

Tratamientos antimigrañosos específicos: bloqueo del CGRP o de su receptor

ALBA LÓPEZ BRAVO^{1,2} Y SONIA SANTOS-LASAOSA^{2,3}

RESUMEN

El presente y el futuro del tratamiento de la migraña parte de un mejor conocimiento de la fisiopatología del dolor. El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) se perfila como una de las principales dianas terapéuticas, no solo en el tratamiento preventivo, sino también, como han demostrado los gepantes, antagonistas del receptor del CGRP, en el tratamiento sintomático (ubrogepant y rimegepant). Los anticuerpos monoclonales contra el CGRP (erenumab, galcanezumab, fremanezumab y eptinezumab) han demostrado ser eficaces en la prevención de la migraña episódica y crónica, seguros, con una baja tasa de efectos adversos, excelente tolerabilidad y, a diferencia de los tratamientos preventivos orales convencionales, con un temprano inicio de la respuesta que además se mantiene en el tiempo. Surge, por tanto, un nuevo escenario terapéutico, basado en mecanismos de acción específicos, que sin duda nos va a permitir mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Palabras clave: Anticuerpos monoclonales. Gepantes. Migraña. Péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

ABSTRACT

The present and future of migraine treatment start from a better knowledge of the pathophysiology of pain. The peptide related to the calcitonin gene (CGRP) is emerging as the main therapeutic target, not only in the preventive treatment, but also, as gepants (antagonists of the CGRP receptor) have shown, in the symptomatic treatment (ubrogepant and rimegepant). Monoclonal antibodies against CGRP (erenumab, galcanezumab, fremanezumab and eptinezumab) have been shown to be effective in the prevention of episodic and chronic migraine, safe, with a low rate of adverse effects, excellent tolerability, and, unlike conventional oral preventive treatments, with an early onset of the answer that also remains in time. A new therapeutic scenario arises, based on specific mechanisms of action, which will allow us to improve the quality of life of our patients without any doubt. (DOLOR. 2020;35:132-8)

Key words: Monoclonal antibodies. Gepants. Migraine. Peptide related to the calcitonin gene.

Corresponding author: Sonia Santos-Lasaosa, sonia.santos.2903@gmail.com

¹Sección de Neurología
Servicio de Medicina Interna
Hospital Reina Sofía
Tudela, Navarra

²Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS-A)
Zaragoza

³Servicio de Neurología
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
Zaragoza

Dirección para correspondencia:
Sonia Santos-Lasaosa
E-mail: sonia.santos.2903@gmail.com

En aquellos casos en los que aumenta la frecuencia de los episodios de migraña se requiere no solo un adecuado tratamiento sintomático de los ataques, sino también establecer un tratamiento preventivo con el objetivo de reducir el número de días de cefalea y el consumo de medicamentos, mejorar la calidad de vida del paciente y, en definitiva, evitar la cronificación. Se calcula que aproximadamente un 25% de los pacientes que consultan por migraña necesita tratamiento preventivo; sin embargo, solo lo reciben alrededor del 5%. El inicio del tratamiento preventivo deberá plantearse siempre en los pacientes con migraña crónica y en aquellos con migraña episódica que sufren tres o más crisis al mes, pacientes con ataques muy incapacitantes y de larga duración, pacientes que precisen medicación analgésica dos o más días a la semana, y finalmente aquellos pacientes cuyos ataques no responden al tratamiento sintomático convencional, con independencia de su frecuencia¹.

En relación con el tratamiento preventivo convencional, los principales fármacos con eficacia demostrada en la prevención de la migraña episódica son algunos beta-bloqueantes (propranolol, metoprolol), determinados neuromoduladores (topiramato, ácido valproico), flunarizina, amitriptilina, venlafaxina, candesartán y lisinopril. En la migraña crónica, con un nivel de evidencia IA, se situarían el topiramato y OnabotulinumtoxinA. En la tabla 1 se detallan las principales opciones terapéuticas en la prevención de la migraña¹.

No obstante, los tratamientos preventivos orales tienen varias limitaciones. En primer lugar, se desconoce cuál es su mecanismo de acción. Además, los problemas de tolerancia a largo plazo obligan a la retirada del fármaco en una elevada proporción de pacientes, y la adherencia terapéutica no es óptima. Por último, la ausencia de eficacia oscila entre el 36 y el 48% para todos los grupos terapéuticos, con una respuesta similar en pacientes tanto con migraña episódica como con migraña crónica. Además, el 20% de los pacientes tras un primer tratamiento preventivo oral cambian a una segunda línea y el 31% lo suspende de manera definitiva². Por ello, ante este escenario parece evidente que se requieren nuevos fármacos preventivos para el tratamiento de la migraña.

Nos centraremos en los tratamientos preventivos que actúan sobre el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

Tabla 1. Dosis diarias recomendadas de los principales tratamientos preventivos orales

Compuestos	Dosis diarias		
	Mínima eficaz	Recomendada	Máxima
Betabloqueantes			
Propranolol	40 mg	60 mg	160 mg
Atenolol	50 mg	100 mg	200 mg
Metoprolol	50 mg	100 mg	200 mg
Nebivolol	2,5 mg	5 mg	10 mg
Neuromoduladores			
Topiramato	50 mg	100 mg	200 mg
Ácido valproico	300 mg	600 mg	1.500 mg
IECA y ARA-II			
Lisinopril	5 mg	10 mg	20 mg
Candesartán	8 mg	16 mg	32 mg
Antagonistas del calcio			
Flunarizina	2,5 mg	5 mg	10 mg
Antidepresivos			
Amitriptilina	10 mg	25 mg	75 mg
Venlafaxina	37,5 mg	50 mg	75 mg

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL CGRP

Las causas de la migraña no se han elucidado por completo, pero uno de los aspectos clave en su fisiopatología es la activación del sistema trigemino-vascular, lo que conduce a la liberación de mediadores proinflamatorios. Entre ellos destaca el CGRP, que se expresa en el 50% de las neuronas del ganglio de Gasser. Así mismo, se encuentra presente en toda la vía nociceptiva, sus niveles se elevan durante los episodios de migraña y se asocia con la presencia de otros síntomas frecuentes durante las crisis, como la fotofobia³.

El CGRP se ha convertido en una nueva diana terapéutica. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales (AMN) contra el ligando y contra el receptor del CGRP, sin interacción con las enzimas hepáticas,

Tabla 2. Características de los anticuerpos monoclonales contra el CGRP

	Eptinezumab (ALD403)	Erenumab (AMG334)	Fremanezumab (TEV-48125; LBR-101)	Galcanezumab (LY2951742)
Diana	CGRP	Receptor CGRP	CGRP	CGRP
Molécula	AC humanizado IgG1	AC humano IgG2	AC humanizado IgG2	AC humanizado IgG4
Vida media	32 días	28 días	30 días	27 días
Dosificación	Trimestral	Mensual	Mensual/trimestral	Mensual
Vía de administración	Intravenosa	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea
Anticuerpos antifármaco	14%	6,3% (70 mg) 2,6% (140 mg)	2%*	12,5%*
Efectos adversos más frecuentes	Mareo Infección respiratoria Infección urinaria Fatiga Náuseas Sinusitis	Dolor en punto de inyección Estreñimiento Espasmos musculares Prurito	Dolor en punto de inyección Indicación Eritema Prurito	Dolor en punto de inyección Reacción en el punto de inyección Prurito
Interacción con enzimas hepáticas	No			
Barrera hematoencefálica	No la atraviesan (gran tamaño: >150 kD) Sin efectos centrales			
Placenta	Todos la atraviesan			
Especificidad	Alta			

AC: anticuerpo; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; Ig: inmunoglobulina.

*A 1 año.

de gran tamaño y con alta especificidad. Además, no atraviesan la barrera hematoencefálica, pero sí la placenta.

En la actualidad existen cuatro tipos de ACM: erenumab, fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab. El único anticuerpo totalmente humano y desarrollado para bloquear específicamente el receptor de CGRP es el erenumab, mientras que los tres restantes son humanizados y están dirigidos contra el ligando del CGRP circulante. Todos ellos han demostrado ser eficaces en la prevención de la migraña episódica y crónica, seguros, muy bien tolerados, con una baja tasa de efectos adversos y de eventos graves, y a diferencia de los tratamientos preventivos orales convencionales, con un inicio temprano y mantenido de la respuesta (habitualmente en las primeras 2 semanas). Sus principales características figuran en la tabla 2.

Otra de las ventajas del tratamiento con ACM es su posología y administración. La administración de erenumab, fremanezumab y galcanezumab es subcutánea

mediante plumas autoinyectoras y jeringas precargadas que pueden ser autoadministradas por el propio paciente. Con respecto a la administración de eptinezumab, en los ensayos clínicos fue administrado durante 1 hora mediante infusión intravenosa cada 3 meses, con monitorización hemodinámica; por tanto, previsiblemente, será de administración intrahospitalaria.

Todos ellos han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) y, con excepción de eptinezumab, por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

A continuación se detallan las características principales de los ACM disponibles en la actualidad.

Erenumab

Fue aprobado para el tratamiento de la migraña por la FDA en mayo de 2018 en los Estados Unidos y por la EMA en Europa en septiembre de 2018. Se

han presentado los resultados de dos ensayos de fase III con erenumab en migraña episódica (STRIVE y ARISE)^{4,5} y de un ensayo de fase IIb/III específico en migraña crónica (NCT03096834)⁶.

El estudio STRIVE incluyó 995 pacientes distribuidos en tres grupos terapéuticos tratados durante 24 semanas. Erenumab redujo de forma estadísticamente significativa 3,2 días mensuales de migraña (dosis de 70 mg) y 3,7 días (dosis de 140 mg) en comparación con placebo, que solo redujo 1,8 días. Así mismo, el 43,3% de los pacientes tratados con 70 mg de erenumab y el 50% de los tratados con 140 mg consiguieron reducir más del 50% los días de migraña, frente al 26% con placebo.

El estudio ARISE incluyó 557 pacientes que recibieron 70 mg de erenumab o placebo durante 3 meses. Se demostró una reducción de 2,9 días mensuales de migraña con erenumab en comparación con 1,8 días con placebo. El 39,7% de los pacientes tratados con erenumab consiguieron reducir un 50% los días de migraña, frente al 29,5% de los pacientes que recibieron placebo.

Las dosis de erenumab fueron también estadísticamente superiores en las variables secundarias: días de migraña con necesidad de tratamiento agudo, escalas de discapacidad y escalas de actividades de la vida diaria.

Galcanezumab

Galcanezumab es un ACM humanizado que actúa selectivamente sobre el CGRP e inhibe su actividad en el sistema trigeminovascular. En septiembre de 2018, la FDA aprobó galcanezumab por vía subcutánea para el tratamiento de la migraña, y la EMA lo hizo en noviembre del mismo año. El desarrollo clínico de galcanezumab consistió en dos ensayos de fase III en migraña episódica (EVOLVE1 y EVOLVE2)^{7,8} y un ensayo específico en migraña crónica (REGAIN)⁹. Posteriormente se llevó a cabo un estudio abierto de seguridad para evaluar pacientes con ambos tipos de migraña durante 1 año.

El estudio EVOLVE1 incluyó 858 pacientes tratados durante 6 meses en tres grupos: galcanezumab 120 mg/mes, galcanezumab 240 mg/mes y placebo. La reducción de los días de migraña fue de 4,7 días con la dosis de 120 mg, 4,6 días con la dosis de 240 mg y 2,8 días con placebo. El porcentaje de pacientes que consiguieron reducir más del 50% sus días de migraña mensuales fue del 62,3% para galcanezumab a dosis de 120 mg, del 60,9% para

galcanezumab a dosis de 140 mg y del 38,6% para el grupo placebo⁷.

El ensayo EVOLVE2 incluyó 785 pacientes y demostró una reducción significativa de los días de migraña: 4,3 días con galcanezumab a dosis de 120 mg y 4,2 días con galcanezumab a dosis de 240 mg. El porcentaje de pacientes que consiguieron reducir más del 50% sus días de cefalea fue del 59% con 120 mg de galcanezumab, del 57% con 140 mg de galcanezumab y del 36% con placebo⁸.

El estudio REGAIN fue un estudio de fase III controlado con placebo de 3 meses de duración seguido de un período de extensión abierto de 9 meses en el que se incluyeron 1.113 pacientes con migraña crónica. En este caso, galcanezumab mostró una reducción significativa de los días de migraña: 4,8 días con 120 mg y 4,6 días con 240 mg⁹.

Además de mostrar datos de eficacia, en los ensayos EVOLVE1 y EVOLVE2, galcanezumab se asoció con una reducción estadísticamente significativa de la discapacidad en comparación con el placebo. La mayoría de los pacientes tratados con galcanezumab (el 58-70% de los pacientes de los estudios en migraña episódica y el 64-65% de los pacientes en el estudio en migraña crónica) alcanzaron los límites previamente definidos como mejoría clínicamente significativa en términos de discapacidad y calidad de vida, mediante el Cuestionario Específico para la Migraña (*Migraine Specific Questionnaire*, MSQ). También hubo resultados favorables en el Cuestionario de Evaluación de la Discapacidad por Migraña (*Migraine Disability Assessment Scale*, MIDAS) y en la valoración de la gravedad de la enfermedad notificada por el paciente (*Patient Global Impression of Severity*, PGI).

Fremanezumab

En septiembre de 2018, la FDA aprobó fremanezumab en Estados Unidos y está pendiente de comercialización en nuestro país, en donde se aprobó el 2 de abril de 2019. Fremanezumab dispone de dos ensayos de fase III en migraña^{10,11}. El ensayo NCT02629861 incluyó 875 pacientes en tres grupos: 290 pacientes que recibieron 225 mg de fremanezumab mensual, 291 pacientes que recibieron 675 mg de fremanezumab trimestral y 294 pacientes que recibieron placebo. Fremanezumab redujo el número de días con migraña al mes, el número de días con migraña con necesidad de tratamiento agudo y la puntuación en la escala MIDAS de manera significativa en comparación con el placebo. Asimismo, tiene un estudio específico de fase III en migraña crónica

(NCT026219319) que incluyó 1130 pacientes distribuidos en tres grupos con un seguimiento de 16 semanas: 376 pacientes con 675 mg de fremanezumab, 379 pacientes con 225 mg y 375 pacientes con placebo. La disminución en el número de días de cefalea al mes fue superior para fremanezumab, así como la respuesta de las variables secundarias (días de migraña al mes y puntuación en la escala *Headache Impact Test-6* [HIT-6]).

Eptinezumab

El ensayo clínico PROMISE1¹², realizado en pacientes con migraña episódica, incluyó 888 pacientes en cuatro grupos tratados con 300, 100 y 30 mg de eptinezumab o placebo. Las tres dosis de eptinezumab disminuyeron de manera significativa el número de días de migraña al mes y consiguieron una mayor proporción de pacientes con una reducción del número de crisis $\geq 50\%$. Por otra parte, no se dispone aún de información sobre el ensayo PROMISE2 con eptinezumab en migraña crónica.

Finalmente, se han planteado estudios en pacientes con migraña que no han respondido a dos a cuatro clases de tratamientos preventivos¹³ con fremanezumab (FOCUS), erenumab (LIBERTY) y galcanezumab (CONQUER), que han demostrado también la eficacia de estos fármacos.

¿Qué aportan los anticuerpos monoclonales frente a los tratamientos actuales en migraña episódica y crónica?

Los nuevos ACM han tenido un desarrollo clínico similar al de otros anticuerpos para otras enfermedades, y las evidencias actuales indican un efecto potencialmente beneficioso para los pacientes con migraña y aportarán los siguientes aspectos con respecto a los tratamientos clásicos:

- Vía de administración y pauta: la mayor parte de los fármacos preventivos disponibles se pautan por vía oral y diaria. Sin embargo, los ACM se administrarán por vía subcutánea y mensual o trimestral, salvo eptinezumab, que será intravenoso y trimestral.
- Mecanismo de acción: aunque otros tratamientos para la migraña han actuado sobre la vía del CGRP, como por ejemplo los triptanes, los gepantes, la metisergida e incluso la OnabotulinumtoxinA, hasta la fecha ninguno ha sido diseñado para establecer un bloqueo tan selectivo de dicha molécula.

- Adherencia: es de esperar que estos nuevos tratamientos consigan una adherencia mayor al ser administrados en el propio hospital o bien con autoinyectores que conlleven una estricta educación de los pacientes.
- Eficacia y seguridad: es pronto para determinar qué aspectos de eficacia podrán mostrar ventajas con respecto a otros tratamientos, dado que todavía no existen estudios comparativos. Cabe destacar la respuesta temprana a estos tratamientos, ya en los primeros días, a diferencia de lo que ocurre con los tratamientos orales. Los datos disponibles en términos de seguridad de los diferentes ensayos clínicos comentados con anterioridad destacan la ausencia de eventos graves y las bajas tasas de efectos adversos.
- Interacciones y contraindicaciones: hasta la fecha no se han descrito interacciones relevantes con los ACM. No se han definido contraindicaciones, pero debe evitarse su uso en el embarazo.
- Facilidad de la pauta terapéutica: puesto que la gran mayoría de los pacientes, sobre todo los más refractarios, son usuarios de terapias complejas, es muy probable que en muchos casos se simplifiquen los esquemas terapéuticos, ya que además no se precisa titulación.

GEPANTES

Los gepantes en el tratamiento sintomático de la migraña

Los gepantes son unas moléculas de tamaño pequeño, antagonistas de los receptores del CGRP, que constituyen una nueva clase terapéutica para el tratamiento de la migraña. En el momento actual se dispone de dos gepantes aprobados por la FDA para el tratamiento sintomático de los ataques de migraña, que constituyen una alternativa a los triptanes, agonistas de los receptores 5HT_{1B/1D}^{14,15}. En estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo han demostrado ser más eficaces que el placebo en la disminución de la intensidad del dolor, de forma similar a los triptanes, pero con un mejor perfil de seguridad.

La eficacia de los gepantes parece ser equivalente a la de los triptanes más potentes. Sus ventajas residen en la mayor duración de su efecto (que se traduciría en una ventaja farmacoeconómica al necesitar menos dosis), su mejor tolerabilidad y, en especial, la

previsible ausencia de efectos secundarios cardiovasculares. Su principal desventaja frente a alguno de los triptanes sería el paso de la barrera hematoencefálica, generando algunos efectos adversos centrales, como somnolencia.

Olcegepant (BIBN 4096BS) fue el primer gepante que demostró su eficacia frente a placebo en la disminución de la intensidad del dolor, con resultados prometedores en la tasa de recurrencia a las 2 horas, en la respuesta mantenida en las siguientes 24 horas y en la mejoría de los síntomas asociados, como náuseas, fotofobia y sonofobia. El efecto adverso más frecuente fueron las parestesias. Se administraba por vía intravenosa, lo cual no lo hacía práctico.

El desarrollo de telcagepant (MK-0974) se vio interrumpido, a pesar de sus buenos resultados frente al rizatriptán (10 mg) en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, por toxicidad hepática.

Ubrogepant (MK-1602), en ensayos de fase II, también ha demostrado ser más eficaz que el placebo y con una baja tasa de efectos adversos. Ya han finalizado dos ensayos de fase III: ACHIEVE I y ACHIEVE II. En el primero se comparaba ubrogepant a dosis de 50 y 100 mg frente a placebo; en el segundo, las dosis de ubrogepant fueron de 25 y 50 mg. Ubrogepant ha demostrado ser más eficaz que placebo en el alivio del dolor a las 2 horas y de los síntomas asociados, como náuseas, fotofobia y sonofobia. Entre sus efectos secundarios (1,7-4,8%) destacan las náuseas y la somnolencia. La fase de extensión abierta para valorar la tolerabilidad y la seguridad del fármaco, a dosis de 50 y 100 mg, con un periodo de seguimiento de 52 semanas, ha confirmado la baja tasa de efectos adversos. Con fecha 23 de diciembre de 2019, la FDA ha aprobado su uso para el tratamiento de los ataques de migraña con y sin aura en el adulto.

Rimegepant (BMS-927711) ha resultado más eficaz que el placebo en parámetros como la ausencia de dolor a las 2 horas en un ensayo de fase II, con cifras comparables a las de sumatriptán (100 mg). Ha finalizado un estudio de fase III que demuestra la superioridad de este fármaco a dosis de 75 mg por vía oral en variables como la ausencia de dolor a las 2 horas (19 vs. 12%). El efecto se mantiene durante las siguientes 48 horas. Rimegepant mejora también otros síntomas asociados al dolor, como náuseas, fotofobia y sonofobia (37,6 vs. 25,2% en el grupo placebo). Los efectos secundarios más frecuentes, en ningún caso graves, fueron náuseas (2%), somnolencia (1%) e infección del tracto uri-

Tabla 3. Moléculas implicadas en el presente y el futuro del tratamiento de la migraña

Tratamiento sintomático	
Lasimiditan	Agonista selectivo de los receptores 5-HT _{1F}
Ubrogepant	Antagonista CGRP
Tratamiento preventivo	
Eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab	Anticuerpos humanizados contra el CGRP
Erenumab	Anticuerpo humano contra el receptor del CGRP
Atogepant	Antagonista del CGRP
AMG301*	Anticuerpo contra el receptor PAC1

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; 5-HT: 5-hidroxitriptamina (serotonina); PAC1: receptor del péptido activador de la adenilato-ciclasa.

*Pendiente de publicación de los resultados del estudio de fase II.

nario (1%). Con fecha 27 de febrero de 2020, la FDA ha aprobado su uso para el tratamiento de los ataques de migraña con y sin aura en el adulto.

Los gepantes en el tratamiento preventivo de la migraña

El estudio CGP-MD-01 fue un estudio de fase IIb/III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, cuyos resultados confirmaron la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de atogepant para la prevención de la migraña episódica. En todos los grupos de tratamiento activo se alcanzó el objetivo primario. Los acontecimientos adversos más frecuentes, con una frecuencia inferior al 5%, fueron náuseas, cansancio, estreñimiento, nasofaringitis e infección del tracto urinario. No se registraron casos de toxicidad hepática.

Actualmente se está llevando a cabo el estudio PROGRES, de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, para valorar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de atogepant en dosis de 60 mg por vía oral para la prevención de la migraña episódica y crónica.

En la tabla 3 se muestran las principales moléculas implicadas en el presente y el futuro del tratamiento de la migraña.

BIBLIOGRAFÍA

- Huerta Villanueva M, González Oria C, Jurado Cobo CM, Latorre González G, Pascual Gómez J. Migraña episódica. En: Ezpeleta D, Pozo-Rosich P, editores. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. Madrid: Luzán 5; 2015. p. 59-86.
- Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015;35:478-88.
- Arulmani U, Maassenvandenbrink A, Villalón CM, Saxena PR. Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology. *Eur J Pharmacol*. 2004;500:315-30.
- Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377:2123-32.
- Dodick WD, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38:1026-37.
- Ashina M, Tepper S, Brandes JL, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2018;38:1611-21.
- Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraines. The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75:1080-8.
- Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38:1442-54.
- 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.
- Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1999-2008.
- Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377:2113-22.
- Saper J, Lipton R, Kudrow D, et al. A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab in frequent episodic migraine prevention: primary results of the PROMISE 1 (Prevention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy 1) Trial. *Cephalalgia*. 2017;37(S):337.
- Santos-Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado ML, et al. CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. *Neurología* 2019; <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.013>.
- Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, et al. Ubrogepant, an acute treatment for migraine, improved patient-reported functional disability and satisfaction in 2 single-attack phase 3 randomized trials, ACHIEVE I and II. *Headache*. 2020; Feb 19. doi: 10.1111/head.13766.
- Croop R, Goadsby PJ, Stock DS, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:737-45.