 mg y 140 mg, respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes (ajustados por exposición) fueron infección viral de tracto respiratorio superior (16,8 suj-año), infección de tracto respiratorio superior (9,6 suj-año), sinusitis (16,8 suj-año), influenza (16,8 suj-año), dolor de espalda (16,8 suj-año), artralgia (16,8 suj-año), náuseas (16,8 suj-año), infección del tracto urinario (16,8 suj-año), fatiga (16,8 suj-año), dolor en el lugar de la inyección (16,8 suj-año), migraña (16,8 suj-año), mareo (16,8 suj-año), bronquitis (16,8 suj-año). La seguridad a largo plazo se continúa evaluando en la extensión abierta de 5 años del estudio 20120178.

Efectos adversos graves:

En los estudios de 12 semanas la incidencia fue similar en los grupos de erenumab de 70 mg y 140 mg (1,5% y 1,0% respectivamente) que en el grupo placebo (1,5%). Los que se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con

erenumab fueron migraña, protusión discal y coleditiasis (2 pacientes en cada una de las dosis).

La incidencia a las 24 semanas fue de 2,5% y 1,9% en los grupos de erenumab (70 mg y 140 mg, respectivamente) y 2,2% en placebo. Los procesos infecciosos y coleditiasis fueron los más frecuentes.

En las extensiones a largo plazo la tasa de incidencia fue de 4,3 y 4,6 por 100 sujetos año para 70 mg y 140 mg y los efectos graves más frecuentes (> 0,2 por 100 sujetos año) fueron migraña, leiomioma uterino, dolor torácico de origen no cardíaco, protusión discal, síncope, depresión y apendicitis. En la revisión individual de efectos graves se observó que la mayoría presentaban factores de confusión y/o podían ser razonablemente anticipados en la población tratada.

Cuando se analizó el perfil de seguridad por indicación, la incidencia de las reacciones adversas posiblemente relacionadas fue mayor en pacientes con migraña crónica que en episódica: estreñimiento (4,3% en MC 140 mg y 2,3% en ME 140 mg), eritema en sitio de inyección (3,2% en MC 140 mg y 1,3% en ME 140 mg), espasmos musculares (3,7% en MC 140 mg y 0,9% en ME 140 mg), trastornos cardíacos (2,1% en MC 140 mg y 0,9% en ME 140 mg).

Con respecto a los cambios en la presión arterial, en los estudios a corto plazo se detectaron pocos casos de pacientes con presión sistólica > 160 mmHg: en el período de 12 semanas se detectaron 0,5%, 0,6% y <0,1% en los grupos de erenumab 70 mg, 140 mg y placebo, respectivamente, y los pacientes con presión diastólica >100 mmHg fueron 1,8%, 1,4% y 0,9%, respectivamente.

En los estudios a largo plazo los pacientes que experimentaron un cambio relevante en su presión arterial (incremento en presión diastólica \geq 10 mmHg y /o sistólica \geq 20 mmHg con respecto a la basal con presión diastólica >90 mmHg y sistólica >140 mmHg) se incrementaron a partir de la semana 24.

Existe un riesgo teórico de que la acción inhibidora sobre la vasodilatación pueda empeorar los acontecimientos isquémicos (ictus, accidente isquémico-transitorio, infarto de miocardio). La revisión de los acontecimientos cardio y cerebrovasculares en los estudios controlados con placebo (de 12 y 24 semanas de duración) mostró una incidencia baja y similar entre placebo y los brazos activos. En la exposición a largo plazo se comunicaron casos (la mayoría en 1 o 2 sujetos) de isquemia miocárdica, extrasístoles supraventriculares, bradicardia, arteriosclerosis coronaria, trastornos de la conducción, pericarditis y cardiopatía hipertensiva. Hubo cuatro casos graves con isquemia miocárdica. Para la mayoría de los casos descritos parece improbable la relación causal, por la presencia de otros factores de confusión. Una paciente de 51 años presentó dos episodios de disnea de esfuerzo 8 días después de la primera y segunda dosis de erenumab 70 mg y la relación causal fue considerada posible atendiendo a la relación temporal aunque otros factores de confusión (como la medicación concomitante) podrían también tener un papel.

Se comunicaron 2 muertes (1 paciente que recibió erenumab 70 mg y 1 paciente que recibió 140 mg). Según el investigador, ambos acontecimientos no estaban relacionados con erenumab.

Se han comunicado algunos casos de alteraciones supraventriculares del ritmo (con mayor incidencia con la dosis de 140 mg), sin que su análisis revele un impacto clínico real.

Las mujeres embarazadas o en período de lactancia se excluyeron de los ensayos, y por tanto los datos en esta población son muy limitados. No se pueden extraer conclusiones basadas en la exposición materna en 29 casos y paterna en 6 casos a erenumab durante el desarrollo clínico.

Se evaluó el potencial hepatotóxico de erenumab. Pocos sujetos con tests de laboratorio de función hepática aumentaron los niveles 3

ó 5 veces por encima de los límites normales durante el período de tratamiento de 12 meses. También se detectaron elevaciones de bilirrubina en pacientes del grupo placebo. Ningún paciente cumplió criterios de Hy's Law.

Se detectaron elevaciones grado 3 o 4 de la creatinina fosfoquinasa (CPK) plasmática en 73 sujetos (incluidos 14 pacientes a nivel basal), presentando 11 pacientes síntomas musculoesqueléticos leves-moderados. No se produjeron acontecimientos cardíacos en ningún sujeto. Hubo más casos de incrementos grado 3 o 4 en el brazo de erenumab, comparado con placebo, sin que se evidencie una relación con alteraciones cardíacas, hepáticas o renales, o presencia de rabiomiolisis. No puede establecerse una relación causal con erenumab.

Con respecto a la inmunogenicidad y reacciones de hipersensibilidad, no se observaron diferencias en el perfil de seguridad en los pacientes con anticuerpos positivos con respecto a los que no los tenían. La incidencia de anticuerpos anti-erenumab durante la fase doble ciego fue de 6,3% para la dosis de 70 mg (3 de los cuales presentaban actividad neutralizante in vitro) y 2,6% para la dosis de 140 mg (ninguno presentaba actividad neutralizante). La incidencia de rash, urticaria, hipersensibilidad y eczema en el sitio de la inyección fue mayor en los sujetos con Ac positivos que en los negativos pero dado el número tan bajo no puede concluirse sobre el impacto sobre la eficacia o la seguridad de dichos anticuerpos.

En el desarrollo clínico existen datos limitados o ausentes en pacientes migrañosos con enfermedad cardio o cerebrovascular relevante (infarto de miocardio, ictus, ataque isquémico transitorio, angina inestable), ancianos, población pediátrica (niños y adolescentes), mujeres embarazadas o en período de lactancia, pacientes con insuficiencia renal grave y aquéllos con insuficiencia hepática moderada grave.

DISCUSIÓN

En los pacientes con migraña, el objetivo fundamental del tratamiento preventivo es reducir la frecuencia, intensidad y duración de las crisis de migraña, de forma que se mejore la calidad de vida, reduciendo el impacto de la migraña en la funcionalidad del paciente. Se considera una profilaxis eficaz si a los tres meses se ha alcanzado una reducción al menos del 50% de los ataques mensuales (10,16).

Erenumab ha demostrado eficacia en reducir la frecuencia de la migraña, que constituye uno de los objetivos del tratamiento preventivo. Para los objetivos de disminución de la intensidad y duración de las crisis de migraña, no se evidencia efecto.

Erenumab pertenece a una nueva familia de medicamentos antimigrañosos, en este caso dirigido frente al receptor del CRGP.

Migraña crónica

La eficacia de erenumab se ha estudiado en una población con una media de 18 días de migraña al mes, que en su mayoría (74%) habían recibido tratamiento previo (por orden descendente de frecuencia: topiramato, betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos y toxina botulínica). El 68% de toda la población habían fallado a un tratamiento profiláctico y el 49% a dos. Un 41% de los pacientes comunicó cefalea por uso excesivo de medicación (15).

Erenumab a la dosis de 70 mg y 140 mg demostró superioridad frente a placebo en la reducción del número mensual de días de migraña a las 12 semanas de tratamiento, presentando la dosis de 70 mg 2,46 días menos que placebo ($p<0,001$), y la de 140 mg 2,45 días ($p<0,001$). Asimismo, el 41,2% de los pacientes tratados con erenumab 140 mg y el 39,9% de los tratados con erenumab 70mg (ambas diferencias $p<0,001$) consiguieron reducir a la mitad el número de días con migraña al mes, frente al 23,5% de los pacientes

en el grupo placebo. Sin embargo, no se evidencia efecto sobre la intensidad del dolor ni sobre los síntomas acompañantes. Se desconoce si los episodios de migraña respondieron mejor al tratamiento, aunque hubo menor consumo de medicación antimigrañosa (1,87 días menos en el grupo de 70 mg y 2,55 días menos en el grupo de 140 mg que en el grupo placebo). En estos pacientes la respuesta al tratamiento fue peor en los pacientes previamente tratados con toxina botulínica, probablemente porque comparten de forma parcial una vía de acción común (17).

Migraña episódica

Su eficacia se estudió en una población que presentaba una media de 8 días de migraña al mes, de los que menos de la mitad eran pacientes previamente tratados (en su mayoría con topiramato o betabloqueantes o antidepresivos tricíclicos).

Erenumab a las dosis de 70 mg y 140 mg demostró superioridad frente a placebo en la reducción del número mensual de días de migraña a las 24 semanas de tratamiento, presentando la dosis de 70 mg 1,40 días menos que placebo ($p<0,001$), y la de 140 mg 1,85 días ($p<0,001$). Asimismo, el 50% de los pacientes tratados con erenumab 140 mg y el 43,3% de los tratados con erenumab 70mg consiguieron reducir a la mitad el número de días con migraña al mes, frente al 26,6% de los pacientes en el grupo placebo (ambas diferencias $p<0,001$). Esta respuesta parece ser independiente de la frecuencia de la migraña o con haber recibido o no previamente tratamiento. También se redujeron modesta pero significativamente las necesidades de tratamiento antimigrañoso agudo (0,94 días menos en el grupo de 70 mg y 1,42 días menos en el grupo de 140 mg que en el grupo placebo).

Respecto al efecto objetivado, los pacientes con migraña episódica redujeron la cefalea con erenumab 1,8 días más que lo hace el placebo y en los pacientes con migraña crónica el beneficio sobre placebo supuso dos días y medio de migraña menos al mes, con una presencia de respuesta del 50% o superior en 1 de cada 6 pacientes. Para establecer la relevancia clínica del efecto la variable de tasa de respondedores resulta de interés, ya que se considera una profilaxis eficaz si a los tres meses se ha alcanzado una reducción al menos del 50% de los ataques mensuales (10,16). En esta variable se observaron diferencias de aproximadamente el 20% de respondedores entre erenumab y placebo en la migraña crónica y del 25% en la migraña episódica, si bien debe tenerse en cuenta que se trata de una variable secundaria.

En todos los ensayos se comparó erenumab con placebo, y no existen comparaciones directas de erenumab con ninguna de las opciones terapéuticas existentes ni para migraña crónica ni episódica, información que sería particular interés para establecer su eficacia comparativa.

El ensayo LIBERTY (18), doble ciego, de 12 semanas, controlado con placebo, incluyó pacientes con migraña episódica con o sin aura de al menos 12 meses de evolución, con fallo a 2-4 tratamientos preventivos previos, entendido el fallo como falta de respuesta (no reducción significativa de los días de migraña al mes tras 2-3 meses con la medicación profiláctica) o intolerancia. Se incluyeron 246 pacientes de edades comprendidas entre 18-65 años, con 4 a 14 días de migraña al mes. Los pacientes se aleatorizaron (1:1) a recibir erenumab 140 mg vía sc o placebo cada 4 semanas durante 12 semanas. En el momento basal, los pacientes tenían 9,2 y 9,3 días de migraña al mes, en los grupos erenumab y placebo, respectivamente. El 39%, 38% y 23% de los pacientes habían fallado a 2, 3 y 4 tratamientos preventivos previos, respectivamente. Las medicaciones preventivas más frecuentes fueron topiramato (85%), amitriptilina (46%) y propranolol (45%), y la causa principal de fallo fue la falta de respuesta, excepto para topiramato que fue la tolerabilidad.

La variable principal fue el porcentaje de pacientes que redujeron $\geq 50\%$ los días al mes con migraña, medido a las 9-12 semanas, y los resultados fueron estadísticamente significativos: 30% en los pacientes que recibieron erenumab y 14% en los que recibieron placebo (OR 2,7 (IC95% 1,4, 5,2), $p=0,002$).

Entre las variables secundarias se estudiaron la reducción desde el basal hasta las semanas 9-12 del número de días mensuales de migraña (-1,8 erenumab vs -0,2 placebo, $p=0,004$) y del número de días con requerimiento de medicación específica para la migraña aguda (-1,3 erenumab vs +0,5 placebo, $p<0,001$), con mejoras significativas en el grupo de erenumab.

El efecto adverso más frecuente observado en el estudio LIBERTY fue el dolor en el sitio de inyección, cuya incidencia fue igual (6%) en ambos grupos de tratamiento. Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron nasofaringitis, dolor en el sitio de inyección, y dolor de espalda, y no se identificaron nuevos problemas de seguridad respecto a los estudios pivotaes.

En el estudio LIBERTY, a diferencia de otros estudios, se incluyeron pacientes más pretratados con medicación preventiva para la migraña. Si bien los resultados son estadísticamente significativos a favor de erenumab, el tamaño del efecto es menor que en los estudios pivotaes, que incluyeron una población con menos líneas previas de medicación preventiva. Sin embargo esto ocurre tanto para el brazo de erenumab como para el brazo placebo, lo que puede explicarse por la menor expectación de los pacientes a mejorar cuando ya han recibido varios tratamientos. Hay que señalar que el estudio LIBERTY solo estudió la dosis de erenumab de 140 mg, mientras que en los pivotaes los pacientes recibían tanto la dosis de 140 mg como la de 70 mg, que es la dosis inicial autorizada.

Se realizó un análisis *post-hoc* para evaluar la eficacia en pacientes con fallo a 2 vs > 2 tratamientos.

Con respecto a las comparaciones indirectas no ajustadas en migraña episódica, el meta-análisis publicado por Jackson (2015) (19) en el que se comparan las diferentes opciones terapéuticas, la mejoría expresada en términos de reducción de días de cefalea al mes (IC 95%) por encima de placebo, en un período de tratamiento similar al de erenumab fue de -1,37 días para topiramato 200 mg/día (-1,82, -0,91), -0,5 días para propranolol (-1,15, 0,15), -0,58 para flunarizina (-0,98, -0,18), -1,2 para amitriptilina (-1,7, -0,82). Aunque no corresponde exactamente a la misma variable, no representa un efecto muy diferente al que se observa con erenumab.

En el caso de la migraña crónica, la necesidad del tratamiento viene impuesta por la frecuencia de las crisis, la presencia de cefalea más de la mitad de los días del mes y el elevado consumo de medicación sintomática, que a su vez es un factor de cronificación. La evidencia de eficacia para otros medicamentos es menor que la disponible para la migraña episódica. Como referencia, la eficacia de topiramato frente a placebo en ensayos clínicos controlados mostró respuesta, tanto en términos de reducción de días de migraña al mes (20,21) como en tasa de respuesta del 50% (19). En el estudio de Silberstein, que incluye 306 pacientes con 17 días de migraña al mes al inicio, los pacientes tratados con topiramato o placebo durante 16 semanas los redujeron -6,4 vs -4,7, respectivamente ($p = 0,010$), con una tasa de respondedores de 32,9% vs 25,2% (no significativa). El estudio más pequeño de Diener, de 16 semanas de duración, con 59 pacientes y un número basal de 16 días de migraña al mes mostró una reducción de -3,5 días en los pacientes tratados con topiramato vs -0,2 días en los tratados con placebo, ($p < 0,05$).

En el caso de la toxina botulínica, los datos proceden fundamentalmente de los estudios PREEMPT 1 y 2 en los que pacientes (alrededor del 60% pretratados) con una media de 19 días de migraña al mes experimentaron a las 24 semanas una reducción de 1,5 días y 2,4 días más que placebo, respectivamente. Con estos

datos, y las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas, no se puede considerar la superioridad de ninguna de estas opciones (toxina botulínica o topiramato) frente a erenumab en la migraña crónica, aunque se obtuvo a las 24 semanas en vez de 12 semanas (22,23).

Los ensayos clínicos y revisiones sistemáticas disponibles con otros medicamentos autorizados para el tratamiento profiláctico de la migraña sugieren que la eficacia es similar a la demostrada por erenumab, aunque no se han realizado comparaciones directas. Debe señalarse que en la mayoría de estos casos puede existir una limitación derivada de la tolerabilidad de estos medicamentos, que impacten en la adherencia al tratamiento y la efectividad de la profilaxis. En los ensayos con propranolol, amitriptilina y topiramato se han comunicado una persistencia de los pacientes en tratamiento de 77%, 55%, y 57%, respectivamente, a las 16-26 semanas (siendo la razón más frecuente para suspender el tratamiento la presencia de efectos adversos) (24). Sin embargo, el uso de erenumab en primera línea de profilaxis se ve limitado por la falta de datos de eficacia y seguridad a largo plazo.

Con respecto a la dosis, los ensayos no fueron diseñados para evidenciar diferencias entre ambas; a pesar de que hay cierta superioridad numérica en la dosis alta, la diferencia es mínima para considerar que representa un beneficio. Actualmente se recomienda inicialmente administrar la dosis de 70 mg, con opción a administrar 140 mg si no existe respuesta.

No se dispone de información sobre el mantenimiento de la respuesta más allá del tratamiento durante 6 meses en migraña episódica y de 3 meses en migraña crónica. El resultado de un análisis intermedio de un estudio a largo plazo sugiere que el efecto persiste más allá de un año, pero la ausencia de control y la pérdida de casi el 30% de los pacientes en el seguimiento no permite concluir de forma robusta. Pudiera ser que la eficacia a largo plazo mostrada fuera el resultado de la selección de sujetos respondedores al tratamiento.

Desde el punto de vista de la seguridad, los efectos adversos detectados con mayor frecuencia en los pacientes tratados con erenumab con respecto al grupo placebo fueron estreñimiento, eritema o dolor en el sitio de inyección, bronquitis, espasmo muscular y prurito generalizado. La incidencia global de efectos adversos aumenta con la exposición, siendo las infecciones de la vía respiratoria, dolor de espalda, artralgia, náuseas, fatiga, mareo, infección tracto urinario, dolor en lugar de inyección y migraña las más frecuentes. La incidencia de efectos adversos fue mayor en la migraña crónica que en la episódica.

La mayor incertidumbre de seguridad del erenumab está relacionada con los riesgos potenciales derivados de la inhibición de la acción vasodilatadora del CRPG, en especial los efectos cardiovasculares (porque pueda empeorar una enfermedad presente o latente) y sobre el embarazo (por un posible riesgo de eclampsia).

Respecto a los factores de riesgo cardiovasculares, no se aprecia de forma concluyente un incremento en la presión arterial a corto plazo. Pudiera existir un aumento del riesgo a partir de los 6 meses de tratamiento. Con respecto a los acontecimientos isquémicos (ictus, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio) la incidencia fue baja y similar a la del placebo. Los pacientes con migraña tienen en general un mayor riesgo de enfermedad cardio o cerebrovascular y aunque los estudios permitan la inclusión de pacientes con historia de enfermedad cardiovascular, el número de pacientes finalmente incluido fue bajo. Por otra parte, también se han sugerido otros potenciales riesgos con el uso de los anticuerpos frente al CGRP como los efectos indeseados respiratorios, y psiquiátricos aunque no se han observado en los ensayos clínicos (25). Asimismo, los datos de seguridad a largo plazo son limitados y

constituye uno de los compromisos de la compañía para su evaluación postcomercialización.

Existe también un riesgo teórico en las embarazadas de que la inhibición de CGRP pueda desencadenar una eclampsia. Los datos del desarrollo clínico son muy limitados. Basado en este riesgo teórico y en uno más general sobre el tratamiento durante el embarazo con un anticuerpo monoclonal, la ficha técnica incluye una advertencia de uso.

Se han detectado anticuerpos positivos frente a erenumab en un porcentaje pequeño de pacientes sin que pueda concluirse sobre su efecto neutralizante, aunque las reacciones de hipersensibilidad (rash, urticaria, eczema) fueron mayores en los pacientes que los presentaban que aquéllos sin anticuerpos.

CONCLUSIÓN

Erenumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

Ha sido autorizado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes basado en dos estudios principales, en migraña crónica y en migraña episódica, donde se observaron reducciones de 2-3 días y de 1-2 días en el cambio en días de migraña mensuales (variable primaria de ambos estudios) frente a placebo en pacientes que presentaban de media 18 y 8 días de migraña al mes, respectivamente. El beneficio en términos de respuesta (reducción del 50% al menos de los días de migraña mensuales, que fue una variable secundaria), se produce en uno de 4-6 pacientes en migraña episódica y uno de cada 6 en migraña crónica, si se compara con placebo. Se administra mensualmente como inyecciones subcutáneas.

El estudio LIBERTY, que estudió la dosis de 140 mg de erenumab, incluyó una población con migraña episódica más pretratada que la de los estudios pivotaes, con 2 a 4 tratamientos profilácticos previos. Este estudio también mostró beneficio en términos de respuesta para erenumab (aunque de menor magnitud respecto a los estudios pivotaes), con un 30% de pacientes que redujeron al menos el 50% los días de migraña al mes, frente a un 14% en los pacientes que recibieron placebo.

El perfil de seguridad se caracteriza por estreñimiento, prurito, espasmos musculares y reacciones en el lugar de la inyección. En general es un fármaco bien tolerado, si bien no se dispone de datos a largo plazo ni de información en pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves, lo cual debe tenerse en cuenta antes de plantear el tratamiento con erenumab, debido a su mecanismo de acción inhibitoria de la acción vasodilatadora del CGRP.

Se carece de datos comparativos con otras alternativas en profilaxis, como topiramato, toxina botulínica, betabloqueantes, flunarizina o amitriptilina. La limitada evidencia disponible no permite considerar la superioridad de una u otra opción en profilaxis de la migraña. Ante la ausencia de comparaciones directas y de beneficio añadido respecto a las alternativas de tratamiento, el uso de erenumab podría considerarse en pacientes en los que no exista mejoría o que presenten intolerancia a las otras opciones de profilaxis antimigrañosa, considerando la dosis de inicio habitual de 70 mg y reservando la dosis de 140 mg para pacientes que no presenten mejoría con la dosis de 70 mg.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Erenumab ha sido financiado en pacientes con 8 o más días de migraña/mes (migraña episódica de alta frecuencia y en pacientes con migraña crónica) y tres o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de migraña crónica.

La elección entre erenumab y las alternativas deberá tener en cuenta criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1–211
2. Riesco N, García-Cabo C, Pascual J. Migraña. *Med Clin (Barc)* 2016; 146 (1): 35-9.
3. Matías-Guio J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, Lopez-Gil A, Fernández C; Scientific Committee of the PALM Program. One-year prevalence of migraine in Spain: A nationwide population-based survey. *Cephalalgia* 2011; 31(4):463-70.
4. Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology* 2008; 71 (22): 1821-8.
5. Henning V, Katsarava Z, Obermann M, Moebus S, Schramm S. Remission of chronic headache: rates, potential predictors and the role of medication, follow-up results of the German Headache Consortium (GHC) Study. *Cephalalgia* 2018; 38: 551–60.
6. Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. *Rev Neurol* 2012; 54 (10): 629-37.
7. 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.
8. Reuter U. GBD 2016: still no improvement in the burden of migraine. *Lancet Neurol* 2018; 17: 929–30.
9. Fernandez-Concepción O, Canuet-Delís L. Discapacidad y calidad de vida en pacientes con migraña: factores determinantes. *Rev Neurol* 2003; 36 (12): 1105-12.
10. Sociedad Española de Neurología. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología, 2015. Disponible en: http://cefaleas.sen.es/pdf/GUIA_NEURO_2015.pdf
11. Pozo Rosich P, Castrillo Sanz A, Fabregat Fabra MN, Gago Veiga AB, Torres Ferrús M. Esquema terapéutico en Urgencias de las cefaleas primarias y neuralgias. En: Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2016. Guía práctica diagnóstico terapéutica de la Cefalea del adulto y el niño en Urgencias. Disponible en: <http://cefaleas.sen.es/pdf/GuiaCefalea-adulto-nino.pdf>
12. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN Guidelines for Prevention of Episodic Migraine: A Summary and Comparison With Other Recent Clinical Practice Guidelines. *Headache* 2012;52:930-45.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Management of migraine (with or without aura). <http://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches> NICE Pathway last updated: 17 April 2018
14. Ficha Técnica de Aimovig (erenumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_es.pdf
15. European Public Assessment Report de Aimovig (erenumab). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aimovig/assessment-history-section>
16. Evers S et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16: 968–81.



17. Cernuda-Morollón E, Pascual J. Algo se mueve en la migraña crónica. *Rev Neurol* 2014; 58:1-3.
18. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, 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
19. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS ONE* 10(7): e0130733.
20. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47:170-80.
21. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27(7):814-23.
22. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB et al on behalf of PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010, 30(7):793–803.
23. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB et al, on behalf of the PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010, 30(7) 804–14.
24. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic Review of Migraine Prophylaxis Adherence and Persistence. *J Manag Care Pharm*. 2014;20(1):22-33.
25. Loder EW. Monoclonal Antibodies for Migraine Prevention: Progress, but Not a Panacea. *JAMA* 2018;319(19):1985-7.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Neurología, la Asociación Española de Migraña y Cefalea, la Alianza General de Pacientes y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.