



Original breve

[Artículo traducido] Análisis del retratamiento con anticuerpos monoclonales en la migraña crónica/episódica: datos en vida real

Patricia García-Lloret^{a,*}, Mercedes Galván-Banqueri^a, María de las Aguas Robustillo-Cortés^a y María Fernández-Recio^b

^a Servicio de Farmacia, Hospital de Valme, Sevilla, España

^b Servicio de Neurología, Hospital de Valme, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de octubre de 2023

Aceptado el 5 de febrero de 2024

Palabras clave:

Retratamiento

Análisis

Erenumab

Fremanezumab

Anticuerpos monoclonales

Migraña

RESUMEN

Objetivo: analizar la respuesta al retratamiento en pacientes con migraña crónica/episódica que suspendieron erenumab/fremanezumab tras un año de tratamiento.

Métodos: estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico y multidisciplinar en pacientes con migraña crónica/episódica que recibieron tratamiento con erenumab/fremanezumab durante al menos un año y lo suspendieron tras lograr una respuesta adecuada (optimización). La evaluación de la respuesta después del retratamiento incluyó las siguientes variables: días de migraña al mes, escalas MIDAS y HIT-6 al inicio del retratamiento y 3 meses después. La respuesta se evaluó en diferentes subgrupos (episódica/crónica, erenumab/fremanezumab y tiempo hasta el retratamiento).

Resultados: se incluyeron 48 pacientes. El 70,8% ($n = 34$) requirió retratamiento con mAb, con una mediana de 3,9 (2,9–6,4) meses hasta la reintroducción. La respuesta clínica tras el retratamiento se logró en el 67,6% ($n = 23$) de los pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los subgrupos analizados.

Conclusión: la interrupción del tratamiento con erenumab/fremanezumab para la migraña crónica/episódica produce un empeoramiento clínico de la enfermedad, necesitándose retratamiento en la mayoría de los casos aproximadamente después de 4 meses. Dos de cada 3 pacientes responden positivamente tras el reinicio de la terapia monoclonal. Esta respuesta no parece estar relacionada con el tipo de migraña, el anticuerpo monoclonal específico prescrito o el tiempo hasta el retratamiento.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Analysis to retreatment with monoclonal antibodies in chronic/episodic migraine: Real world data

ABSTRACT

Objective: To analyze the response to retreatment in patients with chronic/episodic migraine who discontinued therapy with erenumab/fremanezumab after one year of treatment.

Methods: Observational, retrospective, single-center, multidisciplinary study in patients with chronic/episodic migraine who received therapy with erenumab/fremanezumab for at least one year and discontinued it after achieving an adequate response (optimization). The evaluation of the response after retreatment included the following variables: migraine days per month, MIDAS and HIT-6 scales at the beginning of retreatment and 3 months later. The response was evaluated in different subgroups (episodic/chronic, erenumab/fremanezumab and time until retreatment).

Results: 48 patients were included. 70.8% ($n = 34$) required retreatment with mAb, with a median of 3.9 (2.9–6.4) months until reintroduction. Clinical response after retreatment was achieved in 67.6% ($n = 23$) of patients. No statistically significant differences were found in the analyzed subgroups.

Conclusion: Interruption of treatment with erenumab/fremanezumab for chronic/episodic migraine produces a clinical worsening of the disease requiring retreatment in most cases, approximately after 4 months. Two out

Keywords:

Retreatment

Analysis

Erenumab

Fremanezumab

Monoclonal antibodies

Migraine

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.02.003>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: patricia.garcia.lloret.sspa@juntadeandalucia.es (P. García-Lloret).

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.04.014>

1130-6343/© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

of three patients respond positively after restarting monoclonal therapy. This response does not appear to be related to the type of migraine, the specific monoclonal antibody prescribed, or the time to retreatment.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La migraña es una cefalea primaria de intensidad moderada a severa que cursa con episodios recurrentes de dolor de 4 a 72 horas de duración y que, a menudo, está acompañada de síntomas gastrointestinales, vestibulares y cognitivos, e incluso de reacciones fóbicas¹. Se manifiesta en forma de crisis o ataques de frecuencia variable. En función de su frecuencia, las migrañas se clasifican en episódicas (ME) (menos de 15 días con cefalea al mes) y crónicas (MC) (15 o más días de cefalea al mes durante más de 3 meses, de las que al menos 8 son migrañosas)².

El abordaje terapéutico, similar para ME y para MC, se basa en el tratamiento sintomático de los accesos de migraña y en un tratamiento preventivo. El tratamiento preventivo de la migraña tiene por objetivo reducir la frecuencia, intensidad y duración de los ataques y conseguir que se vuelvan más leves y, por ende, más fáciles de manejar.

Los anticuerpos monoclonales que actúan sobre la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, focalizándose bien en el receptor (erenumab) o en el ligando (fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab), ya forman parte del arsenal terapéutico preventivo de la migraña. Estos anticuerpos, que constituyen las únicas terapias disponibles en la actualidad diseñadas específicamente para la prevención de las migrañas, han sido autorizados recientemente en España, habiéndose asimismo aprobado su financiación. Se trata de unos fármacos que han demostrado un beneficio significativo en pacientes que padecen tanto de ME como de MC^{3,4}.

El desarrollo clínico de erenumab para la profilaxis contra la migraña abarcó 4 ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo, en los que se obtuvo una reducción de 2–3 días y de 1–2 días de migraña al mes (DMM) frente a placebo (criterio de evaluación primario) en pacientes con MC y con ME, respectivamente. De forma análoga, el desarrollo clínico de fremanezumab para la profilaxis contra la migraña incluyó 2 ensayos aleatorizados de fase III, doble ciego y controlados por placebo, que obtuvieron el mismo resultado. Los efectos secundarios descritos para erenumab incluyen estreñimiento, prurito, espasmos musculares y reacciones en el lugar de la inyección. Estas reacciones también se han descrito en relación con fremanezumab. En cualquier caso, se trata de fármacos bien tolerados^{1,5}.

El tratamiento con anticuerpos monoclonales es crónico por definición, lo que significa que los pacientes están expuestos a sus eventos adversos a largo plazo. Además, estos fármacos tienen un importante impacto económico. En este contexto, las últimas guías europeas sugieren que puede plantearse la interrupción de un tratamiento eficaz con anticuerpos monoclonales al cabo de 12–18 meses, aunque también se puede decidir mantener el tratamiento en caso de considerarse necesario⁶. No obstante, es sabido que tras la interrupción del tratamiento, la enfermedad suele empeorar, requiriendo ser tratada nuevamente.

El principal objetivo de este estudio fue llevar a cabo una investigación con datos de vida real para evaluar la respuesta terapéutica en los pacientes con MC y ME que hubiesen interrumpido erenumab/fremanezumab tras un año de tratamiento.

Métodos

Este fue un estudio de vida real de tipo observacional, retrospectivo y multidisciplinar. Incluyó a todos los pacientes con MC y ME tratados con

erenumab/fremanezumab (las opciones disponibles en el momento de realizar el estudio) durante al menos un año (hasta abril de 2023) y que interrumpieron el tratamiento tras una respuesta adecuada al mismo. Se excluyeron a los pacientes que no acudieron a las consultas de seguimiento.

Para ser considerada como adecuada la respuesta al tratamiento, debía cumplir con los siguientes criterios: reducción del 50% de los DMM; mejoría clínica según cualesquiera de las escalas de migraña validadas: *Migraine Disability Assessment* (MIDAS): reducción de más de 5 puntos cuando la puntuación inicial estuviera entre 11 y 20 puntos, y reducción de más del 30% cuando la puntuación inicial fuera mayor que 20 y *Headache Impact Test* (HIT-6): reducción de más de 5 puntos.

Se analizaron variables sociodemográficas (edad, sexo), clínicas (tipo de migraña: ME/MC) y farmacoterapéuticas (tipo de anticuerpo, número de tratamientos anteriores con anticuerpos y haber recibido o no una combinación de fármacos preventivos [en el caso de la ME] o toxina botulínica [en el caso de la MC]). Los datos se extrajeron de las historias clínicas de los pacientes.

Tras la interrupción del tratamiento se evaluaron las siguientes variables: retratamiento con anticuerpo monoclonal, tiempo transcurrido hasta el tratamiento y respuesta a 3 meses tras el retratamiento. La respuesta se evaluó en función de los DMM y las escalas MIDAS y HIT-6 en el momento del retratamiento y 3 meses después.

Para evaluar la respuesta al retratamiento, los pacientes se dividieron en distintos subgrupos (ME/MC, erenumab/fremanezumab y tiempo transcurrido hasta el retratamiento).

Para la presentación de los datos, las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se expresaron como medianas e índice intercuartílico, según correspondiera. Para el análisis por subgrupos, se evaluaron las relaciones entre las variables cualitativas mediante la prueba de chi cuadrado. Se aplicó la prueba t de Student (o la prueba U de Mann–Whitney) para determinar la distribución no normal de las variables cuantitativas. El análisis del tiempo transcurrido hasta el retratamiento se llevó a cabo mediante curvas de supervivencia siguiendo el método de Kaplan–Meier. Se utilizó el programa informático SPSS v.25 para el análisis.

Resultados

El estudio incluyó a un total de 48 pacientes tratados con erenumab/fremanezumab durante al menos un año. En todos ellos se interrumpió la administración de erenumab/fremanezumab debido a una respuesta satisfactoria. Las características demográficas, clínicas y farmacoterapéuticas de los pacientes se detallan en la [tabla 1](#).

Un 70,8% ($n = 34$) de los pacientes debieron ser retratados con anticuerpo monoclonal con una mediana de 3,9 meses (RIC: 2,9–6,4) hasta el retratamiento. Los valores medianos de DMM y de las escalas MIDAS y HIT-6 en el momento de retratamiento y 3 meses más tarde se presentan en la [tabla 2](#).

En un 67,6% de los pacientes ($n = 23$) se obtuvo una respuesta clínica tras el retratamiento con anticuerpo monoclonal. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre los subgrupos en cuanto al tipo de migraña, el tipo de anticuerpo monoclonal o el tiempo transcurrido hasta el retratamiento (menos de 3 meses o más de 3 meses) ([tabla 3](#)).

Tabla 1
Características iniciales demográficas y de la enfermedad

Características	n = 48
Edad (años); mediana (RIC)	44 (38–51)
Sexo; n (%)	
Mujeres	43 (89,6)
Hombres	5 (10,4)
Tipo de migraña; n (%)	
MC	29 (60,4)
ME	19 (39,6)
Tipo de anticuerpo monoclonal; n (%)	
Erenumab	30 (62,5)
Fremanezumab	18 (37,5)
Número de ciclos anteriores con el anticuerpo; mediana (RIC)	5 (4–6)
Uso de combinaciones de tratamientos preventivos en ME (19 pacientes); n (%)	16 (84,2)
Uso de toxina botulínica en MC (29 pacientes); n (%)	29 (100)

MC: migraña crónica; ME: migraña episódica; RIC: rango intercuartílico.

Discusión

Es importante conocer cómo evoluciona la migraña tras la interrupción del tratamiento, con el fin de poder determinar la eficacia a largo plazo del anticuerpo monoclonal y establecer hasta qué punto es realmente necesario administrar ciclos posteriores de tratamiento. Aunque han sido varios los autores que han abordado estas cuestiones, se dispone de escasa información acerca de la manera en que los pacientes responden ante un segundo ciclo del anticuerpo monoclonal y de si dicha respuesta varía en función de sus características. Este estudio tiene por objetivo arrojar luz sobre estas cuestiones.

Los hallazgos de este estudio coinciden con los de publicaciones anteriores, mostrando un alto porcentaje de retratamientos con anticuerpo monoclonal debidos al empeoramiento de la enfermedad tras la interrupción. Gantenbein et al., en un estudio con un tamaño muestral similar al del nuestro, observaron un porcentaje de retratamientos (88,9%) superior al de nuestra cohorte (70,8%)⁷.

Existe un consenso de que la enfermedad empeora al cabo de 3–4 meses tras el último tratamiento, lo que parecería indicar que el efecto terapéutico de los anticuerpos monoclonales se mantiene hasta las 12 semanas tras la interrupción⁸. Un reflejo de ello en el presente estudio lo constituye el hecho de que el número mediano de meses que transcurrieron hasta el retratamiento fue de 3,9 (RIC: 2,9–6,4). Según han publicado Raffaelli et al. en un estudio prospectivo, tras 3 meses de abandonar el tratamiento se produce una reducción en la concentración plasmática de los anticuerpos⁹.

En este estudio, 2 de cada 3 pacientes (67,6%) respondieron al nuevo ciclo del anticuerpo monoclonal. No se conocen los motivos por los que un fármaco que ha sido eficaz durante varios meses de tratamiento puede dejar de serlo cuando es reintroducido. La falta de respuesta en un tercio de los pacientes pudo deberse al desarrollo de una resistencia. Quizás sea necesario ampliar el período de evaluación de la eficacia del segundo ciclo de tratamiento más allá de los 3 meses.

Existen pocos estudios que describan el grado de respuesta de los pacientes a un segundo ciclo de anticuerpos monoclonales midiendo variables específicamente relacionadas con la respuesta. Un estudio realizado en Berlín, con una cohorte prácticamente idéntica a la nuestra,

Tabla 2
Indicadores de evaluación de la respuesta

n = 34	Reintroducción	3 meses más tarde
DMM; mediana (RIC)	11,5 (8,0–16,3)	5,0 (2,8–11,3)
MIDAS; mediana (RIC)	51,5 (33,5–81,0)	21,0 (7,0–46,0)
HIT-6; mediana (RIC)	70,0 (66,0–76,0)	61,0 (55,0–65,0)

HIT-6: Headache impact test; RIC: rango intercuartílico; MIDAS: migraine disability assessment; DMM: días de migraña al mes.

Tabla 3
Análisis de respuesta por subgrupos

Subgrupos	Respuesta tras la reintroducción (%)
Tipo de migraña; n (%) p = 1.000	
MC	13 (68,4)
ME	10 (66,7)
Tipo de anticuerpo monoclonal; n (%) p = 1.000	
Erenumab	14 (66,7)
Fremanezumab	9 (69,2)
Tiempo hasta la reintroducción; n (%) p = 1.000	
≤3 meses	9 (69,2)
>3 meses	14 (66,7)

MC: migraña crónica; ME: migraña episódica; Técnica utilizada: prueba de chi cuadrado (prueba exacta de Fischer); nivel de significación estadística: p < 0,05.

obtuvo una tasa de respuesta similar (72,8%)¹⁰, con una reducción parecida en los DMM aunque con una mejora superior en este estudio según la escala HIT-6. También existe un análisis español en el que la necesidad de retratamientos con anticuerpo monoclonal fue inferior y los pacientes que lo recibían obtenían una respuesta terapéutica. No obstante, los autores no especifican las características de las respuestas mediante datos extraídos de escalas validadas ni tampoco establecen un predictor claro de respuesta¹¹.

Recientemente, se han publicado otros estudios con mayor seguimiento que recogen variables específicas relacionadas con la respuesta al tratamiento, encontrando datos positivos que confirman la eficacia a largo plazo de los anticuerpos monoclonales^{12,13}.

En lo relativo al análisis de la respuesta obtenida en los distintos subgrupos (tipo de migraña, tipo de anticuerpo y tiempo transcurrido hasta el retratamiento), este estudio no detectó diferencias significativas. Al buscar factores que pudieran condicionar esta respuesta, encontramos en la bibliografía científica algunos estudios que evalúan posibles predictores de la misma. Iannone et al. observaron que los pacientes que registraban mejores índices de calidad de vida antes de la administración de los anticuerpos monoclonales demostraban un beneficio mantenido en el tiempo tras la interrupción y no requerían retratamiento¹⁴. Paralelamente, en un estudio de vida real de Guerzoni et al. se descubrió una correlación positiva entre un índice de masa corporal elevado y la presencia de aura con la recurrencia de la migraña y la cefalea por sobreuso de medicación¹⁵.

Las principales limitaciones de este estudio tienen que ver con los sesgos inherentes a cualquier estudio retrospectivo. Asimismo, hubiese sido beneficioso realizar un estudio más en profundidad de los cuestionarios de calidad de vida, así como ampliar el tiempo de seguimiento. Sin embargo, el estudio aporta información de gran valor, con datos sobre la respuesta de los pacientes ante un nuevo ciclo de anticuerpos monoclonales en términos de la frecuencia de los episodios migrañosos (expresados en DMM) y la intensidad del dolor, medida mediante escalas validadas, sin perder de vista la posible influencia de ciertos factores específicos de cada paciente.

En definitiva, la interrupción del tratamiento con erenumab/fremanezumab en pacientes con MC y ME da lugar a un empeoramiento clínico de la enfermedad que, en la mayor parte de los casos, requiere retratamiento tras aproximadamente 4 meses. Dos de cada 3 pacientes responden positivamente al nuevo ciclo de anticuerpos monoclonales. Esta respuesta no parece estar relacionada con el tipo de migraña, el anticuerpo específico que se administre o con el tiempo que transcurre hasta la instauración del segundo ciclo de tratamiento.

Aportación a la literatura científica

El presente trabajo aporta valiosa información al conocimiento actual, ofreciendo datos concretos sobre la respuesta de los pacientes tras un nuevo ciclo de anticuerpo monoclonal, incluidas la frecuencia de las migrañas (en términos de días de migraña al mes) y de intensidad del dolor (a través de escalas validadas). El estudio permite examinar, a

través de un análisis por subgrupos (tipo de migraña, tipo de anticuerpo y tiempo hasta el retratamiento), la posible influencia de factores específicos del paciente en la respuesta obtenida.

Responsabilidades éticas

El estudio se llevó a cabo de conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki y contó con la aprobación del Comité Ético de Investigación del Sur de Sevilla (Sevilla, España) (referencia 0922-N-22; julio 2022).

Financiación

Este estudio no requirió financiación de ninguna clase procedente de ningún tipo de organismo del sector público o privado, ni de organizaciones sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Las autoras no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Patricia García-Lloret: Writing – review & editing, Writing – original draft, Validation, Methodology, Investigation, Data curation, Conceptualization. **Mercedes Galván-Banqueri:** Writing – review & editing, Validation, Supervision, Data curation, Conceptualization. **María de las Aguas Robustillo-Cortés:** Validation, Methodology, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **María Fernández-Reco:** Validation, Data curation, Conceptualization.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de la migraña. [Internet]. [Consultado 15 Abr 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-erenumab-Aimovig.pdf?x33378>.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211. doi: [10.1177/0333102417738202](https://doi.org/10.1177/0333102417738202).
3. 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. doi: [10.1097/WCO.0000000000000438](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000438).
4. Reuter U. A review of monoclonal antibody therapies and other preventative treatments in migraine. Headache. 2018;58(Suppl 1):48–59. doi: [10.1111/head.13302](https://doi.org/10.1111/head.13302).
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de fremanezumab (Ajovy®) en la profilaxis de la migraña. [Internet]. [Consultado 15 Abr 2023]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_11-2020-fremanezumab-Ajovy.pdf.
6. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention–2022 update. J Headache Pain. 2022;23(1):67. doi: [10.1186/s10194-022-01431-x](https://doi.org/10.1186/s10194-022-01431-x).
7. Gantenbein AR, Agosti R, Gobbi C, Flügel D, Schankin CJ, Viceic D, et al. Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment – a real-life cohort study. Cephalalgia. 2021;41(11–12):1181–6. doi: [10.1177/03331024211014616](https://doi.org/10.1177/03331024211014616).
8. Raffaelli B, Mussetto V, Israel H, Neeb L, Reuter U. Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: effects after treatment termination. J Headache Pain. 2019;20(1):66. doi: [10.1186/s10194-019-1018-8](https://doi.org/10.1186/s10194-019-1018-8).
9. Raffaelli B, Terhart M, Fitzek MP, Lange KS, Mecklenburg J, Overeem LH, et al. Change of CGRP plasma concentrations in migraine after discontinuation of CGRP-(Receptor) monoclonal antibodies. Pharmaceutics. 2023;15(1):293. doi: [10.3390/pharmaceutics15010293](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010293).
10. Raffaelli B, Terhart M, Mecklenburg J, Neeb L, Overeem LH, Siebert A, et al. Resumption of migraine preventive treatment with CGRP-(receptor) antibodies after a 3-month drug holiday: a real-world experience. J Headache Pain. 2022;23(1):40. doi: [10.1186/s10194-022-01417-9](https://doi.org/10.1186/s10194-022-01417-9).
11. Castrillo A, Mendoza A, Caballero L, Cerdán D, Rodríguez MF, Guerrero P, et al. Effectiveness of anti-CGRP monoclonal antibodies in the preventive treatment of migraine: a prospective study of 63 patients. Efectividad de anticuerpos monoclonales anti-PRGC en el tratamiento preventivo de la migraña: estudio prospectivo de 63 pacientes. Med Clin (Barc). 2023;160(8):341–6. doi: [10.1016/j.medcli.2022.09.023](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.09.023).
12. Bolchini M, Schiano di Cola F, Ceccardi G, Caratozzolo S, Liberini P, Rao R, et al. Migraine disability and severity improvement during long-term treatment with erenumab. Eur Neurol. 2023;86(2):135–9. doi: [10.1159/000527674](https://doi.org/10.1159/000527674).
13. Vernieri F, Brunelli N, Guerzoni S, Iannone LF, Baraldi C, Rao R, et al. Retreating migraine patients in the second year with monoclonal antibodies anti-CGRP pathway: the multicenter prospective cohort RE-DO study. J Neurol. 2023;270(11):5436–48. doi: [10.1007/s00415-023-11872-2](https://doi.org/10.1007/s00415-023-11872-2).
14. Guerzoni S, Baraldi C, Pensato U, Favoni V, Lo Castro F, Cainazzo MM, et al. Chronic migraine evolution after 3 months from erenumab suspension: real-world-evidence-life data. Neurol Sci. 2022;43(6):3823–30. doi: [10.1007/s10072-022-05870-x](https://doi.org/10.1007/s10072-022-05870-x).
15. Iannone LF, Fattori D, Benemei S, Chiarugi A, Geppetti P, De Cesaris F. Predictors of sustained response and effects of the discontinuation of anti-calcitonin gene related peptide antibodies and reinitiation in resistant chronic migraine. Eur J Neurol. 2022;29(5):1505–13. doi: [10.1111/ene.15260](https://doi.org/10.1111/ene.15260).