

---

# Erenumab, fremanezumab i galcanezumab per al tractament profilàctic de la migranya

**Consell Assessor de la Medicació Hospitalària**  
**Programa d'harmonització farmacoterapèutica**  
**Àrea del Medicament**  
**1 d'agost de 2020 (versió 2)**

#### **Autors:**

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Carles Llop, M. Antònia Manges, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro i Marta Trapero.
- Experts clínics externs: Robert Belvis (Servei de neurologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Elisa Cuadrado (Servei de neurologia de l'Hospital del Mar), Mariano Huerta (Servei de neurologia de l'Hospital de Viladecans) i Jordi Sanahuja (Servei de neurologia de l'Hospital Arnau de Vilanova).
- Gerència d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Gemma Garrido i Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català de la Salut: Patricia Marrero.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Erenumab, fremanezumab i galcanezumab per al tractament preventiu de la migranya. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.**

**Paraules clau:** receptor del pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, migranya, profilaxi de la migranya.

#### **Alguns drets reservats**

© 2020, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

#### **Edita:**

Servei Català de la Salut

#### **Assessorament lingüístic:**

Gerència d'Estratègia i Comunicació

**URL:** <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

## Índex

1. Punts clau .....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut .....	6
2.1. Descripció del problema de salut .....	6
2.2. Tractament de la malaltia .....	7
3. Àrea descriptiva del medicament .....	8
3.1. Mecanisme d'acció .....	9
3.2. Posologia i forma d'administració .....	9
3.3. Utilització en poblacions especials .....	9
3.4. Dades farmacocinètiques .....	10
4. Evidència disponible .....	10
5. Avaluació de l'eficàcia .....	12
5.1. Assaigs clínics .....	12
5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis .....	22
6. Avaluació de la seguretat .....	22
6.1. Esdeveniments adversos .....	22
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	25
6.3. Pla de gestió de riscos .....	26
7. Validesa interna i aplicabilitat .....	27
8. Àrea econòmica .....	29
8.1. Cost incremental .....	29
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari .....	30
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries .....	31
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions .....	31
Informe de posicionament terapèutic .....	33
Avaluacions per altres organismes .....	33
Annex 2. Informació sobre els comparadors .....	35
Bibliografia .....	36

## 1. Punts clau

- Erenumab (ERE), fremanezumab (FREMA) i galcanezumab (GALCA) són anticossos monoclonals autoritzats en el tractament preventiu de la migranya en adults amb  $\geq 4$  dies de migranya al mes. ERE actua mitjançant la unió al receptor del pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina (CGRP) i FREMA i GALCA s'uneixen al CGRP. Tots s'administren per via subcutània mensualment i FREMA també té una pauta d'administració trimestral.
- L'evidència considerada per a l'avaluació dels medicaments biològics per al tractament preventiu de la migranya prové principalment d'assaigs clínics aleatoritzats (ACA) controlats amb placebo. No es disposa d'estudis controlats amb comparador actiu ni de comparacions directes entre els medicaments avaluats. Tots els fàrmacs avaluats disposen d'ACA en migranya crònica (MC) i migranya episòdica (ME).
- Els medicaments biològics avaluats van aconseguir reduccions d'1,7 a 2,5 dies de migranya/mes i d'1,8 a 2,6 dies de medicació aguda/mes davant de placebo en els ACA pivots en MC. La diferència absoluta entre els biològics i placebo en el percentatge de pacients que van aconseguir una reducció  $\geq 50\%$  dels dies de migranya al mes (resposta  $\geq 50\%$ ) va ser d'un 12,1% a un 22,7%. En els ACA en ME es van produir reduccions d'1,3 a 2,0 dies de migranya/mes i de 0,9 a 1,8 dies de medicació aguda/mes, i va haver-hi un 16,5%-23,7% més de pacients amb resposta  $\geq 50\%$ . El benefici observat es considera moderat i sembla de magnitud similar o lleument superior al dels tractaments utilitzats actualment en la prevenció de la migranya, tot i que no es disposa de comparacions directes.
- En dos ACA en pacients que havien fracassat a 2-4 tractaments o classe de tractaments previs, la proporció de pacients amb resposta  $\geq 50\%$  va ser d'un 30% amb ERE 140 mg/mes i d'un 14% amb placebo (OR 2,7; IC 95%: 1,4 a 5,2) i FREMA va produir una reducció de 3,7 a 4,1 dels dies de migranya/mes davant de 0,6 dies de migranya/mes amb placebo.
- Els resultats de qualitat de vida van ser variables secundàries en la major part dels estudis. Es van fer servir instruments específics i validats i, en general, les diferències entre els medicaments biològics i placebo van assolir la diferència mínima clínicament rellevant.
- Les reaccions adverses més habituals estan relacionades amb l'administració (dolor i reacció en el lloc d'injecció), freqüents per a ERE i molt freqüents per a GALCA i FREMA, majoritàriament van ser d'intensitat lleu o moderada. La freqüència d'aparició d'anticossos anti-fàrmac en els ACA controlats amb placebo va ser 6,3% per a ERE 70 mg/mes, 2,6% per a ERE 140 mg/mes, 0,4% per a FREMA i 4,8% per a GALCA. En cap cas es van associar a problemes de seguretat o de reducció de l'eficàcia, tot i que el nombre de pacients va ser baix i és difícil extreure conclusions.
- Es desconeix la seguretat a llarg termini ( $> 1-3$  anys) i la seguretat en els pacients amb malalties cardiovasculars greus i els pacients d'edat  $>65-70$  anys.

- ERE, FREMA i GALCA estan finançats per al tractament de pacients amb  $\geq 8$  dies de migranya/mes (ME de freqüència alta i MC) i que han fracassat a  $\geq 3$  tractaments previs utilitzats a dosis suficients durant almenys 3 mesos, inclòs la toxina botulínica en els pacients amb MC.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

Erenumab, fremanezumab i galcanezumab

**ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS**

## 2. Àrea descriptiva del problema de salut

### 2.1. Descripció del problema de salut

La migranya és una cefalea primària freqüent i incapacitant que es manifesta amb crisis de 4-72 hores de durada. Les característiques típiques de la cefalea són la localització unilateral, el caràcter pulsatiu, la intensitat moderada o greu, l'empitjorament amb l'activitat física rutinària i l'associació amb nàusees i / o fotofòbia i fonofòbia. El diagnòstic és clínic amb l'aparició d'almenys 5 crisis com a les descrites. Una tercera part dels pacients poden presentar símptomes visuals, sensitius o del sistema nerviós central reversibles (aura) que solen manifestar-se abans de la cefalea, però també poden començar poc després de l'inici de la fase de dolor o continuar durant la cefalea.<sup>1</sup>

En funció de la freqüència de les crisis es classifiquen en migranya episòdica (si el pacient presenta cefalea < 15 dies al mes) i migranya crònica (si el pacient presenta cefalea ≥ 15 al mes dels quals ≥ 8 dies sigui de tipus migranyós, durant més de 3 mesos).<sup>1</sup>

S'ha calculat la prevalença anual de la migranya a Espanya en un 12,6% (IC 95% 11,6 a 13,6) en la població de 18-65 anys. Va ser del 17,2% entre les dones i del 8,0% entre els homes i és més prevalent entre els 25 i els 55 anys.<sup>2,3</sup>

La incidència anual de migranya crònica (MC) entre els pacients amb migranya episòdica (ME) és del 2,5%-3%. Hi ha una diversitat de factors de risc per desenvolupar una MC, com són: la freqüència dels atacs, l'abús de medicació per al tractament agut, la cafeïna, la roncopatia, la depressió, l'ansietat, altres processos dolorosos o estats proinflamatoris o protrombòtics i l'obesitat. Altres factors de risc no modificables per a la cronificació són el sexe femení, el nivell socioeconòmic baix, l'antecedent de traumatisme cranioencefàlic, els factors genètics i l'alodínia cutània.<sup>3,4</sup> Els pacients amb MC tenen una afectació més gran de la qualitat de vida i tenen més prevalença de comorbiditats que els pacients amb ME. Segons un estudi els pacients amb ≥ 10 dies de cefalea/mes tindrien una afectació emocional i funcional similar als pacients amb MC, tot i que menor comorbiditat psiquiàtrica. L'MC també té un ús superior de recursos sanitaris.<sup>3,5</sup>

En la migranya es produeix una activació del sistema trigemin-vascular que actua en dos sentits. Per una banda, transmet informació nociceptiva fins al nucli caudal i espinal del trigemin que arribarà fins a l'escorça sensorial per generar la sensació subjectiva de dolor. Per altra banda, allibera pèptids vasoactius (pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina [CGRP], polipèptid activador de l'adenilat ciclase pituïtària [PACAP] i les taquicinines substància P i neurocinina A) a nivell de les meninges que originen una inflamació meníngia estèril.<sup>4</sup> El CGRP és un neuropèptid que modula els senyals nociceptius, el seu receptor està localitzat en el gangli del trigemin i, en menor mesura, en altres nervis sensitius del sistema nerviós central i perifèric. Els nivells de CGRP augmenten durant la crisi de migranya i tornen a la normalitat amb un alleujament de la cefalea.<sup>6-8</sup> Tot i que en pacients amb MC s'han observat nivells elevats de CGRP en el període entre crisis migranyoses.<sup>9</sup> Els triptans disminueixen els nivells de CGRP.<sup>10</sup>

D'acord amb l'estudi de la càrrega global de les malalties de 2016, la migranya va ser la segona causa amb més anys viscuts amb discapacitat (ajustat per edat) que afecta sobretot a les dones joves i adultes.<sup>11</sup> La migranya s'acompanya d'una reducció de la qualitat de vida. L'impacte en la qualitat de vida és més gran amb una freqüència més alta de les crisis i afectat tant a les activitats laboral com a familiars. Els pacients amb migranya presenten una productivitat reduïda durant 11,4 dies/any i s'absenten de la feina 4,4 dies/any de mitjana.<sup>12</sup> Amb aquestes dades s'ha estimat un cost anual per pacient de 1.092,48 € per a l'ME i 2.669,80 € per a l'MC a Espanya<sup>13</sup>, però dades més recents situen els costos directes i indirectes anuals per pacient en 5.041,38 € per a l'ME i per a l'MC 12.970,08 €.<sup>14</sup>

## 2.2. Tractament de la malaltia

El tractament de la migranya està destinat a la millora en el control de la malaltia i de la qualitat de vida. El tractament es divideix en la detecció dels factors desencadenants, el tractament simptomàtic de la crisi, el tractament preventiu i el control dels factors relacionats amb la cronificació. S'ha d'informar els pacients que és un diagnòstic crònic i es recomana que compleixin un diari amb les crisis de migranya.<sup>4,15-17</sup>

La identificació dels factors desencadenants, com a l'estrès, les alteracions del ritme del son, el dejú, els canvis atmosfèriques i en les dones, els canvis hormonals és el primer pas del tractament de la migranya. Apliquen recomanacions generals com són mantenir uns hàbits de vida regulars, realitzar exercici i evitar el dejú perllongat. El control dels factors desencadenants com a únic tractament presenta una eficàcia insuficient.<sup>4,15</sup>

L'objectiu del tractament simptomàtic és l'alleujament del dolor i dels símptomes de les crisis de migranya. El tractament ha de ser precoç i a dosis òptimes. És obligatori en tots els pacients amb migranya i s'ha d'optimitzar al màxim a la vegada que es considera si està indicat l'inici d'un tractament preventiu el tractament preventiu. S'utilitzen tractaments inespecífics (analgèsics i antiinflamatoris no esteroïdals [AINE]), específics (derivats ergòtics<sup>1</sup> i agonistes del receptor 5-HT<sub>1B/1D</sub> [triptans]) i adjuvants (antiemètics i procinètics). Es recomana evitar els opioides i les combinacions d'analgèsics amb barbitúrics i/o cafeïna, així com evitar l'ús d'AINE  $\geq 15$  dies/mes i de triptans o analgèsics combinats  $\geq 10$  dies/mes, atès el risc de desenvolupar migranya crònica per l'abús d'aquests fàrmacs.<sup>4,15-17</sup>

L'objectiu del tractament preventiu és la reducció en el nombre de dies de cefalea i la intensitat. Segons les guies de pràctica clínica, les indicacions per al tractament preventiu serien:  $\geq 3$  crisis/mes, crisis perllongades, o intenses amb resposta inadequada al tractament, ús de tractament simptomàtic  $\geq 2$  dies/setmana, amb aures perllongades o no típiques o amb crisis epilèptiques.<sup>4,15</sup> Es recomana mantenir el tractament mínim 3 mesos i després de 6-12 mesos intentar retirar-lo lentament.<sup>4,15-17</sup> Es considera que el tractament és efectiu si redueix la freqüència

<sup>1</sup> Només comercialitzats en combinació amb altres analgèsics, antiinflamatoris i cafeïna. Presenten pitjor biodisponibilitat oral i perfil de seguretat que els triptans i no s'utilitzen habitualment a la pràctica clínica.

de crisis mensual  $\geq 50\%$ . També s'han de controlar els factors relacionats amb la cronificació (control del pes, trastorns del son, comorbiditat psiquiàtrica).<sup>4,15</sup>

El tractament preventiu és similar en l'ME i en l'MC. Els fàrmacs amb més evidència són el propranolol, el metoprolol, el topiramà, la flunarizina i l'amitriptilina. Altres fàrmacs amb evidència demostrada però sense indicació són l'àcid valproic, el candesartan, el lisinopril i la venlafaxina. En general, les guies de pràctica clínica prioritzen l'ús dels beta blocadors i el topiramà sobre la resta d'alternatives, tot i que recomanen triar el tractament segons les comorbiditats i les preferències del pacient, i el perfil de reaccions adverses dels fàrmacs. En MC el tractament preventiu oral amb més evidència és el topiramà.<sup>4,15-18</sup> Es considera que aquests tractaments tenen una eficàcia similar en la profilaxi de l'ME amb reduccions mitjanes de 0,9 a 1,3 cefalees/mes davant de placebo (vegeu annex 2).<sup>19</sup> L'adherència als medicaments orals és baixa, amb xifres d'un 30% de pacients que mantenen el tractament als 6 mesos de l'inici.<sup>20,21</sup>

Finalment, en pacients que compleixen criteris d'MC que no han respost adequadament o que són intolerants als tractaments profilàctics està autoritzat el tractament amb toxina botulínica tipus A. Les guies clíniques en recomanen la utilització quan s'ha fracassat a 2-3 tractaments.<sup>4,15-17,22</sup>

Es disposa d'una nova classe terapèutica d'anticossos monoclonals que actuen contra el CGRP o el seu receptor per al tractament preventiu de la migranya. S'han autoritzat: erenumab, fremanezumab i galcanezumab.

### 3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques dels medicaments biològics per al tractament preventiu de la migranya<sup>6-8</sup>

	<b>Erenumab (Aimovig®)</b>	<b>Galcanezumab (Emgality®)</b>	<b>Fremanezumab (Ajovy®)</b>
<b>Laboratori</b>	Novartis Europharm Limited	Eli Lilly Nederland B.V.	Teva GmbH
<b>Presentacions</b>	70 mg o 140 mg ploma precarregada 1 mL	120 mg xeringa o ploma precarregada 1 mL	225 mg xeringa precarregada 1,5 mL
<b>Excipients de declaració obligatòria</b>	Sacarosa i hidròxid de sodi (E-524)	Clorur de sodi	Sacarosa i editat disòdic dihidratat
<b>Codi ATC</b>	N02CD01	N02CD02	N02CD03
<b>Procediment d'autorització</b>	Centralitzat		
<b>Data d'autorització EMA</b>	26.07.2018	14.11.2018	28.03.2019
<b>Data de comercialització</b>	01.11.2019	01.11.2019	01.08.2020
<b>Condicions de dispensació</b>	Dispensació hospitalària sense cupó precinte. <b>Finançament:</b> pacients amb $\geq 8$ dies de migranya/mes (migranya episòdica d'alta freqüència i migranya crònica) que han fracassat a $\geq 3$ tractaments previs utilitzats a dosis suficients durant almenys 3 mesos, inclòs la toxina botulínica en cas de migranya crònica		
<b>Indicació EMA</b>	Profilaxi de la migranya en adults amb almenys quatre dies de migranya al mes.		

Es recomana consultar la fitxa tècnica<sup>6-8</sup> per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests fàrmacs.



### 3.1. Mecanisme d'acció

L'**erenumab** (ERE) és un anticòs monoclonal (IgG2) íntegrament humà que s'uneix al receptor del CGRP. L'ERE competeix de forma potent i específica per la unió del CGRP.<sup>6</sup> **Fremanezumb** (FREMA) i **galcanezumab** (GALCA) són anticossos monoclonals humanitzats (IgG2 i IgG4, respectivament) que s'uneixen al CGRP evitant així la seva activitat biològica. FREMA i GALCA s'uneixen al CGRP amb una alta especificitat.<sup>7,8</sup>

### 3.2. Posologia i forma d'administració

Taula 2. Posologia, via d'administració i avaluació de la resposta dels medicaments biològics per al tractament preventiu de la migranya<sup>6-8</sup>

	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab
<b>Posologia</b>	70 mg/4 setmanes 140 mg/4 setmanes (dosi per a alguns pacients, administració única)	225 mg/mes o 675 mg/3 meses (3 administracions al mateix moment)	120 mg/mes amb una dosi de càrrega inicial de 240 mg (dues administracions per a la dosi de càrrega)
<b>Forma d'administració</b>	Administració subcutània. És possible l'autoadministració després d'un entrenament per part d'un professional sanitari.		
<b>Avaluació de la resposta</b>	Si no hi ha resposta als tres mesos de tractament, s'ha de considerar-ne la interrupció. Posteriorment es recomana avaluar regularment la necessitat de tractament.	El benefici del tractament s'ha d'avaluar dins dels 3 mesos des de l'inici. S'ha d'individualitzar la decisió de continuar el tractament. Es recomana avaluar periòdicament la necessitat de tractament.	

### 3.3. Utilització en poblacions especials

Taula 3. Poblacions especials<sup>6-8</sup>

	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab
<b>Pacients d'edat avançada</b>	No s'ha estudiat en pacients ≥ 65 anys. No es requereix ajust de dosi, atès que la farmacocinètica no es veu afectada per l'edat.	Les dades són limitades en pacients ≥ 65 anys. D'acord amb les dades farmacocinètiques no es requereix ajust de dosi.	No s'ha estudiat en pacients ≥ 65 anys. No es requereix ajust de dosi, atès que la farmacocinètica no es veu afectada per l'edat.
<b>Pediatria</b>	No s'ha establert encara la seguretat i l'eficàcia en <18 anys. No se disposa de dades.	No s'ha establert encara la seguretat i l'eficàcia en <18 anys. No se disposa de dades.	La seguretat i l'eficàcia encara no s'han establert en pacients de 6 a 18 anys. No hi ha dades disponibles. No hi ha un ús rellevant en < 6 anys per a la prevenció de la migranya.
<b>Insuficiència renal i insuficiència hepàtica</b>	No es requereix ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal o hepàtica		
<b>Embaràs i lactància</b>	Estudis en animals no van mostrar toxicitat reproductiva, però com a precaució es recomana evitar l'ús durant l'embaràs. Durant els primers dies després del part es poden transferir anticossos als nadons a través de la llet. Després, l'ús podria ser considerat durant la lactància només si és clínicament necessari.		

### 3.4. Dades farmacocinètiques

Taula 4. Dades farmacocinètiques rellevants dels medicaments biològics per al tractament preventiu de la migranya<sup>6-8</sup>

	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab
<b>Absorció</b> Biodisponibilitat absoluta	82%	225 mg:55% ± 23% 900 mg: 66% ± 26%	No disponible
<b>Distribució</b> Volum de distribució	3,86 ± 0,77 L	3,6 L	7,3 L
<b>Eliminació</b> Semivida (dies)	28	30	27

## 4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals d'abril de 2019. L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat d'ERE, FREMA i GALCA per al tractament preventiu de la migranya prové de vuit estudis pivots fase IIb/III i quatre estudis de suport o extensió. Tret d'un estudi de seguretat de FREMA, tots els assaigs clínics aleatoritzats (ACA) disponibles estan controlats amb placebo. No es disposa de comparacions amb altres fàrmacs utilitzats en el tractament preventiu de la migranya o entre els fàrmacs avaluats.

- **Erenumab**
  - 20120295 (NCT02066415)<sup>23</sup>: pivot, fase II, **MC**, 12 setmanes.
  - 20130255 (NCT02174861): extensió oberta del 20120295 per avaluar la seguretat a llarg termini (52 setmanes).<sup>24</sup>
  - STRIVE (20120296, NCT02456740)<sup>25</sup>: pivot, fase III, **ME**, 24 setmanes de durada més 28 setmanes d'extensió (cegament doble a la dosi rebuda).
  - ARISE (20120297, NCT02483585)<sup>26</sup>: suport, fase III, **ME**, 12 setmanes de durada més 28 setmanes d'extensió oberta.
  - LIBERTY (NCT03096834)<sup>27</sup>: fase IIIb, **ME** que ha fracassat de 2-4 tractaments previs, 12 setmanes de durada més 156 setmanes d'extensió oberta.
- **Fremanezumab**
  - HALO CM (TV48125-CNS-30049, NCT02621931)<sup>28</sup>: pivot, fase III, **MC**, 12 setmanes.
  - HALO EM (TV48125-CNS-30050, NCT02629861)<sup>29</sup>: pivot, fase III, **ME**, 12 setmanes.
  - TV48125-CNS-30051 (NCT02638103)<sup>30</sup>: pivot, fase III, inclou pacients de l'HALO CM (n = 916), de l'HALO EM (n = 661) i pacients que no havien participat en ACA previs (n = 312) per avaluar la seguretat a llarg termini (19 mesos).
  - LBR-101-202 (NCT02025556)<sup>31</sup>: suport, fase IIb, **ME** de freqüència alta, 12 setmanes.

- FOCUS (TV48125-CNS-30068; NCT03308968)<sup>32</sup>: fase IIIb, **ME** i **MC** que ha fracassat 2-4 tractaments previs, 12 setmanes de durada més 12 setmanes d'extensió oberta.
- **Galcanezumab**
  - REGAIN (I5Q-MC-CGAI, NCT02614261)<sup>33</sup>: pivot, fase III, **MC**, 12 setmanes per avaluació d'eficàcia i 9 mesos d'extensió oberta.
  - EVOLVE-1 (I5Q-MC-CGAG, NCT02614183)<sup>34</sup>: pivot, fase III, **ME**, 24 setmanes.
  - EVOLVE-2 (I5Q-MC-CGAH, NCT02614196)<sup>35</sup>: pivot, fase III, **ME**, 24 setmanes.
  - I5Q-MC-CGAJ (NCT02614287)<sup>36</sup>: suport, fase III amb disseny obert, inclou pacients amb **MC** i **ME** per avaluar la seguretat a llarg termini (12 mesos).

Es disposa també de dues revisions sistemàtiques independents, una que avalua l'eficàcia en MC<sup>37</sup> i altra que avalua la seguretat i la tolerabilitat dels medicaments biològics per al tractament preventiu de la migranya.<sup>38</sup>

Adicionalment, s'ha identificat dos estudis que no es tenen en compte en aquest informe d'avaluació atès que un és un estudi que avalua només dosis no autoritzades del fàrmac<sup>39</sup> i l'altre no avalua l'efecte en la migranya<sup>40</sup>. Així mateix, no s'han inclòs diferents anàlisis *post hoc*<sup>41-49</sup>. També s'han exclòs sis revisions sistemàtiques: una per no incloure metanàlisi<sup>50</sup>, una perquè només inclou un dels fàrmacs<sup>51</sup> i quatre perquè la major part dels estudis inclosos són ACA fase II només en població dels EUA<sup>52-55</sup>.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

## 5. Avaluació de l'eficàcia

### 5.1. Assaigs clínics

#### Característiques principals dels assaigs

Taula 5. Característiques dels assaigs clínics inclosos amb variables primàries d'eficàcia

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
<b>Erenumab</b>						
20120295 <sup>23</sup>	ACA, fase II, multicèntric, CD, de grups paral·lels (3:2:2), controlat amb PBO, superioritat (ITTm)	667 pacients de 18-65 anys amb migranya amb aura o sense $\geq 1$ any i $\geq 15$ dies amb cefalees/mes de les quals $\geq 8$ dies amb migranya ( <b>MC</b> ) durant els 3 mesos previs. TPP: $\leq 3$ classes.	12 set.	ERE 70 mg/4 set. (n = 191) ERE 140 mg/4 set. (n = 190)	PBO (n = 286)	Canvi en el nombre de dies de migranya/mes
STRIVE <sup>25</sup>	ACA, fase III, multicèntric, CD, de grups paral·lels (1:1:1), controlat amb PBO, superioritat (ITTm)	955 pacients de 18-65 anys amb migranya amb aura o sense $\geq 1$ any i $< 15$ dies de cefalees/mes, de les quals $\geq 4$ són de tipus migranyós ( <b>ME</b> ) durant els 3 mesos previs. TPP: $\leq 2$ classes.	24 set. + 28 set. extensió	ERE 70 mg/4 set. (n = 319) ERE 140 mg/4 set. (n = 317)	PBO (n = 319)	Canvi en el nombre de dies de migranya/mes
ARISE <sup>26</sup>	ACA, fase III, multicèntric, CD, de grups paral·lels (1:1), controlat amb PBO, superioritat (ITTm)	540 pacients de 18-65 anys amb migranya amb aura o sense $\geq 1$ any i 4-14 dies de migranya/mes i $< 15$ dies de cefalees/mes ( <b>ME</b> ) durant els 3 mesos previs. TPP: $\leq 2$ classes.	12 set.	ERE 70 mg/4 set. (n = 286)	PBO (n = 291)	Canvi en el nombre de dies de migranya/mes
LIBERTY <sup>27</sup>	ACA, fase IIIb, multicèntric, CD, de grups paral·lels (1:1), controlat amb PBO, superioritat (ITTm)	246 pacients de 18-65 anys amb migranya amb aura o sense $\geq 1$ any, 4-14 dies migranya/mes i $< 15$ dies de cefalees/mes ( <b>ME</b> ) durant els 3 mesos previs i tractats no satisfactòriament* amb 2-4 tractaments preventius.	12 set.	ERE 140 mg/4 set. (n = 121)	PBO (n = 125)	% pacients amb reducció $\geq 50\%$ en dies de migranya/mes

<b>Fremanezumab</b>						
HALO CM <sup>28</sup>	ACA, fase III, multicèntric, CD, de grups paral·lels (1:1:1), controlat amb PBO, superioritat (ITTm)	1.300 pacients de 18-70 anys amb migranya amb aura o sense $\geq 1$ any i $\geq 15$ dies amb cefalees/mes de les quals $\geq 8$ dies amb migranya ( <b>MC</b> ) el mes previ. TPP: $\leq 1$ classe.	12 set.	FREMA 675/225/225 mg/mes (n = 379) FREMA 675 mg/PBO/PBO/mes (n = 376)	PBO (n = 375)	Canvi en el nombre de dies de cefalea $\geq$ intensitat moderada
HALO EM <sup>29</sup>	ACA, fase III, multicèntric, CD, de grups paral·lels (1:1:1), controlat amb PBO, superioritat (ITTm)	875 pacients de 18-70 anys amb migranya amb aura o sense $\geq 1$ any i 6-14 dies de cefalees amb $\geq 4$ dies de migranya/mes ( <b>ME</b> ) el mes previ. TPP: $\leq 1$ classe.	12 set.	FREMA 225/225/225 mg/mes (n = 290) FREMA 675 mg/PBO/PBO/mes (n = 291)	PBO (n = 294)	Canvi en el nombre de dies de migranya/mes
LBR-101-202 <sup>31</sup>	ACA, fase IIb, multicèntric, CD, de grups paral·lels (1:1:1), superioritat (ITTm)	270 pacients de 18-65 anys amb migranya amb aura o sense i 8-14 dies amb cefalea/mes i dels quals 8 van ser dies amb migranya ( <b>MEFA</b> ) durant els 3 mesos previs. TPP: $\leq 2$ fàrmacs.	12 set	FREMA 225 mg/mes (n = 95) FREMA 675 mg/mes (n = 96)	PBO (n = 104)	Canvi en el nombre de dies amb migranya/mes
FOCUS <sup>32</sup>	ACA, fase IIIb, multicèntric, CD, de grups paral·lels (1:1:1), controlat amb PBO, superioritat (ITTm)	838 pacients de 18-70 anys amb migranya amb aura o sense $\geq 1$ any, 6-14 dies migranya/mes i $< 15$ dies de cefalees/mes ( <b>ME</b> ) o $\geq 15$ dies amb cefalees/mes de les quals $\geq 8$ dies amb migranya ( <b>MC</b> ) durant el mes previ sense resposta a 2-4 classes de tractaments preventius.	12 set. + 12 mesos extensió oberta	FREMA 225 mg/mes (n = 283) FREMA 675 mg/mes (n = 276)	PBO (n = 279)	Canvi en el nombre de dies de migranya/mes
<b>Galcanezumab</b>						
REGAIN <sup>33</sup>	ACA, fase III, multicèntric, CD, de grups paral·lels (1:1:2), controlat amb PBO, superioritat (ITTm)	1.113 pacients de 18-65 anys amb migranya amb aura o sense i $\geq 15$ dies amb cefalees/mes de les quals $\geq 8$ dies amb migranya ( <b>MC</b> ) durant els 3 mesos previs. TPP: $\leq 3$ classes.	12 set. + 9 mesos extensió oberta	GALCA 120 mg/mes**(n = 278) GALCA 240 mg/mes (n = 277)	PBO (n = 558)	Canvi en el nombre de dies amb migranya/mes
EVOLVE-1 <sup>34</sup>	ACA, fase III, multicèntric, CD, de grups paral·lels (1:1:2), controlat amb PBO, superioritat (ITTm)	858 pacients de 18-65 anys amb migranya amb aura o sense $\geq 1$ any i 4-14 dies amb migranya o migranya probable/mes dels quals $\geq 2$ crisis de migranya ( <b>ME</b> ) el mes previ. TPP: $\leq 2$ classes.	24 set.	GALCA 120 mg/mes**(n = 213) GALCA 240 mg/mes (n = 212)	PBO (n = 433)	Canvi en el nombre de dies amb migranya/mes
EVOLVE-2 <sup>35</sup>	ACA, fase III, multicèntric, CD, de grups paral·lels (1:1:2), controlat amb PBO, superioritat (ITTm)	896 pacients de 18-65 anys amb migranya amb aura o sense $\geq 1$ any i 4-14 dies amb migranya o migranya probable/mes dels quals $\geq 2$ crisis de migranya ( <b>ME</b> ) el mes previ. TPP: $\leq 2$ classes.	24 set.	GALCA 120 mg/mes**(n = 226) GALCA 240 mg/mes (n = 220)	PBO (n = 450)	Canvi en el nombre de dies amb migranya/mes

**ACA:** assaig clínic aleatoritzat; **CD:** cegament doble; **ERE:** erenumab; **FREMA:** fremanezumab, **GALCA:** galcanezumab; **ITM:** intenció de tractar modificat; **MC:** migranya crònica; **ME:** migranya episòdica; **MEFA:** migranya episòdica de freqüència alta; **PBO:** placebo; **set.:** setmanes; **TPP:** tractament previ permès.

\*Criteri d'eficàcia: no aconseguir una reducció significativa de en la freqüència de la migranya després de 2-3 mesos de tractament en els 5 anys previs. Criteri de tolerabilitat: discontinuació per esdeveniments adversos en qualsevol moment. †Sense millora important després de 3 mesos de tractament a dosis estables, esdeveniments adversos que fan el tractament no tolerable o contraindicació en els 10 anys previs. \*\*Amb 240 mg de dosi de càrrega.

## Variabls utilitzades als assaigs

Taula 6. Variabls utilitzades als assaigs

Variable principal	Comentaris
<b>Dies de migranya/mes</b>	Canvi en la freqüència mensual dels dies migranyes de qualsevol intensitat o els dies de cefalees d'intensitat moderada, mesurat cada mes de l'ACA o només en un període de l'ACA. <b>Pacients responsius:</b> Percentatge de pacients amb disminució $\geq 30\%$ , $\geq 50\%$ , $\geq 75\%$ i $100\%$ dels dies de migranya al mes.
<b>Variabls secundàries rellevants</b>	<b>Comentaris</b>
<b>Dies amb medicació aguda</b>	Canvi en els dies amb medicació específica per tractar les crisis agudes.
<b>HIT-6</b> <sup>56,57</sup>	<i>Six-item Headache Impact Test</i> : qüestionari validat en MC amb puntuacions entre 36 i 78. Puntuacions $\geq 60$ indiquen discapacitat greu relacionada amb la cefalea. L'MCID (de l'anglès <i>minimally clinical important difference</i> ) entre grups s'ha estimat en 1,5 punts.
<b>MIDAS</b> <sup>58,59</sup>	<i>Migraine Disability Assessment</i> : qüestionari específic i validat que relaciona la discapacitat en funció dels dies perduts per la migranya els 3 mesos abans. Les puntuacions varien entre 0-270, puntuacions $\geq 21$ indiquen discapacitat greu. L'MCID entre grups s'ha estimat en 5 punts.
<b>MPFID</b> <sup>60</sup>	<i>Migraine Physical Function Impact Diary</i> : qüestionari específic de 13 ítems validat en MC i ME que avalua l'impacte en la funcionalitat física amb dos dominis separats (limitació física i activitats diàries) i un global. Puntuacions de 0-100, més altes indiquen més impacte. No s'ha establert l'MCID.
<b>MSQ v2.1</b> <sup>61-63</sup>	<i>Migraine-specific quality of life questionnaire</i> : qüestionari específic i validat MC i ME. Avalua tres dimensions: funció restrictiva (FR), funció preventiva (FP) i funcionalitat emocional (FE). La puntuació és de 0-100 en l'escala total i les més altes indiquen millor qualitat de vida. L'MCID entre grups s'ha estimat en 3,2 punts per a l'FR, 4,6 punts en l'FP i 7,5 punts en l'FE.
<b>PGI-S</b> <sup>64</sup>	<i>Patient global impression of severity</i> : escala de 7 punts per avaluar la gravetat de la migranya. Com més alta és la puntuació major és la gravetat. No s'ha establert l'MCID.

ACA: assaig clínic aleatoritzat; MC: migranya crònica; ME: migranya episòdica.

## Característiques dels pacients inclosos

En els ACA es van incloure entre un 81,6%-91,0% de dones amb una edat mitjana de 40,0-46,8 anys i una durada mitjana de la malaltia de 16,9-24,3 anys. Els pacients que havien pres algun tractament preventiu previ va ser d'un 43%-66% en els ACA d'ME i d'un 74%-78% en els ACA d'MC. A la taula 7 es mostren les característiques basals pel que fa als dies de migranya i els dies de consum de medicació aguda per a la migranya.<sup>23,25,35,36,26-29,31-34</sup>

En general es va permetre el tractament amb un medicament preventiu per a la migranya durant els ACA si es mantenien a una dosi estable durant  $\geq 2$  mesos (l'ACA de GALCA en MC només va permetre propranolol i topiramal). El consum d'altres tractaments preventius va ser d'un 3%-7% en els ACA d'ERE en ME, d'un 20%-21% en els de FREMA en MC i ME, i d'un 13%-16% en els de GALCA en MC.<sup>23,25,36,26-29,31,33-35</sup> Els ACA en MC i en pacients no responsius d'ERE, l'ACA en pacients no responsius de FREMA i els ACA en ME de GALCA no van permetre cap tractament preventiu des d'1 mes abans.<sup>23,25,35,36,26-29,31-34</sup>

En tots els pivots es van excloure els pacients amb malaltia cardiovascular (CV) o cerebrovascular significativa i aquells que van ser diagnosticats de migranya amb  $\geq 50$  anys. Els estudis pivots d'ERE, GALCA i FREMA van excloure aquells pacients que no havien tingut resposta a 2-4 tractaments preventius de la migranya i van excloure els pacients que havien estat tractats amb toxina botulínica tipus A 4 mesos abans de l'estudi. Posteriorment s'han desenvolupat estudis en pacients que no havien tingut resposta a 2-4 tractaments o classes terapèutiques preventives prèvies amb tots tres fàrmacs (l'ACA de GALCA encara no està publicat). Així mateix, els ACA d'ERE i FREMA van excloure els pacients que havien estat tractats amb diferents intervencions i dispositius (bloqueig nerviós, estimulació magnètica transcranial) 2 mesos abans de l'estudi. Per altra banda, els ACA de FREMA i GALCA van excloure pacients amb consum  $>4$ -6 dies/mes d'opioides o barbitúrics.<sup>23,25,36,26-29,31,33-35</sup>

**Taula 7. Dies de migranya i consum de medicació aguda basal**<sup>24,30,64</sup>

Característiques	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab
<b>Migranya crònica</b>			
Dies amb migranya/mes (mitjana)	17,9	16,2	19,3-19,6
Dies de tractament agut/mes (mitjana)	9,3	13,1	14,8-15,1
<b>Migranya episòdica</b>			
Dies amb migranya/mes (mitjana)	8,1-8,4	9,1-11,5	9,1-9,2
Dies de tractament agut/mes (mitjana)	3,2-3,7	7,8-10,4	7,4-7,6

Es va considerar tractament agut els triptans i els derivats ergotamínics en els ACA d'ERE, qualsevol tractament agut en els de FREMA i els AINE, el paracetamol i els triptans en els de GALCA.<sup>24,30,64</sup>

## Resultats

ERE, FREMA i GALCA van ser superiors a placebo en la variable primària. Els resultats es mostren a la taula 8.



**Taula 8. Resultats dels ACA d'eficàcia en la variable primària d'eficàcia**<sup>24,27,30,32,64</sup>

Estudi	Variable	Grup	N	Diferència des del basal (IC 95%)	Diferència vs. PBO (IC 95%)	p
<b>Migranya crònica</b>						
20120295	DMM	PBO	281	-4,2 (-4,9 a -3,5)		
		ERE 70	188	-6,6 (-7,5 a -5,8)	-2,5 (-3,5 a -1,4)	< 0,001
		ERE 140	187	-6,6 (-7,5 a -5,8)	-2,5 (-3,5 a -1,4)	< 0,001
HALO CM	DCIM	PBO	371	-2,5 (-3,1 a -1,9)		
		FREMA 675/225/225	375	-4,6 (-5,2 a -4,0)	-2,1 (-2,8 a -1,5)	< 0,0001
		FREMA 675/PBO/PBO	375	-4,3 (-4,9 a -3,7)	-1,8 (-2,5 a -1,2)	< 0,0001
REGAIN	DMM	PBO	538	-2,7 (-3,5 a -2,0)		
		GALCA 120	273	-4,8 (-5,7 a -4,0)	-2,1 (2,9 a -1,3)	< 0,001
		GALCA 240	274	-4,6 (-5,5 a -3,8)	-1,9 (-2,7 a -1,1)	< 0,001
<b>Migranya episòdica</b>						
STRIVE	DMM	PBO	289	-1,8 (-2,2 a -1,5)		
		ERE 70	296	-3,2 (-3,6 a -2,9)	-1,4 (-1,9 a -0,9)	< 0,001
		ERE 140	302	-3,7 (-4,0 a -3,3)	-1,9 (-2,3 a -1,4)	< 0,001
ARISE	DMM	PBO	288	-1,8 (ND)		
		ERE 70	282	-2,9 (ND)	-1,0 (-1,6 a -0,5)	< 0,001
LIBERTY*	DMM	PBO	124	-0,2 (ND)		
		ERE 140	119	-1,8 (ND)	-1,6 (-2,7 a -0,5)	-
HALO EM	DMM	PBO	290	-2,2 (-2,7 a -1,7)		
		FREMA 225/225/225	287	-3,7 (-3,2 a -3,2)	-1,5 (-2,0 a -0,9)	< 0,0001
		FREMA 675/PBO/PBO	288	-3,4 (-3,9 a -3,0)	-1,3 (-1,8 a -0,7)	< 0,0001
LBR-101	DMM	PBO	104	-3,5 (ND)		
		FREMA 225	95	-6,3 (ND)	-2,8 (-4,1 a -1,6)	< 0,0001
EVOLVE-1	DMM	PBO	425	-2,8 (-3,3 a -2,3)		
		GALCA 120	210	-4,7 (-5,3 a -4,2)	-1,9 (-2,5 a -1,4)	< 0,001
		GALCA 240	208	-4,6 (-5,2 a -4,0)	-1,7 (2,3 a -1,2)	< 0,001
EVOLVE-2	DMM	PBO	450	-2,3 (-2,7 a -1,9)		
		GALCA 120	226	-4,3 (-4,8 a -3,8)	-2,0 (-2,6 a -1,5)	< 0,001
		GALCA 240	220	-4,2 (4,7 a -3,7)	-1,9 (-2,4 a -1,4)	< 0,001
<b>Migranya episòdica i migranya crònica</b>						
FOCUS	DMM	PBO	279	-0,6 (ND)		
		FREMA 225/225/225	283	-4,1 (ND)	-3,5 (-4,2 a -2,8)	< 0,0001
		FREMA 675/PBO/PBO	276	-3,7 (ND)	-3,1 (-3,8 a -2,4)	< 0,0001

**DCIM:** dies de cefalea d'almenys intensitat moderada; **DMM:** dies de migranya al mes; **ERE:** erenumab; **FREMA:** fremanezumab; **GALCA:** galcanezumab; **IC:** interval de confiança; **ND:** no disponible; **PBO:** placebo. \*Variable secundària no ajustada per multiplicat.

En l'ACA de FREMA en MC la reducció en el nombre de dies amb migranya per mes des del basal (variable secundària) va ser -3,2 per a placebo, -5,0 per a FREMA 675/225/225 i -4,9 per a FREMA 675 trimestral (diferència amb placebo de -1,8 i -1,7 dies/mes, respectivament).<sup>30</sup> L'ACA FOCUS va incloure un 40% dels pacients amb ME i un 60% amb MC. Els resultats de l'anàlisi preespecificada davant de placebo van ser similars en ME (-3,1 per a FREMA trimestral i mensual) i en MC (-3,2 i -3,8 per a FREMA trimestral i mensual, respectivament).<sup>32</sup>

Pel que fa a les variables secundàries rellevants hi va haver diferències a favor dels medicaments biològics en el percentatge de pacients amb resposta  $\geq 50\%$  (vegeu taula 9) i en la reducció dels dies amb medicació aguda (vegeu taula 10).

**Taula 9. Resultats dels pivots en percentatge de pacients amb resposta  $\geq 50\%$** <sup>24,30,64</sup>

Estudi	Grup	N	R50 (%)	Diferència absoluta vs. PBO (%)	OR (IC 95%)	p
<b>Migranya crònica</b>						
20120295	PBO	281	23,5			
	ERE 70	188	39,9	16,4	2,2 (1,5 a 3,3)	< 0,001
	ERE 140	187	41,2	17,7	2,3 (1,6 a 3,5)	< 0,001
HALO CM	PBO	371	18,1			
	FREMA 675/225/225	375	37,6	19,5	ND	< 0,0001
	FREMA 675/PBO/PBO	375	40,8	22,7	ND	< 0,0001
REGAIN	PBO	538	15,4			
	GALCA 120	273	27,6	12,2	2,1 (1,6 a 2,8)	< 0,001
	GALCA 240	274	27,5	12,1	2,1 (1,6 a 2,8)	< 0,001
<b>Migranya episòdica</b>						
STRIVE	PBO	289	26,6			
	ERE 70	296	43,3	16,7	2,1 (1,5 a 3,0)	< 0,001
	ERE 140	302	50	23,4	2,8 (2,0 a 4,0)	< 0,001
HALO EM	PBO	290	27,9			
	FREMA 225/225/225	287	47,7	19,8	ND	< 0,0001
	FREMA 675/PBO/PBO	288	44,4	16,5	ND	< 0,0001
EVOLVE-1	PBO	425	38,6			
	GALCA 120	210	62,3	23,7	2,6 (2,1 a 3,4)	< 0,001
	GALCA 240	208	60,9	22,3	2,5 (2,0 a 3,2)	< 0,001
EVOLVE-2	PBO	450	36,0			
	GALCA 120	226	59,3	23,5	2,6 (2,0 a 3,3)	< 0,001
	GALCA 240	220	56,5	20,5	2,3 (1,8 a 3,0)	< 0,001

**ERE:** erenumab; **FREMA:** fremanezumab, **GALCA:** galcanezumab; **IC:** interval de confiança; **ND:** no disponible; **OR:** raó d'odds; **PBO:** placebo; **R50:** pacients amb reducció  $\geq 50\%$  en els dies de migranya/mes o en els dies de cefalea d'intensitat moderada/mes per a HALO CM.

**Taula 10. Resultats dels pivots en la reducció de dies amb medicació aguda**<sup>24,30,64</sup>

Estudi	Variable	Grup	N	Diferència des del basal (IC 95%)	Diferència vs. PBO (IC 95%)	p
<b>Migranya crònica</b>						
20120295	DMA	PBO	281	-1,6 (-2,1 a -1,1)		
		ERE 70	188	-3,5 (-4,0 a -2,9)	-1,9 (-2,6 a -1,1)	< 0,001
		ERE 140	187	-4,1 (-4,7 a -3,6)	-2,6 (-3,3 a -1,8)	< 0,001
HALO CM	DMA	PBO	371	-1,9 (-2,5 a -1,3)		
		FREMA 675/225/225	375	-3,7 (-4,3 a -3,1)	-1,8 (-2,4 a -1,1)	< 0,0001
		FREMA 675/PBO/PBO	375	-4,2 (-4,8 a -3,6)	-2,3 (-3,0 a -1,7)	< 0,0001
REGAIN	DMA	PBO	538	-2,2 (ND)		
		GALCA 120	273	-4,7 (ND)	-2,5 (-3,3 a -1,8)	NS
		GALCA 240	274	-4,3 (ND)	-2,0 (-2,8 a -1,3)	< 0,001
<b>Migranya episòdica</b>						
STRIVE	DMA	PBO	289	-0,2 (-2,2 a -1,5)		
		ERE 70	296	-1,1 (-3,6 a -2,9)	-0,9 (-1,2 a -0,6)	< 0,001
		ERE 140	302	-1,6 (-4,0 a -3,3)	-1,4 (-1,7 a -1,1)	< 0,001
HALO EM	DMA	PBO	290	-1,6 (-2,0 a -1,2)		
		FREMA 225/225/225	287	-3,0 (-3,4 a -2,6)	-1,4 (-1,8 a -0,9)	< 0,0001
		FREMA 675/PBO/PBO	288	-2,9 (-3,3 a -2,5)	-1,3 (-1,8 a -0,8)	< 0,0001
EVOLVE-1	DMA	PBO	425	-2,2 (ND)		
		GALCA 120	210	-4,0 (ND)	-1,8 (-2,3 a -1,3)	< 0,001
		GALCA 240	208	-3,8 (ND)	-1,6 (-2,1 a -1,1)	< 0,001
EVOLVE-2	DMA	PBO	450	-1,9 (-2,2 a -1,5)		
		GALCA 120	226	-3,7 (-4,1 a -3,2)	-1,8 (-2,3 a -1,4)	< 0,001
		GALCA 240	220	-3,6 (-4,1 a -3,2)	-1,8 (-2,3 a -1,3)	< 0,001

**DMA:** dies amb medicació aguda/mes; **ERE:** erenumab; **FREMA:** fremanezumab, **GALCA:** galcanezumab; **IC:** interval de confiança; **ND:** no disponible; **NS:** no significatiu; **PBO:** placebo.

En l'estudi de suport ARISE, els pacients amb resposta  $\geq 50\%$  d'ERE 70 davant de placebo va ser 10,2% i la reducció en el nombre de dies amb medicació aguda va ser de 0,6 dies.<sup>26</sup> La reducció en el nombre de dies amb medicació aguda per a FREMA davant de placebo en l'ACA de pacients amb MEFA va ser similar als pivots (-1,8 dies).<sup>31</sup> Pel que fa a l'estudi LIBERTY en pacients que havien fracassat de 2-4 tractaments previs, el 30% dels pacients amb ERE 140 van tenir una resposta  $\geq 50\%$  respecte del 14% dels pacients amb placebo [OR 2,7 (IC 95%: 1,4 a 5,2);  $p = 0,002$ ].<sup>27</sup> En l'estudi FOCUS en pacients que havien fracassat a 2-4 classes de tractaments, el 34% dels pacients amb FREMA (trimestral o mensual) van tenir una resposta  $\geq 50\%$  respecte del 9% dels pacients amb placebo [OR 5,8 (3,6 a 9,5) i OR 5,8 (3,6 a 9,6), per a l'administració trimestral i mensual respectivament. En aquest mateix estudi FREMA trimestral i mensual van reduir davant de placebo en 2,8 i 3,1 dies/mes els dies amb tractament agut per a la migranya, respectivament.<sup>32</sup>

Pel que fa a l'anàlisi de subgrups, en general, per a tots tres medicaments no hi va haver una modificació rellevant de l'efecte segons el nivell basal de dies de migranya/mes.<sup>24,30,64</sup>

L'anàlisi dels resultats segons tractaments profilàctics previs no va ser homogènia per a tots els fàrmacs. Per a ERE i FREMA l'eficàcia en els pacients amb tractament previ amb topiramata va ser similar a la global dels ACA. No obstant això, el benefici no va ser tan aparent en els pacients que havien rebut prèviament tractament amb toxina botulínica.<sup>24,30</sup> En ME en els ACA d'ERE es va observar un efecte més gran en els pacients que havien fracassat  $\geq 1$  previ conduït per una disminució en la resposta a placebo. Per a GALCA (ME i MC) l'efecte en els pacients que havien fracassat als tractaments previs ( $\geq 1$  o  $\geq 2$ ) va ser estadísticament significatiu.<sup>24,64</sup>

Per a FREMA i GALCA en MC l'efecte va ser similar entre els pacients amb altres tractaments preventius concomitants i els que no portaven altres tractaments.<sup>30,64</sup> No es va avaluar en el cas d'ERE, atès que només entre el 3% i el 7% dels pacients van prendre altres tractaments preventius.

En els ACA d'ERE i GALCA en MC es va analitzar els resultats en el subgrup de pacients amb abús de medicació aguda per a la migranya en el basal. Els resultats van ser similars als generals dels ACA.<sup>24,64</sup>

Per a ERE la dosi de 140 mg va aconseguir una millora més gran que la dosi de 70 mg en els ACA pivot, però sense que es pugui establir una clara rellevància clínica.<sup>24</sup> Per a GALCA l'eficàcia de les dues dosis sembla comparable i no s'ha establert cap subgrup en què la dosi de 240 mg sigui preferent davant de la de 120 mg.<sup>64</sup> La dosi de FREMA 675/225/225 no es va comercialitzar a decisió del laboratori per reduir la possibilitat de confusió entre els diferents règims d'administració.<sup>30</sup>

El benefici es va observar a partir d'una setmana de tractament per a FREMA (MC<sup>65</sup> i MEFA<sup>66</sup>), ERE<sup>67</sup> i GALCA (ME<sup>68</sup>). En altres ACA no s'ha avaluat l'inici de l'efecte. Com a eficàcia a llarg

termini es disposa d'una extensió oberta d'un ACA fase II per a ERE 70<sup>24</sup>, de l'ACA 30051 per a FREMA<sup>30</sup> i de l'estudi obert CGAJ per a GALCA<sup>36</sup>. Per a tots els fàrmacs es va mantenir l'efecte a l'any de tractament.

La major part dels ACA van incloure variables de qualitat de vida entre les variables secundàries. Segons els diferents qüestionaris utilitzats es considera que els pacients tenien una afectació entre moderada i greu de la qualitat de vida a causa de la migranya. Els resultats es mostren a la taula 11.

**Taula 11. Resultats dels pivots en qualitat de vida**<sup>24,30,64</sup>

Estudi	Variable	Grup	N	Basal (punts)	Diferència des del basal (IC 95%)	Diferència vs. PBO (IC 95%)	p
<b>Migranya crònica</b>							
HALO CM	HIT-6	PBO	371	64,1	-4,5 (ND)		
		FREMA 675/225/225	375	64,3	-6,4 (ND)	-1,9 (ND)	< 0,0001
		FREMA 675/PBO/PBO	375	64,6	-6,8 (ND)	-2,4 (ND)	< 0,0001
REGAIN	MSQ funció restrictiva	PBO	538	38,4	16,8 (ND)		
		GALCA 120	273	39,3	21,8 (ND)	5,1 (2,1 a 8,0)	NS
		GALCA 240	274	38,9	23,1 (ND)	6,3 (3,0 a 9,6)	< 0,001
REGAIN	PGI-S	PBO	538	4,9	-0,6 (ND)		
		GALCA 120	273	4,8	-0,8 (ND)	-0,1 (-0,3 a 0,1)	0,181
		GALCA 240	274	4,9	-0,9 (ND)	-0,3 (-0,5 a -0,1)	0,006
<b>Migranya episòdica</b>							
STRIVE	MPFID-limitació física	PBO	289	12,2	-2,4 (-3,2 a -1,6)		
		ERE 70	296	12,0	-4,2 (-5,0 a -3,5)	-1,9 (-3,0 a -0,8)	< 0,001
		ERE 140	302	12,6	-4,8 (-5,6 a -4,0)	-2,4 (-3,5 a -1,4)	< 0,001
STRIVE	MPFID-activitats diàries	PBO	289	13,7	-3,3 (-4,6 a -2,5)		
		ERE 70	296	13,1	-5,5 (-6,2 a -4,8)	-2,2 (-3,3 a -1,2)	< 0,001
		ERE 140	302	14,0	-5,9 (-6,6 a -5,1)	-2,6 (-3,6 a -1,5)	< 0,001
HALO EM	MIDAS	PBO	290	37,3	-17,5 (-20,6 a -14,5)		
		FREMA 225/225/225	287	38,0	-24,6 (-27,7 a -21,5)	-7,0 (-10,5 a -3,5)	< 0,001
		FREMA 675/PBO/PBO	288	41,7	-23,0 (-26,1 a -19,8)	-5,4 (-8,9 a -1,9)	0,002
EVOLVE-1	MSQ funció restrictiva	PBO	425	52,9	24,7 (ND)		
		GALCA 120	210	51,4	32,4 (ND)	7,7 (5,2 a 10,3)	< 0,001
		GALCA 240	208	48,8	32,1 (ND)	7,4 (4,8 a 10,0)	< 0,001
EVOLVE-1	PGI-S	PBO	425	4,2	-1,3 (ND)		
		GALCA 120	210	4,4	-1,6 (ND)	-0,3 (-0,5 a -0,1)	0,002
		GALCA 240	208	4,5	-1,6 (ND)	-0,3 (-0,5 a -0,1)	0,008

EVOLVE-2	MSQ funció restrictiva	PBO	450	51,4	19,7 (17,9 a 21,5)		
		GALCA 120	226	52,5	28,5 (26,2 a 30,7)	8,8 (6,3 a 11,3)	< 0,001
		GALCA 240	220	51,7	27,0 (24,7 a 29,3)	7,4 (4,9 a 9,9)	< 0,001
EVOLVE-2	PGI-S	PBO	450	4,3	-0,9 (-1,1 a -0,8)		
		GALCA 120	226	4,1	-1,2 (-1,4 a -1,1)	-0,3 (-0,5 a -0,1)	0,002
		GALCA 240	220	4,2	-1,2 (-1,3 a -1,0)	-0,2 (-0,4 a -0,1)	0,012

**ERE:** erenumab; **FREMA:** fremanezumab, **GALCA:** galcanezumab; **HIT-6:** Six-item Headache Impact Test; **IC:** interval de confiança; **MIDAS:** Migraine Disability Assessment; **MPPID:** Migraine Physical Function Impact Diary; **MSQ:** Migraine-specific quality of life questionnaire; **ND:** no disponible; **NS:** no significatiu; **PBO:** placebo; **PGI-S:** Patient global impression of severity.

Pel que fa a l'estudi LIBERTY les reduccions en el MPPID d'ERE 140 van ser 3,5 i 3,9 punts davant de placebo, per a la limitació física i les activitats diàries, respectivament. No es disposa dels valors basals de la població.<sup>27</sup>

Es disposa de dades d'estudis oberts per a ERE (ME), FREMA (ME i MC) i GALCA (ME i MC) en què es manté l'efecte del tractament a més llarg termini (16, 19 i 12 mesos, respectivament).<sup>24,30,64</sup>

## 5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis

Una metanàlisi va incloure 6 ACA en MC (3.166 pacients) d'ERE, FREMA, GALCA i eptinezumab. El percentatge de pacients amb resposta  $\geq 50\%$  i  $\geq 75\%$  va ser superior a placebo [OR = 2,42 (IC 95% 2,04 a 2,87) i OR = 1,95 (IC 95% 1,30 a 2,91), respectivament].<sup>37</sup>

Una altra metanàlisi va avaluar la seguretat i tolerabilitat d'ERE, FREMA, GALCA i eptinezumab. Es van incloure 10 ACA en ME davant de placebo amb 5.817 pacients. No hi va haver diferències entre els tractaments actius i placebo pel que fa a la discontinuació per esdeveniments adversos (EA), la freqüència de qualsevol EA i la incidència d'EA greus. Els únics EA comunicat als ACA que es van produir més freqüentment amb els biològics que amb placebo van ser el dolor en el lloc d'injecció [RR: 1,32 (IC 95% 1,02 a 1,71)] i eritema en el lloc d'injecció [RR: 1,55 (IC 95% 1,17 a 2,05)].<sup>38</sup>

## 6. Avaluació de la seguretat

### 6.1. Esdeveniments adversos

La seguretat d'ERE ha estat avaluada en l'EPAR en els 2.537 pacients que van rebre almenys una dosi del medicament en el desenvolupament clínic. El nombre de pacients en les mateixes condicions va ser de 2.768 per a FREMA i de 3.156 per a GALCA.<sup>24,30,64</sup> El nombre de pacients exposats  $\geq 12$  mesos a les dosis autoritzades van ser >1.300, >1.400 i 279 per ERE, FREMA i GALCA<sup>6-8</sup>, respectivament. A la taula 12 es mostren les reaccions adverses (RA) descrites a fitxa tècnica com a molt freqüents i com a freqüents.

**Taula 12. Reaccions adverses molt freqüents ( $\geq 1/10$ ) i freqüents ( $1/100$  a  $< 1/10$ )<sup>6-8</sup>**

	<b>Erenumab</b>	<b>Fremanezumab</b>	<b>Galcanezumab</b>
<b>RA molt freqüents</b>		Dolor en el lloc d'injecció, induració en el lloc d'injecció, eritema en el lloc d'injecció	Dolor en el lloc d'injecció, reaccions en el lloc d'injecció
<b>RA freqüents</b>	Restrenyiment, prurit, espasmes musculars i reaccions en el lloc d'injecció	Prurit	Vertigen, restrenyiment, prurit

RA: reaccions adverses.

### Esdeveniments adversos més freqüents

#### Erenumab

El 47,4% dels pacients que van rebre ERE en els ACA de 12 setmanes de durada van comunicar almenys un EA comparat amb el 49,0% dels pacients amb placebo. La freqüència va ser un 56,7% i 63,6% per a ERE i placebo, respectivament, en els ACA de 24 setmanes. Tenint en consideració les extensions obertes el 71,7% dels pacients amb ERE van comunicar un EA. La freqüència d'EA va ser similar per a ambdues dosis.<sup>24</sup> En una anàlisi intermèdia (3 anys) d'un estudi obert d'ERE en ME amb 383 pacients els EA més habituals van ser: infecció viral del tracte respiratori superior, sinusitis, grip i mal d'esquena i es van produir amb una incidència similar a la dels pivots.<sup>69</sup>

#### Fremanezumab

El 65% dels pacients que van rebre FREMA en els ACA amb cegament doble van comunicar almenys un EA comparat amb el 59% dels pacients amb placebo. Considerant els estudis oberts, el 75% dels pacients que van rebre FREMA van comunicar un EA.<sup>7</sup>

#### Galcanezumab

El 62,5% dels pacients que van rebre GALCA 120 mg i el 64,7% dels que van rebre GALCA 240 mg en els estudis pivot van comunicar almenys un EA comparat amb el 57% dels que van rebre placebo. En l'estudi a llarg termini el 82,2% dels pacients amb GALCA 120 i el 85,5% amb GALCA 240 van tenir almenys un EA.<sup>36,64</sup>

### Esdeveniments adversos greus

Es va comunicar un 1,3% d'EA greus en els ACA d'ERE de 12 setmanes i un 2,2% en els de 24 setmanes comparat amb l'1,5% i 2,2% en el grup de placebo, respectivament. Un 1,2% dels pacients que van rebre FREMA i l'1,6% dels pacients amb placebo van comunicar un EA greu. En els ACA de GALCA l'1,7% amb GALCA 120, l'1,5% amb GALCA 240 i el 0,96% de placebo van comunicar un EA greu.<sup>24,30,64</sup>

## Morts

No es van comunicar morts relacionades amb cap dels principis actius avaluats.<sup>24,30,64</sup>

## Discontinuations per esdeveniments adversos

Les discontinuacions per EA va ser de l'1,8% per a ERE a 12 setmanes i del 2,7% a 24 setmanes comparat amb l'1,0% i 2,5% de placebo, respectivament. Les discontinuacions per EA van ser un 2% tant per a FREMA com per a placebo. L'1,8% dels pacients amb GALCA 120 va discontinuar per un EA, el 3,0% amb GALCA 240 i l'1,6% dels pacients amb placebo.<sup>24,30,64</sup>

A llarg termini (3 anys) en un estudi obert d'ERE en ME el 38,7% (148/383) dels pacients van discontinuar el tractament: 19,8% per petició del pacient, 4,4% per EA i 3,1% per manca d'eficàcia.<sup>69</sup>

## Altres esdeveniments adversos d'interès

### Modificacions de la pressió arterial:

Es van observar increments de la pressió arterial en els pacients amb hipertensió mal controlats que van rebre tractament actiu, sobretot amb les dosis més elevades. A llarg termini (3 anys) en un estudi obert d'ERE en ME no es van trobar diferències rellevants en els valors mitjans de pressió arterial sistòlica (PAS) o diastòlica (PAD), tot i que un 10,4% dels pacients van tenir un increment  $\geq 20$  mmHg en la PAS i un 21,7% un increment  $\geq 10$  mmHg en la PAD respecte al basal de l'estudi. Les dades són difícils d'interpretar a causa de les diferents durades dels estudis, els desequilibris en el nombre de pacients entre els grups de dosis i que els pacients amb hipertensió greu no controlada van ser exclosos dels ACA.<sup>24,30,64</sup>

### Malaltia cardiovascular, cerebrovascular i arterial perifèrica:

Atès el mecanisme d'acció, el tractament amb anticossos anti-*CGRP* podria agreujar els esdeveniments isquèmics, com són l'ictus, l'accident isquèmic transitori i l'infart de miocardi.

En els estudis d'ERE a 12 i 24 setmanes la incidència d'esdeveniments CV va ser petita i similar entre el tractament actiu i placebo. Les palpitations van ser l'EA comunicat més freqüentment. Es va comunicar un cas d'isquèmia miocardiàca d'esforç que podria relacionar-se possiblement amb ERE. Per a FREMA, la incidència d'EA CV va ser infreqüent i similar entre els grups amb tractament actiu i amb placebo. Per a GALCA, les dades disponibles no van identificar diferències significatives en la incidència d'EA o en les discontinuacions per EA CV en pacients amb antecedents d'hipertensió, hipercolesterolèmia, hiperlipèmia i diabetis *mellitus* tipus 2 i en pacients de 60 a 65 anys. No obstant això, els pacients amb malaltia CV significativa van ser exclosos en tots els estudis. A més els pacients amb hipertensió greu o no controlada i els pacients amb IMC  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> es van excloure en alguns estudis.<sup>24,30,64</sup>



#### Immunogenicitat:

La freqüència d'aparició d'anticossos anti-fàrmac en els ACA de durada curta va ser 6,3% per a ERE 70, 2,6% per a ERE 140, 0,4% per a FREMA i 4,8% per a GALCA. El desenvolupament d'anticossos no es va associar a problemes de seguretat o de reducció de l'eficàcia, tot i que la proporció de pacients va ser baixa i és difícil extreure conclusions.<sup>24,30,64</sup>

## **6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions**

*Es recomana consultar la fitxa tècnica<sup>6-8</sup> per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquests fàrmacs.*

#### **Contraindicacions:**

- Hipersensibilitat al principi actiu o a qualsevol dels excipients.

#### **Precaucions:**

- No es disposa de dades de seguretat en pacients amb malalties CV greus.
- S'ha d'anotar el lot administrat per tal de millorar la traçabilitat dels medicaments biològics.
- El caputxó extraïble de la xeringa / ploma precarregada d'ERE conté làtex de cautxú natural sec, que pot causar reaccions al·lèrgiques en individus sensibles al làtex.
- S'han notificat reaccions d'hipersensibilitat amb FREMA en menys de l'1% dels pacients dels ACA. Si es produeix una reacció d'hipersensibilitat, s'ha de considerar la interrupció de l'administració de FREMA i iniciar el tractament apropiat.
- Si es produeix una reacció d'hipersensibilitat greu, s'ha d'interrompre immediatament l'administració de GALCA i iniciar tractament apropiat.
- FREMA i GALCA contenen menys d'1 mmol de sodi (23 mg) per dosi de 225 mg i 120 mg, respectivament; això és, essencialment, "exempt de sodi".

#### **Interaccions:**

- No s'esperen interaccions farmacocinètiques amb altres fàrmacs ateses les vies metabòliques dels anticossos monoclonals. En estudis amb voluntaris sans en ERE, no es va observar cap interacció amb anticonceptius orals (etinilestradiol / norgestimat) ni amb sumatriptan. L'ús concomitant de tractaments aguts (analgèsics, derivats ergotamínics i triptans) i preventius de la migranya durant els ACA no va afectar la farmacocinètica de FREMA.

### 6.3. Pla de gestió de riscos

A la taula 10 es descriuen els riscos potencials i els casos en els quals falta informació segons el pla de gestió de riscos dels tres fàrmacs. No es va incloure cap risc identificat.

Taula 13. Riscos potencials i situacions en les quals manca informació<sup>24,30,64</sup>

	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab
Riscos potencials	Efectes CV en pacients amb IM, ACV, AIT, angina inestable i hipertensió no controlada.	Reccions d'hipersensibilitat greus. Efectes CV no favorables en pacients amb IM, ACV, AIT, angina inestable i hipertensió.	Reccions d'hipersensibilitat greus. Efectes CV greus en pacients amb risc alt d'esdeveniments CV i cerebrovasculars. Hipertensió en l'embaràs i preeclàmpsia.
Falta informació	Ús en dones embarassades (incloses aquelles amb risc de preeclàmpsia). Seguretat a llarg termini.	Ús en dones embarassades (incloses aquelles amb risc de preeclàmpsia). Seguretat a llarg termini.	Ús en l'embaràs. Seguretat a llarg termini, incloent-hi malignitats.

**ACV:** accident cerebrovascular; **CV:** cardiovascular; **IM:** infart de miocardi; **AIT:** accident isquèmic transitori.

A més, com a part del pla de gestió de riscos es duran a terme els estudis següents:

#### Erenumab

- Estudi d'utilització de medicaments amb els registres nòrdics per avaluar les característiques dels pacients i els patrons d'ús de medicaments en pacients amb migranya tractats amb fàrmacs preventius.
- Un ACA d'eficàcia i seguretat d'ERE en prevenció de la migranya que inclou una extensió de 5 anys per a la recollida de dades de seguretat a llarg termini (resultats a finals de 2020).

#### Fremanezumab

- Estudi observacional a llarg termini per avaluar la seguretat, inclosa la seguretat CV, en pràctica clínica habitual.
- Un estudi post-autorització de seguretat per a l'avaluació dels resultats en l'embaràs.
- Anàlisi final de l'estudi 30051 per avaluar la seguretat a llarg termini (setembre 2019).

#### Galcanezumab

- Estudi de cohorts de l'exposició a GALCA durant l'embaràs (resultats finals 2024).
- Estudi d'utilització de GALCA a Europa i EUA per avaluar la seguretat a llarg termini en condicions de pràctica clínica (resultats finals 2026).

## 7. Validesa interna i aplicabilitat

Els assaigs pivots es considera que tenen un disseny adequat amb un risc baix de biaix. Van ser estudis fase III, multicèntrics i aleatoritzats i amb una adequada ocultació de la seqüència d'aleatorització. L'anàlisi estadística es considera correcta. Els abandonaments en els ACA a curt termini van ser petits (<10% en gairebé tots els grups). Només en els ACA de FREMA en ME els abandonaments es van situar entre el 17%-19%. S'ha de destacar que en els ACA de GALCA va haver-hi entre un 17,5% i un 21% dels pacients dels pivots amb violacions importants del protocol. Es va realitzar una anàlisi per protocol amb exclusió d'aquests pacients i els resultats van ser similars a l'anàlisi per ITTm.<sup>64</sup>

Les variables avaluades en els ACA són les recomanades per l'EMA i l'IHS (de l'anglès *International Headache Society*) i es consideren clínicament rellevants. La durada dels ACA també és la recomanada per l'EMA i l'IHS.<sup>70,71</sup>

Tots els ACA van ser controlats amb placebo i no es disposa d'estudis *head-to-head* entre els medicaments avaluats ni d'estudis controlats amb un tractament actiu amb la mateixa indicació. No obstant això, hi ha dos estudis en desenvolupament d'ERE davant de comparador actiu en pacients amb ME. La variable principal d'un d'ells és la diferència en discontinuacions per EA davant de topiramát i de l'altre, la proporció de pacients que completen el tractament i aconseguen una reducció  $\geq 50\%$  en els dies de migranya/mes davant de tractaments preventius orals (disseny obert) en pacients que han fracassat a 1-2 tractaments preventius.<sup>72,73</sup>

Els grups de tractament dels ACA van estar equilibrats i les característiques basals dels pacients inclosos en els ACA són les típiques de la població amb migranya amb una intensitat de la malaltia de moderada a greu, amb 16,2-19,5 dies de migranya/mes en els ACA en MC i de 8,1-9,2 en els de ME. No obstant això, no és representativa de la població refractària a múltiples tractaments preventius, atès que van ser exclosos dels ACA ni de la població amb migranya, ja que s'han exclòs els pacients amb antecedents CV importants i els pacients amb migranya tenen un risc més gran de tenir un esdeveniment CV.<sup>74,75</sup> Així mateix, no es van estandarditzar les mesures no farmacològiques que cal seguir pels pacients amb migranya.

Els medicaments biològics avaluats van aconseguir reduccions d'1,7 a 2,5 dies de migranya/mes, 1,8 a 2,6 dies de medicació aguda/mes, i 12,1% a 22,7% de pacients amb reduccions  $\geq 50\%$  dels dies de migranya davant de placebo en els ACA pivots en MC. Els resultats en els ACA en ME van obtenir en general, valors numèrics inferiors amb reduccions d'1,3 a 2,0 dies de migranya/mes, 0,9 a 1,8 dies de medicació aguda/mes, però 16,5%-23,7% de pacients amb resposta  $\geq 50\%$ . Aquests resultats es van considerar per l'EMA en línia amb els d'altres medicaments autoritzats per a la migranya (reduccions davant de placebo de 2 dies/mes amb la toxina botulínica en MC i 1,8 dies amb el topiramát en ME), tot i que són comparacions indirectes i s'ha de tenir en compte les seves limitacions. També s'ha de tenir en compte que la definició de medicació aguda va ser diferent segons l'ACA i pot haver-hi influït en els resultats.

El fet que la major part dels ACA excloguessin els pacients que no havien tingut resposta a 2-4 tractaments preventius previs es considera una limitació. Així mateix, l'evidència disponible no permet establir una seqüència de tractaments per al tractament preventiu de la migranya. Per altra banda en els estudis en pacients amb fracàs a tractaments previs (LIBERTY i FOCUS) es va observar una menor resposta en el grup placebo comparat amb els pivots. Actualment hi ha en desenvolupament un ACA en pacients amb MC i ME no responsius a 2-4 classes de tractaments previs per a GALCA.<sup>77</sup>

Els resultats de qualitat de vida van ser variables secundàries en la major part dels estudis. Es van utilitzar diferents qüestionaris per a cada fàrmac, la qual cosa dificulta la comparació del benefici obtingut amb cadascun d'ells. Els instruments utilitzats són específics i validats. Les escales HIT-6, MIDAS i MSQ v2.1 són els recomanats per la IHS. En tots els casos les diferències obtingudes van ser estadísticament superiors a placebo. Les diferències van arribar a les MCID entre grups: FREMA en MC > 1,5 punts en HIT-6, FREMA en ME > 5 punts en MIDAS i GALCA en MC i ME > 3,2 punts en MSQ v2.1 (domini de funció restrictiva [FR]). En l'ACA de GALCA en MC els resultats no van ser estadísticament significatius després de l'ajust per multiplicitat. ERE va avaluar la qualitat de vida amb un qüestionari (MPFID) desenvolupat pel mateix laboratori pel qual no s'ha establert tan clarament l'MCID. No obstant això, la diferència observada d'uns dos punts davant de placebo en els dos dominis, segons l'EPAR podria considerar-se clínicament rellevant. En els ACA de GALCA també es va mesurar l'efecte en el PGI-S. Aquest instrument no és específic i tampoc no s'ha establert quina és la diferència rellevant en aquesta escala.<sup>24,30,48,64</sup>

Pel que fa a la seguretat, la proporció de pacients que van discontinuar per EA va ser petita i similar a placebo. Igualment, la incidència d'EA i d'EA greus no va ser diferent de placebo i els EA més freqüents van estar relacionats amb l'administració. Es desconeix la seguretat a llarg termini, atès que només es disposen de dades limitades fins a 1-3 anys provinents d'algunes de les extensions obertes. Altres estudis a més llarg termini estan en desenvolupament. Així mateix, es desconeix la seguretat en pacients amb malalties cardiovasculars greus i els pacients d'edat >65-70 anys, fet que pot constituir un biaix en les dades de seguretat.

Per últim, s'ha de considerar que ERE disposa de dues dosis comercialitzades, sense que s'hagi establert una superioritat clínicament rellevant de la dosi de 140 mg davant de la de 70 mg i la fitxa tècnica no especifica quins pacients són candidats a la dosi de 140 mg.

## 8. Àrea econòmica

### 8.1. Cost incremental

A la taula 14, es presenten els costos del tractament amb erenumab, fremanezumab i galcanezumab davant del cost dels comparadors. El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs, sense tenir en compte l'aprofitament de vials o els costos d'administració.

**Taula 14. Cost dels medicaments biològics per al tractament preventiu de la migranya i dels seus comparadors**

	<b>ERENUMAB</b>	<b>FREMANEZUMAB</b>	<b>GALCANEZUMAB</b>	<b>PROPRANOLOL</b>	<b>TOPIRAMAT</b>	<b>AMITRIPTILINA</b>	<b>TOXINA BOTULÍNICA TIPUS A</b>
<b>Presentació</b>	Aimovig® 70 mg i 140 mg ploma precarregada	Ajovy® 225 mg xeringa precarregada	Emgality® 120 mg ploma i xeringa precarregada	Propranolol EFG 40 mg, 50 comprimits recoberts amb pel·lícula	Topiramát EFG 50 mg, 60 comprimits recoberts amb pel·lícula	Tryptizol® 25 mg comprimits recoberts amb pel·lícula	Botox® 100 unitats
<b>Preu envàs†</b>	428,09	479,08	617,60	1,98	18,36	2,23	165,49
<b>Posologia*</b>	70-140 mg/mes	225 mg/mes 675 mg/3 mesos	120-240 mg/mes**	40 mg/12 h	50 mg/12 h	25 mg/dia	155-195 unitats/3 mesos
<b>Cost dia/administració</b>	428,09 €	479,08 €	617,60 € (dosi càrrega: 1.235,21 €)	0,08 €	0,62 €	0,04 €	330,97 €
<b>Cost tractament anual</b>	5.137,08 €	5.748,91 €	8.028,85 €	29,20 €	226,30 €	14,60 €	1.323,88 €
<b>Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)‡</b>	<b>REF</b>	-611,83 € <b>(-12%)</b>	-2.891,77 € <b>(-36%)</b>	+5.107,88 € <b>(+17.493%)</b>	+4.910,78 € <b>(+2.170%)</b>	+5.122,48 € <b>(+35.085%)</b>	+3.813,20 € <b>(+288%)</b>
	+611,83 € <b>(+12%)</b>	<b>REF</b>	-2.279,94 € <b>(-28%)</b>	+5.719,71 € <b>(+19.588%)</b>	+5.522,61 € <b>(+2.440%)</b>	+5.734,31 € <b>(+39.276%)</b>	+4.425,03 € <b>(+334%)</b>
	+2.891,77 € <b>(+56%)</b>	+2.279,94 € <b>(+28%)</b>	<b>REF</b>	+7.999,65 € <b>(+27.396%)</b>	+7.802,55 € <b>(+3.448%)</b>	+8.014,25 € <b>(+54.892%)</b>	+6.704,97 € <b>(+506%)</b>

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), novembre 2019 (PVL notificat + IVA4%) – RD8/2010 (fàrmacs de dispensació o ús hospitalari) o PVP+IVA4%-RD 8/2010 (fàrmacs de recepta) . \*Posologia recomanada segons les Guies mèdiques de la Societat Catalana de Neurologia. Protocol de diagnòstic i tractament de la cefalea. 2019.<sup>15</sup>

\*\*Dosi càrrega: 240 mg i posteriorment 120 mg/mensual.

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

## 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

La població candidata a rebre tractament amb els anticossos monoclonals per a la profilaxi de la migranya es mostren a la taula 15.

**Taula 15. Estimació de la població diana**

<b>Població 18-65 anys a Catalunya<sup>78</sup></b>		4.856.613 pacients
<b>Prevalença de la migranya entre 18-65 anys<sup>2</sup></b>	12,6%	611.934 pacients
<b>Pacients atesos en atenció especialitzada<sup>79</sup></b>	32,5%	198.870 pacients
<b>Pacients amb migranya episòdica<sup>80</sup></b>	91,2%	181.377 pacients
<b>Pacients amb migranya episòdica amb <math>\geq 8</math> dies de migranya/mes<sup>81</sup></b>	19,9%	36.094 pacients
<b>Pacients amb migranya crònica<sup>80</sup></b>	8,8%	17.501 pacients
<b>Total pacients amb migranya episòdica amb <math>\geq 8</math> dies de migranya/mes i pacients amb migranya crònica</b>		53.595 pacients
<b>Pacients que fracassen a <math>\geq 3</math> tractaments preventius<sup>82</sup></b>	34,7%	<b>18.598 pacients</b>

### Impacte pressupostari

Per al càlcul de l'impacte pressupostari s'han tingut en compte les consideracions següents:

- S'ha realitzat un impacte pressupostari per als tres fàrmacs com a grup.
- Només es consideren els costos farmacològics.
- Atès que la indicació finançada quan s'han exhaurit altres alternatives terapèutiques, els costos farmacològics de l'escenari actuals són nuls.
- S'assumeix una taxa d'introducció al mercat del 20% de la població diana per al primer any estimada un 35% per al segon any i un 50% per al tercer any.
- S'assumeix que els pacients comencen el tractament simultàniament en cada any.
- D'acord a l'avaluació econòmica de l'ICER (*Institute for Clinical and Economic Review*) sobre els inhibidors del CGRP en el tractament preventiu de la ME i la MC<sup>83</sup> i, ja que existeix incertesa pel que fa a la durada dels tractaments a la pràctica real s'assumeix que els pacients romanen durant 2 anys en tractament.
- No s'ha considerat el cost addicional de la dosi de càrrega de GALCA.

A la taula 16 es mostra l'impacte pressupostari teòric calculat.

**Taula 16. Estimació de l'impacte pressupostari**

Any	Nombre de pacients candidats a anticòs anti via CGRP	Impacte pressupostari teòric	Impacte sobre pressupost total de medicaments MHDA
1	3.720	+ 8.587.812 €	+ 0,82%
2	6.509	+ 15.028.672 €	+ 1,44%
3	5.579	+ 12.881.719 €	+ 1,24%

**CGRP:** pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina; **MHDA:** medicació hospitalària de dispensació ambulatoria.

## Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

### Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

#### Protocol de diagnòstic i tractament de la cefalea. Guies mèdiques de la Societat Catalana de Neurologia. 2019.<sup>15</sup>

- La profilaxi antimigranyosa es considera efectiva si redueix la freqüència de crisis  $\geq 50\%$  en 3 mesos.
- S'ha d'advertir al pacient que l'inici de l'efecte es demora unes setmanes, i és recomanable mantenir-lo com a mínim 3 mesos. L'augment de dosi ha de ser progressiu. Es recomana intentar la retirada progressiva del tractament després de 9-12 mesos.
- Els fàrmacs més recomanables són betablocadors, topiramà, flunarizina, valproat i amitriptilina. En MC l'oral que té més evidència és el topiramà.
- Es recomana iniciar tractament amb toxina botulínica tipus A en pacients MC i intolerància, contraindicació o falta de resposta a almenys 2 fàrmacs preventius utilitzats a les dosis mínimes recomanades durant 3 mesos.
- Els bloqueigs anestèsics cranials, fonamentalment dels nervis occipitals poden ser considerats en el maneig de pacients refractaris.

#### Guia oficial de pràctica clínica de cefalees. Sociedad Española de Neurologia. 2015.<sup>4</sup>

- L'objectiu del tractament preventiu és la reducció a la meitat la freqüència de les crisis.
- En general ha de mantenir-se un mínim de 3 mesos i un màxim de 9-12 mesos.
- En ME considera com a primera opció de tractament els betablocadors o el topiramà segons el perfil d'EA i comorbiditats dels pacients. La següent opció seria la flunarizina.
- Línies posteriors recomanen lisinopril, candesartan i l'àcid valproic en ME.
- En MC es recomana tractament preventiu amb topiramà com a primera línia i en cas d'eficàcia insuficient o intolerància es recomana propranolol o flunarizina. Després del fracàs a dos tractaments es recomana el tractament amb toxina botulínica.
- Altra opció en MC pot ser el bloqueig del nervi occipital amb bupivacaïna.

#### Headaches in over 12s: diagnosis and management (CG150). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2012 (actualitzat 2015).<sup>17</sup>

- S'han de discutir amb el pacient els beneficis i riscos del tractament profilàctic de la migranya, tenint en compte les preferències personals, les comorbiditats, els riscos d'EA i l'impacte de la cefalea on la seva qualitat de vida.
- S'ha d'oferir topiramà o propranolol segons les característiques dels pacients. En el cas de tractament amb topiramà s'ha d'assegurar una contracepció apropiada en les dones en edat fèrtil.
- Si tant el topiramà com el propranolol són inadequats o ineficaços, es pot considerar fins a 10 sessions d'acupuntura durant 5-8 setmanes.
- Es pot considerar el tractament amb amitriptilina segons les característiques dels pacients.
- No s'ha d'oferir gabapentina com a tractament profilàctic de la migranya.
- S'ha de revisar la necessitat de tractament profilàctic al 6 mesos després d'iniciar-lo.

- S'ha d'informar els pacients que la riboflavina (400 mg/dia) pot ser efectiva per reduir la freqüència i la intensitat de la migranya en algunes persones.

#### **Pharmacological management of migraine (SIGN 155). Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).2018.<sup>16</sup>**

- Es recomana propranolol (80 – 160 mg/dia) com a primera línia de tractament per a la profilaxi de l'MC o l'ME.
- Es recomana topiramát (50 – 100 mg/dia) com a tractament profilàctic de l'MC o l'ME.
- S'ha de considerar amitriptilina (25 - 100 mg/nit) o flunarizina (10 mg/dia) com a tractament profilàctic de l'MC o l'ME.
- Pot considerar-se candesartan (16 mg/dia) i àcid valproic (400 – 1.500 mg/dia) com a tractament profilàctic de l'MC o l'ME. Indicació no autoritzada. Abans de començar tractament amb àcid valproic s'ha d'informar a les dones dels riscos de prendre àcid valproic durant l'embaràs.
- Es recomana tractament amb toxina botulínica tipus A per al tractament de l'MC quan s'ha descartat la migranya per abús de medicació i els pacients han estat tractats apropiadament amb  $\geq 3$  tractaments profilàctics de la migranya.
- No s'ha de considerar gabapentina com a tractament profilàctic de l'MC o l'ME.

#### **Guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. European Headache Federation. 2019.<sup>84</sup>**

- Es recomana el tractament amb ERE, FREMA o GALCA en pacients amb ME o MC que han fracassat a  $\geq 2$  tractaments preventius o que no poden utilitzar-los per comorbiditats, EA o baixa adherència.
- En pacients amb ME se suggereix discontinuar el tractament preventiu oral abans d'iniciar ERE, FREMA o GALCA. Es recomana continuar-lo en pacients amb MC (o antecedents) i intentar discontinuar-lo més endavant. No es recomana el tractament concomitant amb toxina botulínica.
- S'ha de considerar discontinuar ERE, FREMA o GALCA després del 6-12 mesos.
- Es recomana evitar els tractaments antivía CGRP en dones embarassades o que donen lactància, amb abús d'alcohol o drogues, malalties CV o cerebrovasculars i malalties mentals greus.

#### **Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. American Headache Society. 2019.<sup>85</sup>**

- Es recomanen els tractaments preventius amb evidència: antiepilèptics (divalproex sodi, valproat sòdic, topiramát) i betablocadors (metoprolol, propranolol, timolol).
- Els tractaments preventius orals s'han d'utilitzar almenys 8 setmanes.
- S'indica el tractament amb els anticossos monoclonals en els pacients amb dues proves terapèutiques no satisfactòries amb dos fàrmacs orals (i MIDAS  $> 11$  o HIT-6  $> 50$  punts si 4-7 dies de migranya/mes), a més de prova terapèutica amb toxina botulínica en el cas de MC. Es considera que s'ha de continuar en pacients amb reduccions  $\geq 50\%$  de la freqüència de les crisis o reduccions  $\geq 5$  punts en qualsevol dels qüestionaris HIT-6,



MPFID o MIDAS (si puntuació 11-20 punts basal) o reducció  $\geq$  30% en MIDAS (si puntuació  $>$ 20 punts).

### Informe de posicionament terapèutic

Es disposa d'informe de posicionament terapèutic per a tots tres fàrmacs.<sup>86-88</sup> Es considera que el benefici aportat pels fàrmacs (reducció d'almenys un 50% els dies de migranya/mes) es produeix en un de cada 4-6 pacients per a ERE i FREMA en ME, un de cada 4-5 per a GALCA en ME, 1 de cada 6 per a ERE i FREMA en MC i un de cada 8 per a GALCA en MC. En general són fàrmacs ben tolerats però manquen dades a llarg termini i en pacients amb malalties CV greus, la qual cosa s'ha de tenir en compte abans de plantejar el tractament amb aquests fàrmacs. Així mateix, no es disposa d'estudis comparatius amb altres fàrmacs utilitzats per a la profilaxi de la migranya.

ERE, FREMA i GALGA podrien considerar-se en pacients en els quals no hi hagi millora o que presentin intolerància a les altres opcions per a la profilaxi de la migranya. Pel que fa a ERE la dosi d'inici habitual és 70 mg i es reserva la dosi de 140 mg per a pacients que no presentin resposta amb la dosi d'inici. En aquest escenari són alternatives i l'elecció haurà de tenir en compte criteris d'eficiència.

### Avaluacions per altres organismes

Taula 17. Recomanacions d'altres organismes sobre erenumab en el tractament preventiu de la migranya

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	20.05.2019: No avaluat en el moment d'elaboració de l'informe.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	08.04.2019 <sup>89</sup> : s'accepta l'ús restringit d'ERE en pacients amb MC que no hagin respost $\geq$ 3 tractaments preventius. Els pacients s'han de tractar mitjançant un esquema d'accés. Es va presentar una anàlisi de cost-utilitat comparant ERE amb el millor tractament disponible en pacients que amb $\geq$ 4 dies de migranya/mes i per als quals $\geq$ 3 tractaments profilàctics previs han fracassat. Es va seleccionar una perspectiva assistencial i un horitzó temporal de 10 anys. Es va calcular una ràtio cost-efectivitat incremental de £13.345-£18.883 per any de vida ajustat per qualitat per a MC i £35.810-£40.667 per a ME. Es va acceptar el cas econòmic presentat per a l'MC.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	20.05.2019: No avaluat en el moment d'elaboració de l'informe.

<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	França	<p>27.02.2019<sup>90</sup>: es recomana la inclusió d'ERE dins de la llista de medicaments reemborsables (30%) només en pacients amb migranya greu amb <math>\geq 8</math> dies de migranya/mes, que han fracassat a <math>\geq 2</math> tractaments preventius previs i no tenen afectació CV (benefici moderat). Es considera que el benefici és insuficient i no es reemborsarà per a la resta de pacients dins de la indicació autoritzada.</p> <p>La prescripció està reservada exclusivament als especialistes en neurologia amb experiència en el diagnòstic i el tractament de la migranya.</p>
--	--------	---

**CV:** cardiovascular; **ERE:** erenumab; **MC:** migranya crònica; **ME:** migranya episòdica.

Fremanezumab i galcanezumab no han estat avaluats per aquests organismes.

## Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 18. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari†

Medicament	Dosi recomanada	Reaccions adverses freqüents	Reaccions adverses rares
<b>Propranolol</b>	40 mg/12 h	Fatiga, hipotensió ortostàtica, impotència, insomni, mareig, fredor distal	Depressió, bradicàrdia, insuficiència cardíaca, broncoconstricció
<b>Metoprolol</b>	25-50/12 h 100/24 h (alliberació perllongada)	Fatiga, hipotensió ortostàtica, impotència, insomni, mareig, fredor distal	Depressió, bradicàrdia, insuficiència cardíaca, broncoconstricció
<b>Topiramát</b>	50 mg/12 h	Parestèsia distal, alteració cognitiva, trastorns intestinals, pèrdua de pes	Glaucoma, miopia aguda, litiasi renal, depressió
<b>Flunarizina</b>	5 mg/24 h	Augment de pes, depressió, somnolència	Parkinsonisme, galactorrea
<b>Amitriptilina</b>	25 mg/24 h	Somnolència, restrenyiment, augment de pes, sequedat pell/mucoses, palpitations	Símptomes cognitius, retenció urinària, glaucoma
<b>Toxina botulínica tipus A</b>	155-195 unitats / 3 mesos	Ptosi, cervicàlgia	Diplopia, disfàgia

†Adaptat de Guies mèdiques de la Societat Catalana de Neurologia. Protocol de diagnòstic i tractament de la cefalea. 2019.<sup>15</sup>

Taula 19. Eficàcia dels comparadors en migranya crònica i migranya episòdica<sup>19,91</sup>

Medicament	Reducció en el nombre dies de cefalees/mes Diferència mitjana (IC 95%)
<b>Propranolol*</b>	-1,3 (-2,0 a -0,6)
<b>Metoprolol*</b>	-0,9 (-1,4 a -0,5)
<b>Topiramát*</b>	-1,1 (-1,9 a -0,7)
<b>Flunarizina*</b>	-1,1 (-1,6 a -0,7)
<b>Amitriptilina*†</b>	-1,2 (-1,7 a -0,8)
<b>Toxina botulínica tipus A**</b>	-2,0 (-2,8 a -1,1)

\*Resultats en migranya episòdica. \*\*Resultats en migranya crònica. † Diferència mitjana estandarditzada del nombre de dies de cefalees/mes i l'índex de cefalea.

## Bibliografia

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. Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, Lopez-Gil A, Fernández C, et al. One-year prevalence of migraine in Spain: A nationwide population-based survey. *Cephalalgia*. 2011;31(4):463-70.
3. Dodick DW. Migraine. *Lancet*. 2018;391(10127):1315-30.
4. Sociedad Española de Neurología (SEN). Guías diagnósticas y terapéuticas de la SEN. 2015. 3. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. [Internet]. 2015 [citad 30 abril 2019]. Disponible a: [http://cefaleas.sen.es/pdf/GUIA\\_NEURO\\_2015.pdf](http://cefaleas.sen.es/pdf/GUIA_NEURO_2015.pdf)
5. 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 J Head Face Pain*. 2008;48(8):1157-68.
6. Fitxa tècnica d'Aimovig® (erenumab). Novartis Europharm Limited. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citad 31 maig 2019]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181293001/FT\\_1181293001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181293001/FT_1181293001.pdf)
7. Fitxa tècnica d'Ajovy® (fremanezumab). Teva GmbH. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2019 [citad 3 maig 2019]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_es.pdf)
8. Fitxa tècnica d'Emgality® (galcanezumab). Eli Lilly Nederland B.V. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citad 3 maig 2019]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information_es.pdf)
9. Ramón C, Cernuda-Morollón E, Pascual J. Calcitonin gene-related peptide in peripheral blood as a biomarker for migraine. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(3):281-6.
10. Edvinsson L. Aspects on the Pathophysiology of Migraine and Cluster Headache. *Pharmacol Toxicol*. 2008;89(2):65-73.
11. GBD 2016 Headache Collaborators LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. 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(11):954-76.
12. Leonardi M, Raggi A. A narrative review on the burden of migraine: when the burden is the impact on people's life. *J Headache Pain*. 2019;20(1):41.
13. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain*. 2012;13(5):361-78.
14. Garrido Cumbre M, Gálvez Ruiz D, Braçe O, et al. Impacto y situación de la migraña en España. Atlas 2018. Sevilla; Universidad de Sevilla [Internet]. 2018 [citad 14 juny 2019]. Disponible a: [http://www.dolordecabeza.net/wp-content/uploads/2018/11/3302.-Libro-Atlas-Migraña\\_baja.pdf](http://www.dolordecabeza.net/wp-content/uploads/2018/11/3302.-Libro-Atlas-Migraña_baja.pdf)
15. Societat Catalana de Neurologia. Guies Mèdiques de la Societat Catalana de Neurologia. Protocol de diagnòstic i tractament de la cefalea. 2019. [Internet]. [citad 20 maig 2019]. Disponible a: [https://scneurologia.cat/wp-content/uploads/2019/07/Guia-CEFALEES\\_Societat-Catalana-de-Neurologia\\_Actualització-2019\\_DEF.pdf](https://scneurologia.cat/wp-content/uploads/2019/07/Guia-CEFALEES_Societat-Catalana-de-Neurologia_Actualització-2019_DEF.pdf)
16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine. Edinburgh: SIGN; 2018. (SIGN publication no. 155) [Internet]. 2018 [citad 30 abril 2019]. Disponible a: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign155.pdf>
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Headaches in over 12s: diagnosis and management (CG150). [Internet]. 2012 [citad 30 abril 2019]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150>

18. 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 J Head Face Pain.* 2012;52(6):930-45.
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.* 2015;10(7):e0130733.
20. 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(6):478-88.
21. Berger A, Bloudek LM, Varon SF, Oster G. Adherence with Migraine Prophylaxis in Clinical Practice. *Pain Pract.* 2012;12(7):541-9.
22. Fitxa tècnica de Botox® (toxina botulínica tipus A). Allergan Pharmaceuticals Ireland. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citat 27 maig 2019]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63194/FT\\_63194.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63194/FT_63194.html)
23. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(6):425-34.
24. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Aimovig® (erenumab). EMEA/H/C/004447/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citat 14 maig 2019]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aimovig-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aimovig-epar-public-assessment-report_en.pdf)
25. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med.* 2017;377(22):2123-32.
26. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia.* 2018;38(6):1026-37.
27. 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 (London, England).* 2018;392(10161):2280-7.
28. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med.* 2017;377(22):2113-22.
29. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine. *JAMA.* 2018;319(19):1999.
30. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Ajovy® (fremanezumab). EMEA/H/C/004833/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2019 [citat 14 maig 2019]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ajovy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ajovy-epar-public-assessment-report_en.pdf)
31. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, et al. 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(11):1081-90.
32. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet.* 2019;394(10203):1030-40.
33. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled, REGAIN study. *Neurology.* 2018;91(24):e2211-21.
34. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine. *JAMA Neurol.* 2018;75(9):1080.

35. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim B-K, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38(8):1442-54.
36. Camporeale A, Kudrow D, Sides R, Wang S, Van Dycke A, Selzler KJ, et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. *BMC Neurol*. 2018;18(1):188.
37. Han L, Liu Y, Xiong H, Hong P. CGRP monoclonal antibody for preventive treatment of chronic migraine: An update of meta-analysis. *Brain Behav*. 2019;9(2):1-6.
38. Xu D, Chen D, Zhu L, Tan G, Wang H, Zhang Y, et al. Safety and tolerability of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the prevention of episodic migraine – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cephalalgia*. 2019;033310241982900.
39. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings ELH, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2014;13(9):885-92.
40. Depre C, Antalik L, Starling A, Koren M, Eisele O, Lenz RA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Erenumab on Exercise Time During a Treadmill Test in Patients With Stable Angina. *Headache*. 2018;58(5):715-23.
41. Rosen N, Pearlman E, Ruff D, Day K, Jim Nagy A. 100% Response Rate to Galcanezumab in Patients With Episodic Migraine: A Post Hoc Analysis of the Results From Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies. *Headache*. 2018;58(9):1347-57.
42. Nichols R, Doty E, Sacco S, Ruff D, Pearlman E, Aurora SK. Analysis of Initial Nonresponders to Galcanezumab in Patients With Episodic or Chronic Migraine: Results From the EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies. *Headache*. 2019;59(2):192-204.
43. Förderreuther S, Zhang Q, Stauffer VL, Aurora SK, Láinez MJA. Preventive effects of galcanezumab in adult patients with episodic or chronic migraine are persistent: Data from the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN studies. *J Headache Pain*. 2018;19(1):121.
44. VanderPluym J, Dodick DW, Lipton RB, Ma Y, Loupe PS, Bigal ME. Fremanezumab for preventive treatment of migraine. *Neurology*. 2018;91(12):e1152-65.
45. Halker Singh RB, Aycardi E, Bigal ME, Loupe PS, McDonald M, Dodick DW. Sustained reductions in migraine days, moderate-to-severe headache days and days with acute medication use for HFEM and CM patients taking fremanezumab: Post-hoc analyses from phase 2 trials. *Cephalalgia*. 2019;39(1):52-60.
46. Cohen JM, Dodick DW, Yang R, Newman LC, Li T, Aycardi E, et al. Fremanezumab as Add-On Treatment for Patients Treated With Other Migraine Preventive Medicines. *Headache J Head Face Pain*. 2017;57(9):1375-84.
47. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezil D, 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(10):1611-21.
48. Buse DC, Lipton RB, Hallström Y, Reuter U, Tepper SJ, Zhang F, et al. Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. *Cephalalgia*. 2018;38(10):1622-31.
49. Silberstein SD, McAllister P, Ning X, Faulhaber N, Lang N, Yeung P, et al. Safety and Tolerability of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Pooled Analysis of Phases 2b and 3 Clinical Trials. *Headache J Head Face Pain*. 2019;head.13534.
50. Khan S, Olesen A, Ashina M. CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: Systematic review of clinical data. *Cephalalgia*. 2019;39(3):374-89.
51. Lattanzi S, Brigo F, Trinká E, Vernieri F, Corradetti T, Dobran M, et al. Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Drugs*. 2019;79(4):417-31.
52. Zhu Y, Liu Y, Zhao J, Han Q, Liu L, Shen X. The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide

- monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis. *Neurol Sci.* 2018;39(12):2097-106.
53. Hong P, Wu X, Liu Y. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for preventive treatment of episodic migraine: A meta analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;154:74-8.
  54. Hou M, Xing H, Cai Y, Li B, Wang X, Li P, et al. The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain.* 2017;18(1):1-12.
  55. Mitsikostas DD, Reuter U. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: Comparisons across randomized controlled studies. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(3):272-80.
  56. Rendas-Baum R, Yang M, Varon SF, Bloudek LM, DeGryse RE, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12(1):117.
  57. Smelt AF, Assendelft WJ, Terwee CB, Ferrari MD, Blom JW. What is a clinically relevant change on the HIT-6 questionnaire? An estimation in a primary-care population of migraine patients. *Cephalalgia.* 2014;34(1):29-36.
  58. Stewart W, Lipton R, Kolodner K, Liberman J, Sawyer J. Reliability of the Migraine Disability Assessment Score in A Population-Based Sample of Headache Sufferers. *Cephalalgia.* 1999;19(2):107-14.
  59. Blumenfeld A, Varon S, Wilcox T, Buse D, Kawata A, Manack A, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia.* 2011;31(3):301-15.
  60. Kawata AK, Hsieh R, Bender R, Shaffer S, Revicki DA, Bayliss M, et al. Psychometric Evaluation of a Novel Instrument Assessing the Impact of Migraine on Physical Functioning: The Migraine Physical Function Impact Diary. *Headache J Head Face Pain.* 2017;57(9):1385-98.
  61. Jhingran P, Osterhaus JT, Miller DW, Lee JT, Kirchdoerfer L. Development and validation of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire. *Headache.* 1998;38(4):295-302.
  62. Bagley CL, Rendas-Baum R, Maglinte GA, Yang M, Varon SF, Lee J, et al. Validating Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1 in Episodic and Chronic Migraine. *Headache J Head Face Pain.* 2012;52(3):409-21.
  63. Cole J, Lin P, Rupnow M. Minimal Important Differences in the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) Version 2.1. *Cephalalgia.* 2009;29(11):1180-7.
  64. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Emgality® (galcanezumab). EMEA/H/C/004648/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citat 14 maig 2019]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emgality-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emgality-epar-public-assessment-report_en.pdf)
  65. Bigal ME, Dodick DW, Krymchantowski A V., VanderPluym JH, Tepper SJ, Aycardi E, et al. TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: Efficacy at early time points. *Neurology.* 2016;87(1):41-8.
  66. Silberstein SD, Rapoport AM, Loupe PS, Aycardi E, McDonald M, Yang R, et al. The Effect of Beginning Treatment With Fremanezumab on Headache and Associated Symptoms in the Randomized Phase 2 Study of High Frequency Episodic Migraine: Post-Hoc Analyses on the First 3 Weeks of Treatment. *Headache J Head Face Pain.* 2019;59(3):383-93.
  67. Schwedt T, Reuter U, Tepper S, Ashina M, Kudrow D, Broessner G, et al. Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. *J Headache Pain.* 2018;19(1):92.
  68. Goadsby PJ, Dodick DW, Martinez JM, Ferguson MB, Oakes TM, Zhang Q, et al. Onset of efficacy and duration of response of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: a post-hoc analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;jnnp-2018-320242.
  69. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick D, Rippon GA, et al. Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. *Cephalalgia.* 2019;033310241985408.

70. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2007 [citad 30 abril 2019]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine_en.pdf)
71. Tassorelli C, Diener H, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. 2018;38(5):815-32.
72. Head-to-head Study of Erenumab Against Topiramate in Patients With Episodic Migraine (HER-MES) [Internet]. [citad 4 juliol 2019]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03828539>
73. Study of Sustained Benefit of Erenumab in Adult Episodic Migraine Patients [Internet]. [citad 31 juliol 2019]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03927144>
74. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3914.
75. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, Qazi A, Barakat AF, Saad M, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open*. 2018;8(3):e020498.
76. An Efficacy and Safety Study of Fremanezumab in Adults With Migraine (FOCUS) [Internet]. [citad 12 juny 2019]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03308968>
77. A Study of Galcanezumab (LY2951742) in Adults With Treatment-Resistant Migraine (CONQUER) [Internet]. [citad 12 juny 2019]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03559257>
78. Instituto Nacional de Estadística (Madrid). INEbase [Internet]. 2018 [citad 12 juny 2019]. Disponible a: <http://www.ine.es>
79. Tranche S, Arrieta E, Baos V, Ramada A. El paciente con migraña en la consulta de atención primaria. *Neurol Suppl*. 2007;3(4):15-22.
80. Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Fanning KM, et al. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia*. 2015;35(7):563-78.
81. Ford JH, Jackson J, Milligan G, Cotton S, Ahl J, Aurora SK. A Real-World Analysis of Migraine: A Cross-Sectional Study of Disease Burden and Treatment Patterns. *Headache*. 2017;57(10):1532-44.
82. Batty AJ, Hansen RN, Bloudek LM, Varon SF, Hayward EJ, Pennington BW, et al. The cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for the prophylaxis of headache in adults with chronic migraine in the UK. *J Med Econ*. 2013;16(7):877-87.
83. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Inhibitors as Preventive Treatments for Patients with Episodic or Chronic Migraine: Effectiveness and Value. Boston (EUA): Institute for Clinical and Economic Review. [Internet]. 2018 [citad 18 octubre 2019]. Disponible a: [https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/11/ICER\\_Migraine\\_Final\\_Evidence\\_Report\\_070318.pdf](https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/11/ICER_Migraine_Final_Evidence_Report_070318.pdf)
84. 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(1):6.
85. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache J Head Face Pain*. 2018;59(1):1-18.
86. Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de la migraña. IPT, 62/2019. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2019 [citad 10 desembre 2019]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-erenumab-Aimovig.pdf?x99050>
87. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de la migraña. IPT,



- 63/2019. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2019 [citad 10 desembre 2019]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf?x99050>
88. Informe de Posicionamiento Terapéutico de fremanezumab (Ajovy®) en la profilaxis de la migraña. IPT, 11/2020. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2020 [citad 31 juliol 2020]. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT\\_11-2020-fremanezumab-Ajovy.pdf?x75314](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_11-2020-fremanezumab-Ajovy.pdf?x75314)
89. erenumab 70mg solution for injection in pre-filled pen (Aimovig®). (SMC2134). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC) [Internet]. 2019 [citad 13 maig 2019]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/erenumab-aimovig-full-submission-smc2134/>
90. Aimovig. (CT17223). Paris (France): Hauté Autorité de Santé (HAS) [Internet]. 2019 [citad 13 maig 2019]. Disponible a: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2908652/fr/aimovig](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2908652/fr/aimovig)
91. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives N, et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;6:CD011616.