

Fremanezumab en profilaxis de migraña

▼Ajoyv®
(Teva)

Carlos Fernández Moriano

Resumen

Fernández Moriano C. Fremanezumab (Ajoyv®) en profilaxis de migraña. Panorama Actual Med. 2020; 44(436): 945-956

Fremanezumab es un nuevo anticuerpo monoclonal con actividad antimigrañosa por su capacidad de inhibir las acciones del neuropéptido CGRP (*péptido relacionado con el gen de la calcitonina*). Comparte mecanismo de acción con el previamente comercializado galcanezumab: se une con alta especificidad y afinidad al péptido CGRP (en sus dos isoformas, α y β) y evita los efectos biológicos –fundamentalmente, vasodilatación y modulación de señales nociceptivas– mediados por su unión al receptor en áreas cerebrales relevantes en la patogénesis de la migraña, como el ganglio del trigémino. Pese a que se desconoce el mecanismo exacto por el que previene las crisis migrañosas, el medicamento ha sido oficialmente autorizado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes.

Dicha autorización se basó en los datos derivados de dos amplios ensayos pivotaes de fase 3, doblemente ciegos y controlados por placebo de 12 semanas de duración; uno de ellos en pacientes con migraña crónica (N= 1.130) y el otro en pacientes con migraña episódica (N= 875) con medias de 21 y 9 días con migraña al mes, respectivamente. En los primeros, las dos pautas evaluadas de fremanezumab –mensual y trimestral– demostraron la capacidad de reducir significativamente el número de días mensuales con cefalea al menos moderada (unos 2 días adicionales respecto a placebo), con tasas de respuesta del 50% del doble que placebo (38-41% vs. 18%). En pacientes con migraña episódica, la reducción del número de días mensuales con migraña fue de 1,5 días adicionales, siendo las tasas de respuesta también mayores que con placebo (44-48% vs. 28%). La superioridad del fármaco se verificó desde el primer mes, y se mantuvo constante durante el periodo de tratamiento y consistente en todos los subgrupos evaluados, aunque el beneficio parece limitado: es necesario tratar al menos a 4-5 pacientes con migraña crónica o 5-6 con migraña episódica para conseguir una profilaxis eficaz en uno de ellos. Un ensayo de fase 3 a largo plazo no controlado permitió confirmar que la eficacia de fremanezumab perdura al menos por periodos superiores a 1 año, con tasa de respuesta del 50% en > 60% de los pacientes.

En relación a la seguridad, fremanezumab parece un fármaco bien tolerado, con una incidencia de eventos adversos sin grandes diferencias frente a placebo y un perfil toxicológico similar al descrito para galcanezumab. A grandes rasgos, las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (47-51% vs. 37-42% con placebo) fueron leves-moderadas y transitorias, asociándose a bajas tasas de abandono (< 3%). Destacan por su frecuencia las reacciones en el lugar de inyección (43-45% vs. 38% con placebo) y, entre ellas, principalmente dolor (26-30% vs. 26-28%), induración (20-25% vs. 15-18%) y eritema (18-20% vs. 14-16%). La limitación de la evidencia a largo plazo plantea aún incertidumbres sobre los riesgos potenciales derivados de la inhibición crónica de la acción vasodilatadora del CRPG, en especial los efectos cardiovasculares.

No se dispone de comparaciones directas de fremanezumab frente al resto de alternativas terapéuticas, pero las comparaciones indirectas podrían sugerir una similar eficacia a la del resto de opciones tanto en migraña episódica como crónica (incluyendo erenumab y galcanezumab), y no se puede aún concluir sobre su posible superioridad. En resumen, sin aportar novedad en términos mecanísticos, fremanezumab ha demostrado una eficacia significativa y temprana frente a placebo en la disminución de la frecuencia de crisis de migraña y sobre la calidad de vida de los pacientes, tanto *naïve* como pre-tratados sin éxito con una opción terapéutica. Si bien la magnitud del beneficio clínico es modesta, fremanezumab se incorpora al grupo de antagonistas del CGRP como una alternativa a los ya disponibles erenumab y galcanezumab en pacientes refractarios o intolerantes a otras opciones de profilaxis antimigrañosa. Su uso en primera línea se ve aún limitado por la falta de datos de eficacia y seguridad a largo plazo.

Aspectos fisiopatológicos

El término **cefalea** hace referencia al dolor localizado en la cabeza, incluida la cara. La cefalea es un síntoma que la mayoría de las personas ha experimentado en alguna ocasión. En España, se ha estimado que un 74% de la población general (79% en mujeres) ha padecido dolores de cabeza a lo largo de su vida. Sobre todo cuando es frecuente e intensa, impide el desarrollo de las actividades profesionales, sociales y familiares, reduce enormemente la calidad de vida y tiene un elevado coste para el sistema sanitario y la sociedad. Así, las pérdidas derivadas del absentismo laboral y los gastos médicos ocasionados por cefalea en Europa se calculan en más de 170.000 millones de euros anuales; la causa fundamental de este enorme coste se debe a la disminución de la productividad laboral, puesto que la mayoría de las cefaleas primarias (no causadas por lesiones del sistema nervioso) producen más síntomas durante la vida productiva de las personas, es decir, entre los 25 y los 55 años.

La **migraña** es el tipo de cefalea primaria más frecuente en la práctica clínica habitual –supone algo más del 50% de los casos consultados en unidades especializadas en cefalea– y mejor estudiado. Se define como un *trastorno paroxístico con gran carga genética y se caracteriza por la aparición de crisis de dolor de cabeza recurrente e intenso que suelen durar entre 4 y 72 horas si no se tratan o se tratan sin éxito*. Las crisis de migraña se producen en personas constitucionalmente predispuestas, de forma recurrente, y se desencadenan en el hipotálamo (parte del cerebro responsable de la regulación hormonal, los ciclos de sueño, el hambre y la temperatura corporal), favorecidas o no por factores desencadenantes. Se define como *estatus migrañoso* a una crisis característica de migraña con duración superior a las 72 horas, que a menudo se relaciona con el abuso de fármacos.

El **dolor** asociado a esta enfermedad neurológica suele ser, de forma

característica, unilateral (localizado habitualmente en un lado o mitad de la cabeza), aunque a veces tiene localización bilateral, de intensidad moderada-grave, de carácter pulsátil (“latido dentro de la cabeza”), que empeora con el esfuerzo físico, se asocia a náuseas y vómitos, y se acompaña de fotofobia y fonofobia (hipersensibilidad a la luz y al ruido, respectivamente); de forma más infrecuente también puede aparecer dolor cervical, intolerancia a los olores y dificultad para pensar con claridad.

La migraña induce una incapacidad moderada o grave en prácticamente un 50% de las personas que la padecen y ocasiona un alto porcentaje de absentismo y pérdida de productividad laboral. Las comorbilidades que en mayor medida se asocian a cefalea migrañosa son: epilepsia, accidente cerebrovascular, ansiedad, insomnio, depresión, infarto de miocardio, fenómeno de Raynaud, síndrome de intestino irritable y trastornos del dolor como fibromialgia; la menstruación y la ovulación (con alteración de niveles hormonales) pueden aumentar también la frecuencia de las cefaleas.

Desde el punto de vista de su epidemiología, la migraña tiene una prevalencia aproximada del 12% en la población general, siendo del 17% en mujeres y del 6,5% en hombres; la prevalencia suele ser máxima entre los 30 y los 50 años de edad. En España, se ha descrito específicamente una prevalencia que oscila entre un 7% para los varones y un 16% para las mujeres, y las cifras se mantienen estables desde hace décadas. No obstante, algunos datos apuntan a que esta patología está altamente infradiagnosticada (solo un 30-40% de pacientes recibe la atención médica necesaria) y puede afectar a más de 5 millones de personas en España (casi 1 millón en su forma crónica).

En cualquier caso, la migraña ocupa el sexto lugar entre las enfermedades

más discapacitantes a nivel mundial, de acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En términos de años de vida vividos con discapacidad ocupa el segundo lugar, suponiendo una especial carga para las mujeres jóvenes y adultas. En España, se calcula que los pacientes migrañosos pierden una media de 7,6 días de trabajo al año (9,4 días al año para las mujeres) como consecuencia de su cefalea (Irimia *et al.*, 2012).

Se distinguen 2 **subtipos** fundamentales de migraña: migraña con aura (20% de las migrañas) y migraña sin aura (80%). El **aura** se caracteriza por una serie de síntomas que se originan en el cerebro, duran entre unos pocos minutos y una hora, se resuelven espontáneamente y generalmente preceden a la crisis de dolor. Los síntomas de aura más frecuentes (>90% de casos) son los trastornos visuales, como visión borrosa y la aparición de luces o líneas brillantes en el campo visual, pero también algunos pacientes experimentan dificultades para hablar, confusión u hormigueos en diferentes partes del cuerpo.

En cuanto a la frecuencia de los episodios de cefalea, la migraña se ha clasificado tradicionalmente en **episódica**, caracterizada por menos de 15 días de cefalea al mes (la migraña episódica con presencia de aura es la que se considera *migraña clásica*), o **crónica**, cuando se reportan 15 días o más de cefalea al mes con al menos 8 días de migraña –con o sin aura– durante más de 3 meses. En torno al 2,5% de pacientes con enfermedad episódica progresa a migraña crónica en el curso de 1 año, y la patología crónica en ocasiones remite a episódica (tasa de transición superior al 50% a los 3 años).

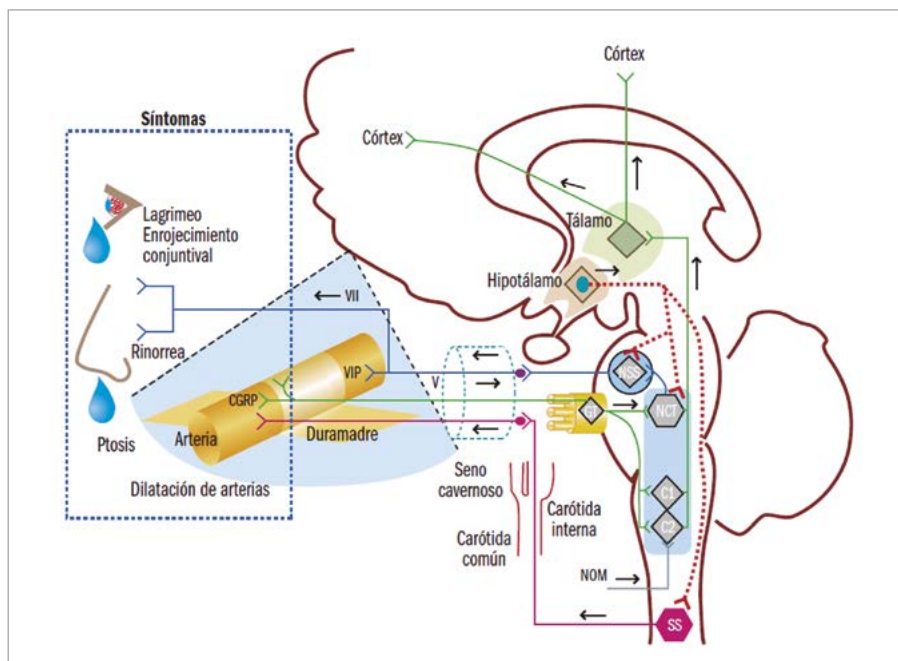
El abuso de fármacos, la elevada frecuencia de crisis, la predisposición genética, la alteración de neuroreceptores nociceptivos, factores psicopatológicos y mecanismos de

sensibilización central y periférica se han identificado entre los mecanismos de cronificación, que puede suceder en meses o años. No obstante, el pronóstico a largo plazo de la migraña es ampliamente variable, pudiendo reducirse los síntomas gradualmente con el paso de los años o incluso desaparecer completamente, mientras que en otros pacientes pueden continuar con la misma frecuencia y severidad o incluso empeorar y volverse más frecuentes.

El dolor asociado con la migraña aparece cuando se estimulan las aferencias trigeminales de la dura-madre; se inicia con perturbaciones en la frecuencia de descarga de las neuronas del tronco cerebral, específicamente en los núcleos del rafe y *locus coeruleus*. La perturbación de sus neurotransmisores (serotonina y noradrenalina) ocasiona una oleada de oligohemia a nivel cortical que se relaciona con la sintomatología de la migraña: el aura se asocia con la depresión inicial de potenciales corticales, y la inflamación vascular neurogénica, asociada a la estimulación anormal de receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, ocasiona la sensación dolorosa. Otros síntomas, como las náuseas, se deben a la alteración sobre el centro del vómito, y la fotofobia y la fonofobia a la estimulación anormal de receptores de serotonina corticales.

Paradójicamente, y aunque las molestias parecen originarse en el cerebro, conviene recordar que el propio tejido cerebral carece de receptores del dolor. Por el contrario, las estructuras extracraneales (piel, mucosas, músculos, arterias, venas y periostio) e intracraneales (duramadre y vasos sanguíneos intracraneales) sí son sensibles al dolor, recibiendo inervación del nervio trigémino y de fibras procedentes de las dos primeras ramas cervicales (**Figura 1**). Además, las fibras parasimpáticas y simpáticas también contribuyen a la inervación de las estructuras intracraneales. El estímulo doloroso se transmite hacia el núcleo espinal del trigémino a nivel del tronco del encéfalo y, posteriormente, hacia el tálamo y el córtex cerebral.

Figura 1. Etiopatogenia de la migraña.



El nervio trigémino (V) transmite las sensaciones dolorosas de la piel, la duramadre y los vasos sanguíneos. Después de hacer sinapsis en el ganglio trigeminal (GT), conecta con el núcleo caudal del trigémino (NCT). Las aferencias perivasculares del trigémino pueden activarse de forma antidrómica y liberar **péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)**, por sus siglas en inglés, lo que provoca vasodilatación, pues las fibras nociceptivas trigeminales positivas para CGRP forman un rico plexo en los vasos sanguíneos intracraneales. El NCT y los segmentos medulares C1-C2 conforman el complejo trigémino cervical que tiene conexiones con el nervio occipital mayor (NOM), el hipotálamo y el núcleo salivar superior (NSS). La conexión entre el sistema trigeminal y el parasimpático facial (VII) se produce al nivel del NSS y constituye el denominado reflejo trigémino autonómico. Las fibras parasimpáticas del facial (VII) alcanzan los vasos sanguíneos, donde liberan **péptido intestinal vasoactivo (VIP)** de efecto vasodilatador y causan la sintomatología autonómica parasimpática (enrojecimiento conjuntival, lagrimeo, rinorrea). Las fibras simpáticas (SS) abandonan la médula espinal a nivel T1 y también modulan el dolor. En el seno cavernoso confluyen el trigémino y las fibras simpáticas y parasimpáticas. El hipotálamo tiene

proyecciones hacia el NCT, NSS y las fibras simpáticas.

Aunque no se conocen en detalle las **causas** de la migraña o de la susceptibilidad a presentar episodios migrañosos, aproximadamente un 70% de las personas que la sufren tiene antecedentes familiares, lo que sugiere una causa genética del trastorno que posiblemente implica numerosos genes, haciendo que las manifestaciones sean muy variables. Además, se han identificado una serie de mutaciones genéticas responsables de cefaleas migrañosas poco frecuentes, como la *migraña hemipléjica familiar* (en la que se sabe que existe una mutación en el cromosoma 19 –19p13– de herencia autosómica dominante) o el *síndrome MELAS* (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares por afectación del ADN mitocondrial), y se han identificado varios genes en las formas habituales de migraña.

Según se ha sugerido previamente, existen una serie de desencadenantes del dolor que provocan alteraciones en el hipotálamo y, desde allí, se envían señales hacia el tronco cerebral, donde se localiza el denominado *generador de la migraña* (núcleos del rafe y locus coeruleus). Este centro generador pone en marcha los mecanismos respon-

sables del dolor: actúa a través de las fibras nerviosas del nervio trigémino y produce la dilatación e inflamación de los vasos sanguíneos del cerebro (fundamentalmente como efecto de los mediadores vasodilatadores CGRP y VIP) y las estructuras que lo recubren (duramadre), provocando el dolor. Precisamente, por ese motivo, los fármacos vasoconstrictores alivian la migraña. Una parte importante de las citadas actividades biológicas está mediada por el neurotransmisor **serotonina** (5-hidroxitriptamina; 5-HT), que ejerce efectos mayoritariamente vasodilatadores al actuar sobre receptores de tipo 5-HT_{1B} y 5-HT₇ (Cuéllar *et al.*, 2018).

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

El **objetivo** del tratamiento de la migraña es conseguir la eliminación del dolor y del resto de síntomas asociados, y que el paciente pueda continuar sus actividades con normalidad, recuperando así su calidad de vida. Se basa en los siguientes pilares fundamentales: a) identificación y, si es posible, supresión o limitación de los factores modificables de riesgo (o desencadenantes); b) control rápido de los síntomas y de la discapacidad, reduciendo la intensidad y acortando la duración de las crisis; c) prevención de la recurrencia de las crisis; y d) evitación o limitación de la incidencia de efectos adversos del tratamiento.

El **tratamiento sintomático** de las crisis de migraña debe realizarse en todos los pacientes, y tiene como objetivo la supresión rápida y de forma completa del dolor y la sintomatología acompañante. Puede realizarse con **fármacos no específicos** (paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos,

opiáceos), **fármacos específicos** (triptanes, derivados ergóticos) y fármacos coadyuvantes (como los antieméticos y los procinéticos). Las principales guías clínicas (por ejemplo, de Sociedades Europeas, de la American Academy of Neurology y del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología) recomiendan en primera línea el uso de **triptanes** –agonistas selectivos de los receptores de serotonina 5-HT₁ (sobre todo, de los subtipos B y D, que participan en la vasoconstricción de vasos sanguíneos cerebrales)– en pacientes con crisis de migraña moderadas o graves y también en las crisis leves que no responden a fármacos no específicos, siempre que no exista contraindicación para su uso. En la actualidad, los derivados ergóticos, como la ergotamina, no se recomiendan en los pacientes migrañosos *de novo*, fundamentalmente por la menor eficacia respecto a los triptanes y por su perfil de efectos adversos (Díaz *et al.*, 2019a).

En pacientes con más de 3 episodios de migraña al mes¹ está indicado el **tratamiento preventivo**, a fin de reducir la cronicidad (reducir la frecuencia de los días de migraña) y mejorar la calidad de vida del paciente, reduciendo el impacto de la migraña en su funcionalidad; se considera una profilaxis eficaz si a los 3 meses de tratamiento se ha alcanzado una reducción al menos del 50% de los ataques mensuales. No obstante, la profilaxis farmacológica debe ser parte de un paradigma de tratamiento multimodal, incorporando también aspectos no farmacológicos como la nutrición, el ejercicio físico o las intervenciones psicológicas, que han demostrado ser beneficiosos para los pacientes con migraña. Si bien muchos pacientes pueden manejarse suficientemente bien con intervenciones no farmacológicas, otros requieren profilaxis con fármacos por la alta gra-

vedad de la enfermedad caracterizada por ataques frecuentes y/o impacto funcional severo. Se calcula que alrededor del 25% de pacientes con migraña necesitan tratamiento preventivo, pero solo el 5% lo reciben.

El estándar de atención en la profilaxis de la migraña es similar para la migraña episódica y para la crónica, pero es bastante heterogéneo en todos los países europeos, con gran variedad de recomendaciones en las pautas nacionales de tratamiento. Los fármacos más comúnmente empleados en la UE y recomendados en las guías clínicas son: antiepilépticos (topiramato o valproato), betabloqueantes (propranolol, metoprolol), antidepresivos (amitriptilina), calcioantagonistas (flunarizina) y, por último, la toxina botulínica tipo A² en casos refractarios o con contraindicación de betabloqueantes y topiramato. Otros fármacos también han mostrado cierto grado de eficacia en la profilaxis de la migraña, pero no están aprobados para este uso en la mayoría de países, como, por ejemplo, venlafaxina, lisinopril o candesartán.

La selección de la opción idónea se hará en función de las características del paciente, teniendo en cuenta que, en el caso de la migraña crónica, la necesidad del tratamiento está determinada por la frecuencia de las crisis (especialmente si hay cefalea >15 días/mes) y el consumo de medicación sintomática (un alto consumo es un factor de cronificación de la migraña). En todo caso, las evidencias clínicas disponibles son limitadas –muchas derivadas de estudios realizados hace décadas (en base a estándares de calidad diferentes)– y los tratamientos aprobados, que no se desarrollaron originalmente para la profilaxis de la migraña y no se dirigen a la fisiopatología subyacente del trastorno, se asocian frecuentemente con eficacia

1 No hay un consenso sobre la frecuencia o duración de la cefalea migrañosa que requiera tratamiento profiláctico. De acuerdo con la Sociedad Española de Neurología (SEN), está indicado en pacientes que sufren ≥ 3 crisis de migraña al mes o, en caso de menor frecuencia, en situaciones de especial duración o intensidad, escasa respuesta o intolerancia al tratamiento sintomático, en pacientes que presentan auras prolongadas o con sintomatología basilar, o los que tienen una crisis epiléptica concomitante. Asimismo, estaría indicado cuando existe riesgo de abuso de fármacos o éste ya está presente.

2 La onabotulinumtoxina A actualmente solo está aprobada para pacientes con migraña crónica en algunos países europeos. Cada tratamiento con el fármaco requiere > 30 inyecciones en los músculos de la cabeza y el cuello, y los efectos adversos frecuentes incluyen dolor de cuello, dolor de cabeza, empeoramiento de la migraña, debilidad muscular y ptosis de los párpados.

variable e inconsistente (en casos de migraña episódica vs. crónica) y deficiente seguridad y tolerabilidad³, lo que conduce a bajas tasas de persistencia y adherencia, tanto en estudios clínicos como en la práctica clínica real (EMA, 2019). Como resultado, muchos pacientes con migraña cambian entre terapias y las tasas de interrupción aumentan aún más a medida que los pacientes pasan por varias terapias, con tasas de adherencia tan bajas como el 20% tras un año desde el inicio.

En definitiva, existe –o hasta hace poco ha existido– una necesidad médica no cubierta de nuevos agentes profilácticos eficaces, seguros y bien tolerados para mejorar los resultados a largo plazo de la profilaxis de migraña (Díaz *et al.*, 2019b).

La investigación clínica en torno al CGRP se centró inicialmente en pequeñas moléculas antagonistas del receptor de CGRP que, sin embargo, mostraron una notable hepatotoxicidad en diversos estudios, por lo que su desarrollo fue interrumpido y los trabajos se reorientaron al desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente contra el propio CGRP o su receptor, que en principio presentarían mayor vida media y ausencia de metabolismo hepático, con menor riesgo de elevación de enzimas hepáticas. Estos novedosos anticuerpos se han mostrado más

eficaces que los tratamientos “clásicos” y han abierto nuevos horizontes en la profilaxis de migraña. Así, en 2019 se incorporaron al mercado farmacéutico español **erenumab** y **galcanezumab**, dos nuevos anticuerpos monoclonales que muestran actividad antimigratoria por su capacidad de inhibir los efectos biológicos del neuropéptido CGRP. Mientras que erenumab se une al dominio extracelular del receptor de CGRP, galcanezumab se une específicamente al propio CGRP, pero ambos fármacos previenen, en última instancia, los efectos vasodilatadores y de modulación de las señales nociceptivas mediados por la unión del CGRP a su receptor, fundamentalmente en áreas cerebrales relevantes en la patogénesis de la migraña, como el ganglio del trigémino. En base a ello, ambos medicamentos (Aimovig® y Emgality®), administrados por vía subcutánea una vez al mes, han sido aprobados para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes.

Tras 6 meses de tratamiento, erenumab demostró la capacidad de reducir 2,5 y 1,8 días de migraña mensuales frente a placebo en pacientes con migraña crónica y migraña episódica, respectivamente; el beneficio en términos de porcentaje de respuesta se produjo en 1 de cada 4-6 pacientes con migraña episódica y en 1 de cada 6 con migraña crónica. Por su parte, en periodos de tratamiento similares,

galcanezumab aportó reducciones de la frecuencia de migraña de 2 días adicionales sobre placebo en ambos tipos de migraña; el beneficio se produjo en 1 de cada 4-5 pacientes con migraña episódica y en 1 de cada 8 con migraña crónica. Los análisis por subgrupos sugirieron que la eficacia de ambos fármacos es significativamente superior en pacientes que han fallado a ≥ 1 tratamiento preventivo previo frente a pacientes *naïve*, y algunos estudios con periodos de tratamiento más prolongados apuntan a que la eficacia de estos fármacos perdura en periodos de al menos 1 año.

Además, se trata de fármacos bien tolerados, que se asocian a reacciones adversas leves-moderadas y transitorias (con una incidencia de eventos adversos sin grandes diferencias frente a placebo) y a bajas tasas de abandono. En global, destacan por su frecuencia: reacciones en el lugar de inyección, reacciones de hipersensibilidad (prurito o eritema), infecciones del tracto respiratorio, estreñimiento, vértigo o fatiga. Aunque parece que la seguridad puede ser similar a la de otros fármacos profilácticos, no se dispone de datos a largo plazo y se plantea la incertidumbre de los riesgos potenciales derivados de la inhibición crónica de la acción vasodilatadora del CRPG, en especial los efectos cardiovasculares y sobre el embarazo (Fernández-Moriano *et al.*, 2019).

Acción y mecanismo

Fremanezumab es un anticuerpo monoclonal IgG2Δa/kappa humanizado (derivado de un precursor murino), que se une directamente al ligando CGRP con una alta afinidad y alta especificidad y bloquea la unión de sus dos

isoformas (α -CGRP y β -CGRP) a sus receptores, previniendo las actividades biológicas desencadenadas por esa unión. Aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto por el que fremanezumab previene las crisis

migrañosas, se cree que la prevención de la migraña se consigue gracias a su efecto modulador del sistema trigeminal. En base a ello, el medicamento ha sido oficialmente autorizado para la

3 Por ejemplo, topiramato se asocia con parestesia y disfunción cognitiva, y propranolol o metoprolol se han relacionado con mareos, depresión y aumento de peso. Así, la tasa de interrupción debida a eventos adversos en los ensayos clínicos de fase 3 para topiramato fue del 25%. La mala tolerabilidad de los fármacos usados en profilaxis (antidepresivos, anti-convulsivos, betabloqueantes) se traduce en la práctica real en tasas de mantenimiento del tratamiento de aproximadamente el 25% tras 6 meses y de solo el 14% a los 12 meses.

profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes.

Como se ha indicado anteriormente, el CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) es un neuropéptido que modula las señales nociceptivas y tiene efectos vasodilatadores, de forma que se han identificado concentraciones sanguíneas elevadas de CGRP (sobre todo, en sangre venosa yugular externa ipsilateral al dolor) en los ataques de migraña con o sin aura, y se han asociado a la fisiopatología de la enfermedad; los niveles de CGRP en suero y saliva también se elevan durante los ataques de migraña espontánea o en la migraña crónica. Se ha demostrado que los niveles plasmáticos de CGRP se normalizan con el alivio de la cefalea y, al contrario, la infusión intravenosa de CGRP desencadena una cefalea de tipo migrañoso en una alta proporción de pacientes (~60%).

El CGRP se libera en alto grado en las neuronas trigeminales (especialmente en fibras C no mielinizadas y pequeñas fibras Ad mielinizadas), a menudo junto con otros neuropéptidos como la sustancia P; las fibras nociceptivas trigeminales positivas para CGRP forman un rico plexo en los vasos sanguíneos intracraneales. Al liberarse periféricamente de las terminaciones

nociceptivas trigeminales activadas, este neuropéptido induce edema, aumenta el flujo sanguíneo y recluta células inflamatorias, promoviendo la inflamación neurogénica y provocando el dolor típico de la migraña. En las sinapsis del complejo trigeminocervical, CGRP transmite señales nociceptivas a través del tronco encefálico, al tálamo y la corteza somatosensorial, generando hiperalgesia. Durante la migraña, CGRP podría también sensibilizar los circuitos neuronales disminuyendo el umbral de aferencias sensoriales, conduciendo no solo a dolor sino también a alodinia (percepción anormal del dolor), náuseas, fotofobia y fonofobia.

Se entiende, por tanto, que la inhibición por fremanezumab de los efectos biológicos mediados por la unión de CGRP a su receptor atenuará los efectos vasodilatadores y sobre la percepción de CGRP y permitirá prevenir los ataques de migraña. Este anticuerpo podrá actuar fundamentalmente sobre las células del músculo liso en los vasos sanguíneos y las neuronas y las células gliales ubicadas fuera de la barrera hematoencefálica, probablemente en el ganglio trigémino y las estructuras paraventriculares del tronco encefálico. Los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que fremanezumab se une a α -CGRP con alta afinidad

y especificidad, pero que no se une a otros miembros de su familia estrechamente relacionados (por ejemplo, amilina, calcitonina, intermedina y adrenomedulina).

Habida cuenta de que CGRP tiene efectos pleiotrópicos, una serie de mecanismos biológicos podrían verse afectados por este nuevo anticuerpo monoclonal, conduciendo a efectos adversos. Sin embargo, los datos de la literatura científica y aquellos de seguridad en animales (sobre todo, en monos) sugieren que CGRP no juega un papel importante en la homeostasis en situaciones normales, si bien no puede excluirse categóricamente que la inhibición de sus acciones pueda conducir a eventos adversos en combinación con comorbilidades o factores de riesgo. De hecho, se planteó que la inhibición de los efectos del CGRP podría teóricamente atenuar la vasodilatación compensatoria en condiciones relacionadas con una isquemia, pero las evidencias clínicas de la administración de este tipo de anticuerpos anti-CGRP en pacientes con angina de pecho estable sugieren que éstos soportan el ejercicio físico con una duración similar respecto a la administración de placebo, sin agravarse la isquemia miocárdica (EMA, 2019).

Aspectos moleculares

Fremanezumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado de tipo IgG2 $\Delta\alpha$ /kappa producido por técnicas de ingeniería genética en células de ovario de hámster chino (CHO). Consta de dos cadenas ligeras idénticas entre sí y otras dos cadenas pesadas idénticas entre sí. Cada cadena ligera está formada por 214 residuos aminoácidos, y se predice que cada cadena pesada contiene 448 aminoáci-

dos⁴. El peso molecular de fremanezumab es de 148 kDa.

La molécula, glicosilada en el residuo de asparagina en posición 298 de las cadenas pesadas, contiene un total de 36 residuos de cisteína con capacidad de formar puentes disulfuro inter e intracatenarios. Cabe destacar que la introducción de 2 mutaciones en la región constante (Fc) de las cadenas

pesadas de fremanezumab limita sus funciones efectoras, evitando una estimulación de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos o la lisis mediada por el complemento.

Habida cuenta de que CGRP tiene efectos pleiotrópicos, una serie de mecanismos biológicos podrían verse afectados por este nuevo anticuerpo monoclonal, conduciendo a efectos

⁴ En el extremo C-terminal de las cadenas pesadas se ha eliminado un residuo de lisina, modificación típica de las moléculas de IgG expresadas en células de la línea celular CHO; por tanto, las cadenas pesadas de fremanezumab constan de un total de 447 residuos aminoácidos.

adversos. Sin embargo, los datos de la literatura científica y aquellos de seguridad en animales (sobre todo, en monos) sugieren que CGRP no juega un papel importante en la homeostasis en situaciones normales, si bien no puede excluirse categóricamente que la inhibición de sus acciones pueda

conducir a eventos adversos en combinación con comorbilidades o factores de riesgo. De hecho, se planteó que la inhibición de los efectos del CGRP podría teóricamente atenuar la vasodilatación compensatoria en condiciones relacionadas con una isquemia, pero las evidencias clínicas

de la administración de este tipo de anticuerpos anti-CGRP en pacientes con angina de pecho estable sugieren que éstos soportan el ejercicio físico con una duración similar respecto a la administración de placebo, sin agravarse la isquemia miocárdica (EMA, 2019).

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad clínicas de fremanezumab por vía subcutánea han sido adecuadamente contrastadas en la indicación y dosis autorizadas fundamentalmente mediante 3 ensayos pivotaes de fase 3, incluyendo un estudio a largo plazo.

Dos de ellos tuvieron un diseño muy similar: aleatorizados, multicéntricos y multinacionales, doblemente ciegos, de grupos paralelos y controlados por placebo, de 12 semanas de duración. Incluyeron pacientes con migraña de tipo crónico (≥ 15 días de cefalea al mes con ≥ 8 días de migraña al mes) o tipo episódico (< 15 días de migraña al mes), que debían tener antecedentes de migraña con o sin aura de ≥ 12 meses (según los criterios diagnósticos de la ICHD-3)⁵, pero excluyeron pacientes con edad > 70 años, con uso excesivo (> 4 días/mes) de opioides o barbitúricos, antecedentes de problemas cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o tromboembolismo) y pacientes que habían fracasado al tratamiento con fármacos preventivos de al menos dos grupos distintos. Se permitió a los pacientes incluidos usar tratamientos sintomáticos contra la cefalea aguda durante los estudios y, además, a un subgrupo (21% en ambos estudios) también se les permitió usar de manera profiláctica algún otro fármaco de los comúnmente usa-

dos (betabloqueantes, calcioantagonistas, antidepresivos, antiepilépticos).

El estudio realizado en pacientes con **migraña crónica** (TV48125-CNS-30049) aleatorizó 1.130 pacientes en uno de los 3 grupos de tratamiento: i) dosis inicial de 675 mg de fremanezumab seguida de 225 mg una vez al mes; ii) una dosis 675 mg de fremanezumab cada 3 meses, seguida de 1 inyección subcutánea mensual de placebo; o iii) una inyección mensual de placebo. Las características demográficas y de la enfermedad estaban bien equilibradas entre grupos, destacando que, en global, los pacientes tenían una mediana de edad de 41 años, el 88% eran mujeres y el 79% de raza blanca, la frecuencia media de cefaleas al inicio era de unos 21 días al mes (unos 13 días de intensidad moderada o grave), y una proporción importante había usado previamente topiramato (30%) u onabotulinumtoxina A (15%).

Un total de 1.034 pacientes completaron la fase de tratamiento de 12 semanas, periodo durante el cual se determinó como variable principal de eficacia la variación media -con respecto al inicio- en el promedio de días al mes con cefalea de intensidad al menos moderada. Entre las variables secundarias, se consideraron la tasa de respuesta del 50%, la variación media

en la puntuación de la escala HIT-6 (prueba del impacto de la cefalea, por sus siglas en inglés) comunicada por el paciente y la variación en la media de días al mes de uso de medicamentos para la cefalea aguda. Los resultados divulgados, recogidos en la **Tabla 1**, demuestran que la pauta mensual y la trimestral de fremanezumab inducen una mejoría clínicamente superior a placebo, evidenciándose un efecto estadísticamente significativo ya desde el primer mes, que se mantuvo durante el periodo de tratamiento.

De manera interesante, el análisis por subgrupos reveló que, en pacientes que recibían a la vez otro fármaco para la profilaxis de migraña, la magnitud del beneficio clínico era similar con las pautas trimestral y mensual de fremanezumab, con reducciones respecto a placebo de -1,3 y -2,0 días mensuales con cefalea al menos moderada, respectivamente. Esa misma diferencia para ambos grupos se observó en pacientes tratados previamente con onabotulinumtoxina A, mientras que la eficacia en pacientes que habían usado previamente topiramato parece superior: la diferencia con respecto a placebo para la reducción del número de días mensuales con cefalea al menos moderada fue de -2,7 días para la pauta trimestral de fremanezumab y de -2,9 días para la pauta mensual. La

5 El diagnóstico de cefalea según los criterios de la ICHD-3 (International Classification of Headache Disorders, 3rd edition) requiere que el paciente haya presentado al menos 5 ataques de cefalea de 4-72 h de duración, no tratados o insatisfactoriamente tratados, y que cumplan al menos dos de los siguientes criterios: dolor de localización unilateral, pulsátil, moderado o severo en intensidad, agravado por la actividad física de rutina o que impide desarrollarla. Además, durante la cefalea debe aparecer al menos uno de los siguientes síntomas: náuseas o vómitos, o ambos, fotofobia o fonofobia.

Tabla 1. Resultados de eficacia a las 12 semanas de fremanezumab en migraña crónica en comparación con placebo.

Ensayo clínico	TV48125-CNS-30049		
Brazo de tratamiento	Fremanezumab 675 mg/3 meses (N= 376)	Fremanezumab 675 mg + 225 mg/mes (N= 379)	Placebo (N= 375)
Variable primaria			
Media de días al mes con cefalea ≥ moderada			
Media al inicio	13,2	12,8	13,3
Cambio medio	-4,3	-4,6	-2,5
Diferencia respecto a placebo	-1,8	-2,1	-
Valor de p (vs. placebo)	<0,0001*	<0,0001*	-
Variables secundarias			
Media de días al mes con migraña			
Media al inicio	16,2	16,0	16,3
Cambio medio	-4,9	-5,0	-3,2
Diferencia respecto a placebo	-1,7	-1,9	-
Valor de p (vs. placebo)	<0,0001*	<0,0001*	-
Tasa de respuesta 50% % pacientes con reducción de ≥ mitad de días de migraña al mes	37,6% (p< 0,001*)	40,8% (p< 0,001*)	18,1%
Puntuación total en la escala HIT-6			
Media al inicio	64,3	64,6	64,1
Cambio medio	-6,4	-6,7	-4,5
Valor de p (vs. placebo)	=0,0001*	<0,0001*	-
Días mensuales de uso de tratamiento sintomático			
Media al inicio	13,0	13,1	13,0
Cambio medio	-3,7	-4,2	-1,9
Diferencia respecto a placebo	-1,7	-2,3	-
Valor de p (vs. placebo)	<0,0001*	<0,0001*	-
Referencia	(Silberstein <i>et al.</i> , 2017)		

* Significación estadística.

mayoría (52%) de pacientes que tenían un uso excesivo de medicación para la cefalea aguda se benefició en términos similares, verificándose diferencias de -2,2 y -2,7 días respecto a placebo para ambos brazos de tratamiento.

El estudio de fremanezumab en el contexto de **migraña episódica** (TV48125-CNS-30050) aleatorizó un total de 875 pacientes en tres grupos de tratamiento iguales que en el estudio anterior, con la salvedad de que la pauta de fremanezumab mensual no incluía dosis de carga de 675 mg; 791 pacientes completaron el tratamiento de 12 semanas. Las características de los pacientes también estaban bien balanceadas entre grupos: mediana de edad de 42 años, 85% mujeres, 80% de raza blanca, frecuencia media de migrañas al inicio de 9 días al mes y el 19% de los pacientes había usado previamente topiramato.

Se determinó como variable principal de eficacia el cambio medio con respecto al inicio en el promedio de días mensuales con migraña al mes. Las variables secundarias fueron similares a las comentadas en el estudio de migraña crónica, si bien para evaluar el impacto de la migraña sobre la calidad de vida comunicada por los pacientes se usó la puntuación de la escala MIDAS (del inglés, *Migraine Disability Assessment*). De nuevo, en comparación con placebo, las dos pautas posológicas de fremanezumab indujeron una mejoría clínicamente significativa respecto al inicio, con una eficacia constatada desde el primer mes y constante durante todo el estudio. Los resultados se recogen en la **Tabla 2**.

En aquellos pacientes que recibían a la vez otro fármaco para la profilaxis de la migraña, la mejoría frente a placebo fue ligeramente superior, con una

reducción media de -1,8 y -2,0 días de migraña al mes con la pauta trimestral y la pauta mensual de fremanezumab, respectivamente. Asimismo, entre quienes habían sido tratados previamente con topiramato, la diferencia entre tratamientos se alcanzó los -2,3 y -2,4 días con migraña al mes para las pautas trimestral y mensual, respectivamente.

Por último, se han divulgado los resultados preliminares de un **ensayo a largo plazo** aún en marcha (estudio HALO), que presenta un diseño aleatorizado, multicéntrico y multinacional, completamente ciego y de fase 3, en el que se han enrolado los pacientes que habían completado los dos estudios previamente comentados y nuevos pacientes con migraña crónica o episódica, hasta un total de 1.890 pacientes asignados en dos brazos de tratamiento (675 mg de fremanezumab cada 3

Tabla 2. Resultados de eficacia a las 12 semanas de fremanezumab en migraña episódica en comparación con placebo.

Ensayo clínico	TV48125-CNS-30050		
Brazo de tratamiento	Fremanezumab 675 mg/3 meses (N= 288)	Fremanezumab 225 mg/mes (N= 287)	Placebo (N= 290)
Variable primaria			
Media de días al mes con migraña			
Media al inicio	9,2	8,9	9,1
Cambio medio	-3,4	-3,7	-2,2
Diferencia respecto a placebo	-1,3	-1,5	–
Valor de p (vs. placebo)	<0,0001*	<0,0001*	–
Variables secundarias			
Media de días al mes con cefalea ≥ moderada			
Media al inicio	7,2	6,8	6,9
Cambio medio	-3,0	-2,9	-1,5
Diferencia respecto a placebo	-1,5	-1,5	–
Valor de p (vs. placebo)	<0,0001*	<0,0001*	–
Tasa de respuesta 50%			
% pacientes con reducción de ≥ mitad de días de migraña al mes	44,4% (p<0,001*)	47,7% (p<0,001*)	27,9%
Puntuación total en la escala MIDAS			
Media al inicio	41,7	38,0	37,3
Cambio medio	-23,0	-24,6	-17,5
Valor de p (vs. placebo)	=0,0023	<0,0001*	–
Días mensuales de uso de tratamiento sintomático			
Media al inicio	7,7	7,7	7,7
Cambio medio	-2,9	-3,0	-1,6
Diferencia respecto a placebo	-1,3	-1,4	–
Valor de p (vs. placebo)	<0,0001*	<0,0001*	–
Referencia	(Docick <i>et al.</i> , 2018)		

* Significación estadística.

meses o bien 225 mg/mes) durante un periodo de 12 meses adicionales.

Los datos sugieren que la eficacia de fremanezumab se mantiene en el tiempo. A los 6 meses se observó una reducción promedio –respecto al inicio– de -4,9 y -5,0 días de migraña al mes en pacientes con migraña episódica para las pautas mensual y trimestral, respectivamente, y de -7,9 y -6,5 días mensuales de migraña en pacientes con migraña crónica; la tasa de respuesta 50% respecto a los días mensuales con cefalea al menos moderada se verificó en el 61 y 65% de pacientes con migraña episódica y en el 56 y 51% de pacientes con migraña crónica. De forma interesante, combinando los datos de las dos pautas posológicas, después de 12 meses de tratamiento en este estudio (total de 15 meses) se observó una reducción de -6,6 días mensuales de migraña en comparación con el valor

basal de los estudios de 12 semanas, que se asociaba con una tasa de respuesta del 50% en un 61% de los pacientes.

En lo referente a la **seguridad**, los datos derivan de más de 2.500 pacientes tratados con fremanezumab en los estudios de registro, de los cuales más de 1.400 recibieron el tratamiento durante al menos 12 meses. La incidencia de eventos adversos reportados fue similar para las dos pautas evaluadas de fremanezumab (una dosis trimestral o una dosis mensual) y sin diferencias reseñables en comparación con placebo, de forma que aproximadamente el 66-75% del conjunto de pacientes en los estudios de 12 semanas y el de largo plazo experimentaron algún evento adverso. No obstante, una amplia mayoría fueron leves-moderados, autolimitados y tendieron a reducir su frecuencia con el tiempo de uso, por lo que las tasas de abandono del trata-

miento experimental por problemas de seguridad fueron bajas (<3%).

Los eventos adversos se relacionaron con el tratamiento en el 47-51% de los pacientes tratados con fremanezumab (vs. 37-42% con placebo). En los primeros tres meses, las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia tanto en pacientes con migraña crónica como episódica fueron las reacciones en el lugar de inyección (43-45% vs. 38% con placebo), destacando: dolor (26-30% vs. 26-28%), induración (20-25% vs. 15-18%), eritema (18-20% vs. 14-16%) y prurito (2%). El tratamiento a largo plazo (> 1 año) no parece revelar aspectos nuevos de seguridad.

Ante el riesgo teórico de que la acción inhibitoria de fremanezumab sobre la vasodilatación (al inhibir las acciones de CGRP) pueda empeorar los acontecimientos isquémicos (ictus, acci-

dente isquémico transitorio, infarto de miocardio), hay que mencionar que la incidencia de eventos cardiovascular y cerebrovasculares en los estudios clínicos controlados fue baja y similar entre placebo y erenumab (hipertensión ~2%, sofocos < 1% y palpitaciones < 1%), en la mayoría de casos con una

improbable relación causal con el fármaco. Sin embargo, la baja proporción de pacientes de > 65 años evaluados (quienes tendrían un riesgo cardiovascular incrementado) determina que este potencial riesgo aún no pueda ser descartado. Con respecto a la inmunogenicidad, no se identificaron diferen-

cias remarcables de seguridad ni de eficacia en aquellos pocos pacientes con positividad de anticuerpos (incidencia de anticuerpos anti-fármaco no neutralizantes del 2,3% a los 12 meses y de neutralizantes de <1%).

Aspectos innovadores

Fremanezumab es un nuevo anticuerpo monoclonal que muestra actividad antimigrañosa por su capacidad de inhibir las acciones del neuropéptido CGRP (*péptido relacionado con el gen de la calcitonina*). Comparte mecanismo de acción con el previamente comercializado galcanezumab: se une con alta especificidad y afinidad al péptido CGRP (en sus dos isoformas, α y β) y evita los efectos biológicos –fundamentalmente, vasodilatación y modulación de señales nociceptivas– mediados por su unión al receptor en áreas cerebrales relevantes en la patogénesis de la migraña, como el ganglio del trigémino. Pese a que se desconoce el mecanismo de acción exacto por el que fremanezumab previene las crisis migrañosas, el medicamento ha sido oficialmente autorizado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes.

Los datos clínicos que respaldan su autorización por vía subcutánea derivan fundamentalmente de 2 amplios ensayos pivotaes de fase 3, doblemente ciegos y controlados por placebo, de 12 semanas de duración. El primero de ellos se realizó sobre un total de 1.130 pacientes con migraña crónica con o sin aura y con una media de 21 días al mes con cefalea (13 días de intensidad moderada o grave); en torno a la mitad de pacientes habían fallado previamente a un tratamiento profiláctico (topiramato u onabotulinumtoxina

A). Las dos pautas del fármaco (675 mg/3 meses y 225 mg/mes con dosis de carga de 675 mg) indujeron una reducción estadísticamente significativa del número de días con cefalea al menos moderada, con diferencias frente a placebo próximas a 2 días mensuales (-4,3/-4,6 vs. -2,5 días con placebo; $p < 0,0001$). Además, se verificó que casi el doble de pacientes tratados con el fármaco respondía con reducción de al menos un 50%⁶ del número de días con migraña al mes –requisito para considerar eficaz la profilaxis– en comparación con el grupo placebo (38-41% vs. 18%), lo cual se relacionaba con unos 2 días mensuales menos de uso de tratamiento sintomático.

El segundo estudio incluyó 875 pacientes con migraña episódica con una frecuencia media de 9 días de migraña al mes, en este caso con una menor proporción de pre-tratados (~19% con topiramato). A las 12 semanas, las dos pautas de fremanezumab también demostraron superioridad frente a placebo, con reducciones adicionales de -1,3 a -1,5 días mensuales con migraña (-3,4/-3,7 vs. -2,2 días; $p < 0,0001$) y de -1,5 días mensuales con cefalea al menos moderada (-3,0/-2,9 vs. -1,5 días; $p < 0,0001$). De nuevo, la tasa de respuesta 50%⁷ aumentaba hasta el 44-48% de los pacientes (vs. 28% con placebo) y el número de días mensuales con tratamiento sintomático se reducía en 1,4 días frente a placebo. A

pesar de que en ambos estudios se observa cierta superioridad numérica en la pauta mensual de fremanezumab, la diferencia respecto a la pauta trimestral es mínima como para considerar que representa un beneficio.

Cabe destacar que la eficacia del fármaco se constató desde el primer mes y fue constante durante el periodo de tratamiento en ambos estudios, mejorando los resultados percibidos por los pacientes en las escalas de calidad de vida (sugere de una reducción del impacto de la migraña en actividades de la vida diaria). Además, los análisis por subgrupos confirmaron la consistencia de dicha eficacia con independencia de factores como la edad, el sexo, la raza, el uso concomitante o pasado de fármacos preventivos y el uso excesivo de medicación para la cefalea aguda. Los datos apuntan, incluso, a que los pacientes pre-tratados con topiramato podrían beneficiarse en mayor medida del tratamiento (en comparación con pacientes *naïve* a la profilaxis), al observarse reducciones de casi 3 días mensuales con cefalea al menos moderada en pacientes con migraña crónica y de casi 2 días y medio con migraña al mes en aquellos con migraña episódica.

De manera interesante, un tercer estudio no controlado a largo plazo, de fase 3, aleatorizado, ciego y de grupos paralelos, que incluyó hasta un total

6 No obstante, el efecto parece limitado, pues sería necesario tratar a 4-5 pacientes para lograr esa reducción del 50% en uno.

7 En pacientes con migraña episódica, se estimó que fue necesario tratar a 5-6 pacientes para que uno de ellos obtuviera una profilaxis adecuada.

de casi 1.900 pacientes (muchos de ellos procedentes de los estudios de 12 semanas) demostró que la eficacia de fremanezumab se mantiene en el tiempo en periodos de 1 año de tratamiento. La combinación de los datos de las dos pautas posológicas –mensual y trimestral– demuestra que tras 12 meses de tratamiento en ese estudio (total de 15 meses en la mayoría de pacientes) se verificaba una reducción de -6,6 días mensuales de migraña en comparación con el valor basal antes de los estudios de 12 semanas, asociada con una tasa de respuesta del 50% en un 61% de los pacientes.

Por otra parte, el perfil toxicológico de fremanezumab parece bien definido y relativamente benigno, con una incidencia global de eventos adversos (66-75%) sin diferencias notables entre las dos pautas de tratamiento y en comparación con placebo, ni en función del tipo de migraña; la práctica totalidad de los mismos fueron leves-moderados y autolimitados, lo cual se traduce en bajas tasas de abandono del tratamiento experimental (< 3%). Los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron ligeramente más frecuentes con fremanezumab que con placebo (47-51% vs. 37-42%), desatacando, por su frecuencia, las reacciones en el lugar de inyección (43-45% vs. 38% con placebo), principalmente dolor (26-30% vs. 26-28%), induración (20-25% vs. 15-18%), eritema (18-20% vs. 14-16%) y prurito (2%). Por la limitación de la evidencia, se plantea aún la incertidumbre de los riesgos potenciales derivados de la inhibición crónica de la acción vasodilatadora del CRPG, en especial los efectos cardiovasculares y en mayores de 65 años.

El adecuado diseño de los estudios realizados permite, por tanto, confirmar la superioridad clínica de fremanezumab frente a placebo (quizá ligeramente más eficaz en casos de migraña crónica). Sin embargo, la falta de comparación directa del nuevo fármaco con

otros anticuerpos monoclonales anti-CGRP –erenumab o galcanezumab– o con el resto de alternativas terapéuticas disponibles para la profilaxis de migraña crónica o episódica –topiramato, toxina botulínica, betabloqueantes, flunarizina o amitriptilina– dificultan su correcto posicionamiento. Como ya indicábamos (Fernández-Moriano, 2019), las comparaciones indirectas, con grandes limitaciones intrínsecas –por diferencias en el perfil de los pacientes incluidos en ensayos clínicos, periodos de tratamiento, variables, etc.– son escasas en este campo y, en todo caso, con el resto de opciones profilácticas apuntarían a reducciones de entre -0,5 y -2,4 días con migraña al mes más que placebo.

Así pues, los resultados comentados para fremanezumab sugieren que ejerce una eficacia dentro de ese rango; en una comparación indirecta no ajustada también sería similar a la demostrada a los 3-6 meses por erenumab (reducción de 2,5 y 1,8 días mensuales de migraña en pacientes con migraña crónica y episódica, respectivamente) y por galcanezumab (reducción de 2 días mensuales en ambos tipos de migraña), sin que por ahora se pueda establecer la superioridad de uno u otro fármaco. El perfil de seguridad de fremanezumab coincide especialmente con el de galcanezumab, con el que comparte mecanismo de acción, y puede superar la principal limitación de toxicidad asociada a los fármacos clásicamente empleados en la profilaxis de migraña, para los que se han reportado elevadas tasas de abandono (por ejemplo, a los 6 meses, de hasta el 45% con topiramato). No obstante, se debe esperar a futuros estudios con mayor seguimiento para esclarecer los riesgos de seguridad a largo plazo de estos anticuerpos anti-CGRP, ya que son tratamientos que, *a priori*, pueden prolongarse en el tiempo.

En resumen, fremanezumab no aporta ninguna innovación en términos meca-

nísticos respecto al ya comercializado galcanezumab. Ha demostrado eficacia significativa en comparación con placebo desde la primera administración en la reducción de la frecuencia de crisis de migraña y sobre la funcionalidad de los pacientes, tanto *naïve* como pre-tratados sin éxito con una opción terapéutica, si bien la magnitud del beneficio clínico parece modesta y no hay evidencias de su efecto sobre la intensidad y la duración de las crisis de migraña. El IPT de la AEMPS considera que fremanezumab se incorpora al grupo de antagonistas del CGRP y, ante la ausencia de evidencias de un beneficio clínico añadido, puede ser una alternativa a erenumab y galcanezumab⁸ en pacientes en los que no exista mejoría o que presenten intolerancia a las otras opciones de profilaxis antimigrañosa. Su uso en primera línea se ve aún limitado por la falta de datos de eficacia y seguridad a largo plazo, teniendo en cuenta, además, que ha sido financiado en una indicación más restringida (profilaxis de migraña en pacientes con ≥ 8 días de migraña al mes y ≥ 3 fracasos de tratamientos previos –incluyendo la toxina botulínica– durante 3 meses), lo cual limitará su uso en la práctica clínica a las últimas líneas de tratamiento.

8 La única ventaja de fremanezumab frente a otros antagonistas de CGRP podría relacionarse con la autorización de la pauta posológica de una dosis trimestral (galcanezumab y erenumab son de una administración mensual por vía subcutánea), que podría favorecer la adherencia terapéutica, pero esto aún debe ser evaluado.

Valoración

Fremanezumab

▼ Ajoyv® (Teva)

Grupo Terapéutico (ATC): N02CD03. PREPARADOS ANTIMIGRAÑOSOS. Antagonistas del ligando del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

Indicaciones autorizadas: profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes.

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Erenumab	Aimovig	Novartis	2019
Galcanezumab	Emgality	Lilly	2019

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Ajoyv® (fremanezumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191358001/FT_1191358001.html.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de posicionamiento terapéutico de erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de migraña. IPT, 62/2019. V1. 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-erenumab-Aimovig.pdf?x57092>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de posicionamiento terapéutico de fremanezumab (Ajoyv®) en la profilaxis de migraña. IPT, 11/2020. V1. 2020. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_11-2020-fremanezumab-Ajoyv.pdf?x93159.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de posicionamiento terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña. IPT, 63/2019. V1. 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf?x69938>

Cuellar Rodríguez S. Migraña. Panorama Actual Med. 2018; 42(415): 634-53.

Díaz García Ó, Dévora Figueroa C, Díez González LM, Fernández del

Pozo de Salamanca MB. Farmacología del sistema nervioso. En: *Trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019a. p. 1-120.

Díaz García Ó, Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM.

Terapéutica del dolor. En: *Trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019b. p. 121-46.

Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blanken-

biller T et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 319(19): 1999-2008. DOI: 10.1001/jama.2018.4853.

European Medicines Agency (EMA). Ajoyv® - European Public Assessment Report (EPAR). 2019. EMA/118499/2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ajovy-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Fernández Moriano C. Erenumab (▼Aimovig®) y galcanezumab (▼Emgality®) en profilaxis de migraña. Panorama Actual Med. 2019; 43(429): 1384-97.

Gao B, Sun N, Yang Y, Sun Y, Chen M, Chen Z et al. Safety and Efficacy of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Meta-Analysis From Randomized Controlled Trials. *Front Neurol*. 2020; 11: 435. DOI: 10.3389/fneur.2020.00435.

Hoy SM. Fremanezumab: First Global Approval [published correction appears in *Drugs*. 2019 Apr;79(5):585]. *Drugs*. 2018; 78(17): 1829-34. DOI: 10.1007/s40265-018-1004-5.

Irimia Sieira P, Martínez-Vila E. Terapéutica de la migraña y de otras cefaleas. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 109-22.

Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blanken-
biller T et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377(22): 2113-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1709038.