

Erenumab Galcanezumab en profilaxis de migraña

▼Aimovig® (Novartis)

▼Emgality® (Lilly)

Carlos Fernández Moriano

Resumen

Erenumab y galcanezumab son dos nuevos anticuerpos monoclonales que muestran actividad antimigránea por su capacidad de inhibir los efectos biológicos del neuropéptido CGRP (*péptido relacionado con el gen de la calcitonina*). 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, 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.

Erenumab ha sido autorizado en base a los datos derivados de 2 amplios ensayos pivotales de fase 2/3 de 3-6 meses de duración, doblemente ciegos y controlados por placebo, en pacientes con migraña crónica y con migraña episódica (con medias de 18 y 8 días con migraña al mes), en quienes se observaron reducciones de 2,5 días y de 1,8 días de migraña mensuales frente a placebo, 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 otro lado, los datos conducentes a la autorización de galcanezumab derivaron de 3 ensayos pivotales de fase 3 de 3-6 meses de duración, doblemente ciegos y controlados por placebo, en pacientes con migraña crónica y con migraña episódica (medias de 19 y 9 días de migraña al mes), en quienes se observaron 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 períodos de tratamiento más prolongados apuntan a que la eficacia de estos fármacos perdura en períodos de en torno a 1 año.

Fernández Moriano C. Erenumab (Aimovig®) y galcanezumab (Emgality®) en profilaxis de migraña. Panorama Actual Med. 2019; 43 (429): 1384-1397

Con respecto a la seguridad clínica, erenumab y galcanezumab parecen bien tolerados en los períodos de seguimientos de los estudios, con una incidencia de eventos adversos sin grandes diferencias frente a placebo. A grandes rasgos, las reacciones adversas descritas fueron leves-moderadas y transitorias y se asociaron 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.

No se dispone de comparaciones directas de la farmacodinamia de erenumab y galcanezumab frente al resto de alternativas terapéuticas, pero las comparaciones indirectas sugieren que su eficacia puede ser similar a la del resto de opciones tanto en migraña episódica como crónica (topiramato, propranolol, funarizina, amitriptilina o toxina botulínica) y no se pueden sacar aún conclusiones firmes sobre su superioridad o inferioridad. Parece, no obstante, que el perfil toxicológico y el régimen posológico de los nuevos fármacos podrían suponer una ventaja en términos de adherencia terapéutica, uno de los principales problemas en la profilaxis de migraña.

En definitiva, erenumab y galcanezumab aportan innovación al inaugurar una vía farmacológica en su indicación, pero la eficacia que han mostrado sobre la frecuencia de migraña frente a placebo es moderada, y el beneficio clínico parece modesto (tampoco han mostrado eficacia sobre la intensidad o duración del dolor). Las incertidumbres actuales de seguridad y eficacia a largo plazo limitan su uso en primera línea, y los dos nuevos medicamentos se considerarán en pacientes en los que no exista mejoría o que presenten intolerancia a las otras opciones de profilaxis antimigránea y sin más alternativas terapéuticas, en quienes el beneficio puede ser relevante.

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. La cefalea, 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 producen más síntomas durante la vida productiva de las personas, es decir, entre los 25 y los 55 años.

La **migránea** es el tipo de cefalea primaria (no causada por lesiones del sistema nervioso) más frecuente en la práctica clínica habitual –representa algo más del 50% de los casos consultados en unidades especializadas en cefalea– y mejor estudiado. Se trata de 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 migránea 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 migráñoso a una crisis característica de migránea con duración superior a las 72 horas, que a menudo se relaciona con el abuso de fármacos.

El **dolor** 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 migránea 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 migráñosa son: epilepsia, accidente cerebrovascular, ansiedad, depresión, infarto de miocardio, fenómeno de Raynaud, síndrome de intestino irritable y trastornos del dolor como fibromialgia; la menstruación y la ovulación pueden aumentar la frecuencia de las cefaleas.

La migránea tiene una prevalencia aproximada del 12% en la población general, siendo del 17% en mujeres y del 6,5% en hombres. En la población general española, 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. Algunos datos apuntan a que esta enfermedad neurológica está altamente infradiagnosticada (solo un 30-40% de pacientes recibe la atención médica necesaria) y puede afectar a más de 5 millones en España (casi 1 millón en su forma crónica). La migránea ocupa el lugar número 6 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 migránea: migránea con aura (20% de las migráneas) y migránea 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 migránea se ha clasificado tradicionalmente en **episódica**, caracterizada por menos de 15 días de cefalea al mes, o **crónica**, cuando se reportan 15 días o más de cefalea al mes con al menos 8 días de migránea (con o sin aura) durante más de 3 meses. En torno al 2,5% de pacientes con enfermedad episódica progresan a migránea 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 neuropeptoides 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.

El dolor asociado con la migránea aparece cuando se estimulan las aferencias trigeminales de la duramadre; se inicia con perturbaciones en la frecuencia de

descarga de las neuronas del tronco cerebral (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 extracraneales. 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.

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 antidirórica y liberar **péptido relacionado con el gen de la calcitonina** (CGRP, por sus siglas en inglés), lo que provoca vasodilatación (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

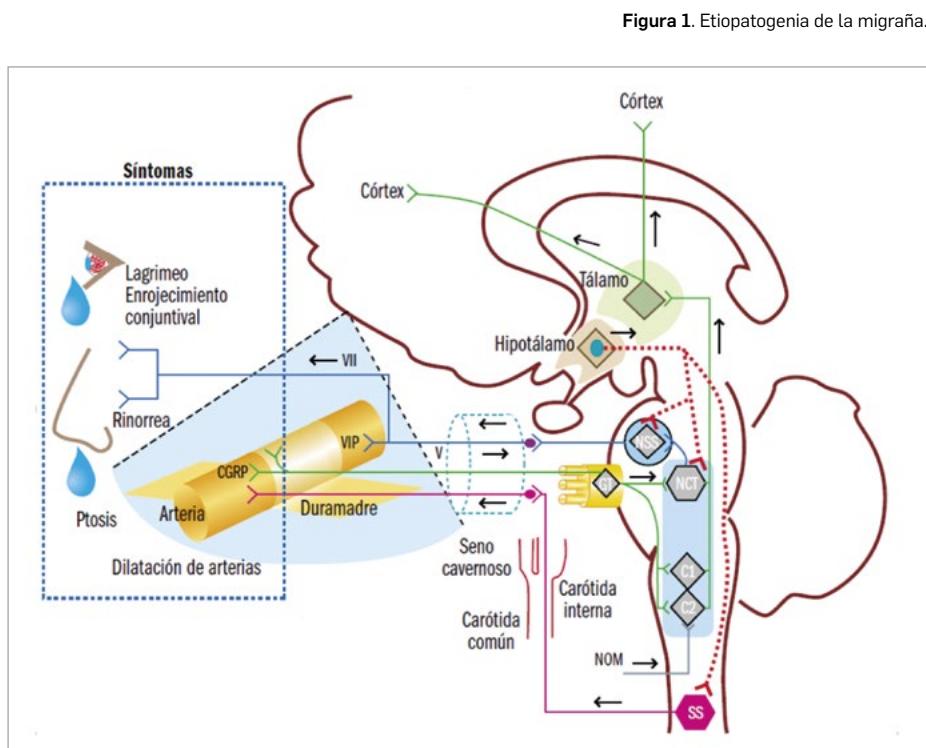


Figura 1. Etiopatogenia de la migraña.

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 autónomo. 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, lagrimo, 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 SS y parasimpáticas. El hipotálamo tiene proyecciones hacia el NCT, NSS y las SS.

Aunque no se conocen en detalle las **causas** de la migraña, aproximadamente un 70% de las personas que la sufren tiene antecedentes familiares, lo que sugiere una causa genética del trastorno. Además, se han identificado una serie de mutaciones genéticas responsables de cefaleas migrañosas poco frecuentes, como la *migraña hemipléjica familiar* (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.

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 responsables 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; justamente, por este motivo los fármacos vasoconstrictores alivian la migraña. Una parte importante de las 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; 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. El tratamiento sintomático 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** 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 (ergotamina) no se recomiendan en los pacientes migrañosos de novo fundamentalmente por la menor eficacia respecto a los triptanes y su perfil de efectos adversos (Díaz et al., 2019a).

En pacientes con más de tres episodios de migraña al mes 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; 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 manejar suficientemente bien con intervenciones no farmacológicas, otros requieren profilaxis con fármacos por la alta gravedad 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 A¹ 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 variable (inconsistente en casos de migraña episódica vs. crónica) y deficiente seguridad y tolerabilidad², lo que conduce a bajas tasas de persistencia y adherencia, tanto en estudios clínicos como en la práctica clínica real (EMA, 2018). 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% al año del inicio.

En definitiva, existe 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. La reciente incorporación de anticuerpos monoclonales con un mecanismo de acción más específico, que se han mostrado más eficaces que los tratamientos “clásicos”, puede abrir nuevos horizontes (Díaz et al., 2019b).

¹ 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.

² 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 se ha traducido en tasas de mantenimiento del tratamiento en la práctica real (antidepresivos, anticonvulsivantes, betabloqueantes) de aproximadamente el 25% tras 6 meses y de solo el 14% a los 12 meses.

Acción y mecanismo

Erenumab es un anticuerpo monoclonal humano que ejerce su efecto farmacológico antimigráñoso mediante la unión al dominio extracelular del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), localizado en áreas cerebrales relevantes en la patogénesis de la migraña, como el ganglio del trigémino; compite potente y específicamente por la unión del CGRP, inhibiendo su función sobre su receptor. Por su parte, **galcanezumab** es otro anticuerpo monoclonal humanizado que se une directamente al CGRP con una alta afinidad y alta especificidad, previniendo sus actividades biológicas que se desencadenan con su unión a sus receptores. En base a ello, ambos medicamentos han sido oficialmente autorizados para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes.

Como se ha sugerido previamente, el CGRP 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%).

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 en el complejo trigeminocervical, CGRP transmite señales nociceptivas a través del tronco encefálico, al tálamo y la corteza somatosensorial, generando hiperalgesia. Durante la migraña, CGRP podría 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 de los efectos biológicos mediados por la unión de CGRP a su receptor por erenumab (mediante la unión específica al receptor que impide la posterior unión del CGRP) y por galcanezumab (por su unión al propio péptido que impide la acción de éste sobre el receptor) atenuará los efectos vasodilatadores de CGRP y permitirá prevenir los ataques de migraña. Se ha postulado que ambos anticuerpos actuarán 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 erenumab no tiene selectividad ni afinidad significativa por otros receptores similares miembros de la familia de la calcitonina y, además, el hecho de que sea completamente humano puede reducir el riesgo de que el sistema inmunitario rechace el fármaco tras su administración a largo plazo. De forma similar, los estudios preclínicos han demostrado que galcanezumab se une con una alta afinidad ($K_d = 31 \text{ pM}$)

al CGRP, mostrando una especificidad altamente selectiva, >10.000 veces superior que sobre otros péptidos relacionados como adrenomedulina, amilina, calcitonina e intermedina.

Habida cuenta de que CGRP tiene efectos pleiotrópicos, una serie de mecanismos biológicos podrían verse afectados por estos nuevos anticuerpos monoclonales, 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 CGRP pueda conducir a eventos adversos en combinación con comorbilidades o factores de riesgo. A este respecto, se ha planteado 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 estos anticuerpos 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, 2018).

Aspectos moleculares

Erenumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G2 (IgG2) producido a través de la tecnología del ADN recombinante en la línea celular de hámster de ovario chino (CHO). Consiste en 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras de la subclase *lambda* unidas entre sí por puentes disulfuro inter e intracatenarios, en los cuales participan 36 residuos de cisteína. Cada

cadena pesada contiene un glicano unido al extremo N-terminal, en un sitio de glicosilación en la asparagina en posición 306. Durante la producción del fármaco, la lisina C-terminal en posición 456 de la cadena pesada es escindida por carboxipeptidasas.

Por su parte, **galcanezumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo

IgG4 también producido por recombinación en células CHO y compuesto por dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas. Cada una de las cadenas pesadas contiene un sitio único de N-glicosilación en la asparagina en posición 296, en el cual se une un resto de glicano bicatenario complejo que contienen residuos de O-galactosa.

Eficacia y seguridad clínicas

Erenumab

La eficacia y seguridad clínicas de erenumab han sido adecuadamente contrastadas en la indicación y dosis autorizadas fundamentalmente mediante 2 ensayos pivotales aleatorizados, multicéntricos, doblemente ciegos y controlados por placebo en pacientes que padecían migraña con o sin aura, tanto de tipo crónico (≥ 15 días de cefalea al mes con ≥ 8 días de migraña al mes) como de tipo episódico (4-14 días de migraña al mes). Los pacientes debían de tener antecedentes de migraña de ≥ 12 meses (según los criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de las Cefaleas - ICHD), pero se excluyeron pacientes con edad > 65 años, con uso excesivo de opioides (en el caso de migraña crónica) o de medicamentos en general (para el estudio de migraña episódica) o antecedentes de problemas cardiovasculares (infarto de miocardio, angina de pecho inestable, procedimientos de revascularización, accidente cerebrovascular, etc.) en los 12 meses previos. Se les permitió usar tratamientos sintomáticos contra la cefalea aguda durante los estudios.

El **ensayo 20120295** fue un estudio de fase 2, con una parte ciega inicial de 12 semanas de duración y una siguiente

abierta de 52 semanas, que comparó la monoterapia de erenumab (70 o 140 mg/4 semanas, vía subcutánea) o placebo en un total de 667 pacientes con **migraña crónica** estratificados según zona geográfica y el uso excesivo de medicamentos para el tratamiento agudo (presente en el 41% del total de pacientes). Las características demográficas y de la enfermedad estuvieron bien balanceadas entre grupos, destacando que el 83% eran mujeres, el 94% de raza blanca, la edad media de 42,1 años, el 88% tenían migraña sin aura, y los pacientes tenían una historia de migraña de 21,7 años y una media mensual de 18 días de migraña y 21 días de cefalea; la mayoría de pacientes ya habían estado bajo medicación profiláctica (50% con topiramato y 24% con toxina botulínica).

El análisis primario de los datos de eficacia a la semana 12 (Tepper et al., 2017) demostró una reducción significativa de la media de días con migraña mensuales (variable principal) en comparación con placebo desde el mes 1 e, incluso, con un comienzo del efecto desde la primera semana de tratamiento. Respecto al nivel basal, el cambio medio fue de -6,6 días ($IC_{95\%}$ -7,5 a -5,8) tanto para el grupo de erenumab 140 mg ($N= 187$) como para el de erenumab 70 mg ($N= 188$), frente a los -4,2 días ($IC_{95\%}$ -4,9 a

-3,5) del brazo placebo ($N= 281$), lo que supone una diferencia significativa entre tratamientos de -2,5 días ($IC_{95\%}$ -3,5 a -1,4) mensuales con migraña a favor de ambas dosis de erenumab ($p<0,001$).

Entre las variables secundarias destacan los siguientes resultados favorables al nuevo fármaco:

- Proporción significativamente superior de pacientes respondedores con reducción de $\geq 50\%$ de los días de migraña al mes con respecto al valor basal: 41,2% y 39,9% con erenumab 140 mg y 70 mg, respectivamente, vs. 23,5% con placebo ($p<0,001$ en ambos brazos).
- Reducción significativamente mayor del número de días al mes con tratamiento antimigráneo: -4,1 días y -3,5 días con erenumab 140 mg y 70 mg, respectivamente, vs. -1,6 días con placebo ($p<0,001$).
- La reducción del número de horas acumuladas de cefalea al mes no alcanzó significación estadística: -74,53 horas y -64,76 horas con erenumab 140 mg y 70 mg, respectivamente, vs. -55,22 horas con placebo ($p= 0,03$ y $p= 0,28$, respectivamente).

- No se evidenció tampoco efecto sobre la intensidad del dolor ni sobre los síntomas acompañantes.

El análisis por subgrupos reveló que en aquellos pacientes que habían recibido previamente toxina botulínica, el resultado de la variable principal de eficacia fue menos favorable que en la población global. Sin embargo, la eficacia de erenumab parece superior en aquellos pacientes que no respondieron a 2 o más tratamientos farmacológicos profilácticos previos (diferencia de -2,7 y de -4,3 días con migraña al mes frente a placebo para erenumab 70 y 140 mg, respectivamente) y en aquellos con un uso excesivo de medicamentos (diferencia de -3,1 días con migraña al mes frente a placebo para ambas dosis de erenumab). Además, en la extensión abierta del estudio, se puso de manifiesto que la eficacia del fármaco se mantenía al menos 1 año, con una reducción en ese momento de -9,3 días con migraña al mes juntando las dos dosis y con el 59% de los pacientes que completaban el estudio con una respuesta ≥50% en el último mes del ensayo.

Por otro lado, el segundo **estudio pivotal 20120296** fue un ensayo de fase 3 (confirmatorio de seguridad y eficacia), de 24 semanas de duración (más 28 semanas adicionales tras una re-aleatorización), que comparó el tratamiento con de erenumab (70 o 140 mg/4 semanas, vía subcutánea) o placebo en un total de 995 pacientes con **migraña episódica** estratificados según zona geográfica y el uso o no de profilaxis previa o actual. Las características demográficas fueron similares a las comentadas en el ensayo anterior (el 85% eran mujeres, el 92% de raza blanca, la edad media de 40,9 años), si bien las características de la patología diferían: los pacientes tenían un promedio de historia de migraña de 19,9 años y una media mensual de 8 días de migraña y 9 días de cefalea, el 57% de los pacientes no habían recibido profilaxis previa, el 3% estaban recibiendo en el momento basal y el 41% la había recibido previamente (sobre todo, con topiramat, betabloqueantes o antidepresivos

tricíclicos); el 39% y el 17% de pacientes había fallado, respectivamente, a ≥1 y ≥2 fármacos profilácticos.

El análisis de los datos de eficacia a la semana 24 (Goadsby et al., 2017) demostró que el tratamiento con erenumab permitía una reducción significativa y clínicamente relevante frente a placebo en el número de días con migraña mensuales (variable principal) en los últimos tres meses con respecto a valor basal, con un comienzo de la eficacia desde el mes 1. Se observó un cambio medio de -3,7 días ($IC_{95\%}$ -4,0 a -3,3) para el grupo de erenumab 140 mg (N= 318) y de -3,2 días ($IC_{95\%}$ -3,6 a -2,8) para erenumab 70 mg (N= 312), frente a los -1,8 días ($IC_{95\%}$ -2,2 a -1,5) del brazo placebo (N= 316), lo que supone una diferencia significativa entre tratamientos de -1,9 ($IC_{95\%}$ -3,5 a -1,4) y -1,4 ($IC_{95\%}$ -1,9 a -0,9) días mensuales con migraña a favor de las respectivas dosis de erenumab ($p<0,001$).

Entre las variables secundarias de eficacia, medidas también en los tres últimos meses de la fase ciega, destacan los siguientes resultados favorables al nuevo fármaco:

- Proporción significativamente superior de pacientes respondedores con reducción de ≥50% de los días de migraña al mes con respecto al valor basal: 50,0% y 43,3% con erenumab 140 mg y 70 mg, respectivamente, vs. 26,6% con placebo ($p<0,001$ en ambos brazos).
- Reducción significativamente mayor del número de días al mes con tratamiento antimigráfono: -1,6 días y -1,1 días con erenumab 140 mg y 70 mg, respectivamente, vs. -0,2 días con placebo ($p<0,001$).
- Ambas dosis de erenumab mostraron superioridad significativa respecto a placebo con respecto a los dominios de deterioro físico (reducciones de -4,8 y -4,2 puntos para las dosis de 140 y 70 mg, respectivamente, vs. -2,4 puntos con placebo) y de impacto en actividades de la vida diaria (reduc-

ciones de -5,9 y -5,5 puntos para erenumab 140 y 70 mg, respectivamente, vs. -3,3 puntos con placebo) de la escala MPFID (*Migraine Physical Function Impact Diary*).

El análisis por subgrupos no mostró diferencias significativas en función del número basal de días de migraña (>8 vs. <8 días) o el uso previo de medicación profiláctica. De igual modo, parece que erenumab es más eficaz en pacientes con migraña episódica que no respondieron a 1 o más fármacos profilácticos (diferencia de -2,5 y de -2,0 días con migraña al mes frente a placebo para erenumab 140 y 70 mg, respectivamente). La eficacia del erenumab se mantuvo hasta al menos 1 año, momento posterior a la re-aleatorización en la semana 24 en el cual la reducción de los días de migraña al mes respecto a la medida basal fue de -4,6 y de -4,2 días para erenumab 140 y 70 mg, respectivamente, y el 65% y el 61% de los pacientes de ambos grupos alcanzaban una reducción ≥50% en los días de migraña al mes.

Adicionalmente, se dispone de los resultados de **dos estudios de soporte** en pacientes con **migraña episódica** que vienen a respaldar los previamente comentados. El estudio 20120297, de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, incluyó 577 pacientes con migraña con o sin aura de al menos 1 año de evolución y 4-14 días de migraña al mes. Los pacientes tratados con erenumab 70 mg mostraron una reducción en el número de días de migraña al mes más pronunciada que aquellos tratados con placebo (-2,9 vs. -1,8 días; diferencia de -1,04; $p<0,001$); también fue significativamente mayor la proporción de pacientes que alcanzó una reducción ≥50% en los días de migraña al mes durante el último mes de estudio (40% vs. 30%), si bien no hubo diferencias significativas en el deterioro físico e impacto en actividades de la vida diaria percibidos por los pacientes. Por último, la fase de extensión del estudio 20120178 muestra resultados a la semana 64 que pueden confirmar la persistencia de la eficacia de erenumab,

aunque el 28% de los pacientes abandonó el estudio y las conclusiones son limitadas.

En lo referente a la **seguridad**, los datos derivan de más de 2.500 pacientes que recibieron el fármaco en 5 ensayos clínicos, de los cuales más de 1.300 fueron tratados durante más de 1 año. La incidencia de eventos adversos reportados fue similar para las dos dosis evaluadas de erenumab (70 y 140 mg/4 semanas) y sin diferencias reseñables en comparación con placebo, de forma que oscilaba entre el 46-49% en los estudios de 12 semanas (en el 1-1,5% de pacientes fueron graves), entre el 56-63% en estudios de 24 semanas (1,9-2,5% graves) y entre el 62-67% en estudios de extensión abierta que alcanzaban el año (4,3-4,6% graves). La mayoría de eventos adversos con erenumab fueron de intensidad leve o moderada y de carácter transitorio, por lo que las tasas de abandono por toxicidad asociada al tratamiento fueron bajas (2-3%).

Las reacciones adversas descritas con más frecuencia fueron: nasofaringitis (5,5%-7,5%), infección del tracto respiratorio superior (1,4%-4,5%), dolor en el sitio de inyección (1%-4%), fatiga (1,7%-3,3%) y náuseas (1,9%-2,6%). Los casos de estreñimiento (1,3%-3,2%), eritema o dolor en el sitio de inyección (4,5%-5,6%), bronquitis, espasmos musculares (0,1%-2,0%) y prurito generalizado (0,7%-1,8%) fueron más frecuentes con erenumab que con placebo. Entre los eventos adversos graves destacan, aunque con limitada frecuencia (>0,2 casos/100 sujetos-año), la migraña, procesos infecciosos, protusión discal y colelitiasis. Parece que las reacciones adversas posiblemente relacionadas con erenumab fueron más frecuentes en pacientes con migraña crónica que en aquellos con migraña episódica, sobre todo para los casos de estreñimiento (4,3% vs. 2,3% para la dosis de 140 mg), eritema en el sitio de inyección (3,2% vs. 1,3%), espasmos musculares (3,7% vs. 0,9%) o trastornos cardíacos (2,1% vs. 0,9%).

Ante el riesgo teórico de que la acción inhibitoria de erenumab sobre la vasodilatación pueda empeorar los acontecimientos isquémicos (ictus, accidente isquémico-transitorio, infarto de miocardio), hay que mencionar que la incidencia de eventos cardio y cerebro-vasculares en los estudios clínicos controlados fue baja y similar entre placebo y erenumab, en la mayoría de casos con una improbable relación causal con el fármaco. Con respecto a la inmunogenicidad y reacciones de hipersensibilidad, no se identificaron diferencias remarques de seguridad (ni de eficacia) en aquellos pacientes con positividad de anticuerpos (incidencia de anticuerpos no neutralizantes del 2,6-6,3%).

Galcanezumab

La eficacia y seguridad clínicas de galcanezumab han sido adecuadamente contrastadas en la indicación y dosis autorizadas fundamentalmente mediante 3 ensayos pivotales aleatorizados de fase 3, multicéntricos, doblemente ciegos y controlados por placebo en pacientes con migraña con o sin aura; uno de ellos incluyó pacientes con migraña crónica (≥ 15 días de cefalea al mes con ≥ 8 días de migraña al mes) y, los otros dos, pacientes con migraña episódica (4-14 días de migraña al mes).

De forma similar a los estudios con erenumab, los pacientes debían de tener antecedentes de migraña de ≥ 12 meses (según criterios diagnósticos de la ICHD) y podían usar tratamientos sintomáticos durante los estudios, pero se excluyeron pacientes con edad > 65 años o con antecedentes de eventos cardiovasculares agudos recientes o riesgo grave (infarto de miocardio, angina de pecho inestable, revascularización, accidente cerebro-vascular, etc.). En líneas generales, los pacientes incluidos en los tres ensayos fueron mayoritariamente de sexo femenino ($> 83\%$), de raza blanca ($> 70\%$) con una media de edad de 41 años y una migraña diagnosticada en promedio de 20 a 21 años antes. Aproximadamente, un tercio de los pacientes era refractario a al menos 1 tratamiento preventivo

previo, y un 16% había fallado a ≥ 2 tratamientos previos. Casi todos ($> 90\%$) completaron las fases de doble ciego de los estudios.

El **ensayo REGAIN**, con una fase principal ciega de 12 semanas (3 meses) de duración y una extensión abierta hasta 52 semanas (9 meses más), comparó la monoterapia de galcanezumab por vía subcutánea a la dosis de 120 mg (N= 278) o 240 mg mensuales (N= 277) o placebo (N= 558) en un total de 1.117 pacientes con **migraña crónica** estratificados según país, uso concomitante de medicación profiláctica (presente en el 15% de los pacientes) y uso excesivo de medicamentos para el tratamiento agudo (64%). Con buen balance de las características basales entre brazos de tratamiento, destaca que los pacientes tenían una media mensual de 19,4 días de migraña moderada-grave –de los cuales aproximadamente 15 días requerían tratamiento sintomático– y 21,3 días de cefalea, habían recibido tratamiento profiláctico previo (80%) y en torno a la mitad había fallado a al menos 1 fármaco (el 30% a ≥ 2), manteniendo el 10% y el 5% tratamiento con topiramato y propranolol, respectivamente.

El análisis primario de los datos de eficacia a los 3 meses –12 semanas– (Detke et al., 2018) demostró que la administración del nuevo fármaco inducía una reducción estadísticamente significativa –y superior a placebo– de la media de días con migraña mensuales (variable principal) respecto al nivel basal; la diferencia de eficacia frente a placebo fue notable desde el primer mes, con un comienzo desde la primera semana de tratamiento. El cambio medio fue de -4,6 días ($\pm 0,4$) mensuales de migraña para el grupo de galcanezumab 120 mg y de -4,8 días ($\pm 0,4$) para la dosis de 240 mg; en comparación con el grupo placebo (reducción de $-2,7 \pm 0,4$ días); ambas dosis mostraron diferencias significativas ($p < 0,001$) de -1,9 ($IC_{95\%} -2,7$ a -1,1) y -2,1 ($IC_{95\%} -2,9$ a -1,3) días, respectivamente, en la reducción de la frecuencia de migraña.

Estos datos sugieren una eficacia relevante de galcanezumab en pacientes con migraña crónica si se considera que los pacientes que recibían tratamiento profiláctico concomitante con topiramato o propranolol tenían una reducción mensual de días de migraña de 1 día. El análisis por subgrupos reveló también que la dosis de galcanezumab 120 mg/4 semanas era específicamente más eficaz en pacientes refractarios a ≥1 tratamientos y a ≥2 tratamientos preventivos, con diferencias de la media de días mensuales con migraña de -3,5 y -4,5 días en comparación con placebo.

Los resultados de las variables secundarias respaldan lo anterior, destacando que:

- La proporción de pacientes con reducción de ≥50% de los días de migraña al mes con respecto al valor basal fue significativamente superior: 27,5% y 27,6% con galcanezumab 240 mg y 120 mg, respectivamente, vs. 15,4% con placebo ($p<0,001$ en ambos brazos).

• Reducción significativamente mayor del número de días al mes con tratamiento antimigráneo: -4,3 días y -4,7 días con galcanezumab 240 mg y 120 mg, respectivamente, vs. -2,2 días con placebo ($p<0,001$).

- Los resultados comunicados por los pacientes apuntan a una mejora superior de la funcionalidad con galcanezumab frente a placebo: aumentos de 23,0 y 21,8 puntos con galcanezumab 240 y 120 mg, respectivamente, vs. 16,7 con placebo ($p<0,001$) en la puntuación del dominio de restricción de actividades del cuestionario MSQ³, y también reducciones numéricamente favorables al fármaco (de -17 a -20 puntos vs. -11,5 con placebo) en el cuestionario MIDAS⁴.

Por otra parte, los ensayos **EVOLVE-1** y **EVOLVE-2** evaluaron la farmacodinamia de galcanezumab comparativamente con placebo en pacientes con **migraña episódica** que presentaban una media de 9,1 días de migraña al mes y unos 5,6

ataques de migraña mensuales; de ellos, el 60-65% había recibido profilaxis previa (fallo a 1-3 tratamientos previos), en orden decreciente con topiramato, amitriptilina, propranolol y toxina botulínica. Ambos estudios tuvieron una fase de doble ciego de 6 meses que fue completada por >82% de pacientes.

Los principales resultados de eficacia con galcanezumab en ambos estudios, recogidos en la siguiente tabla (**Tabla 1**), son sugerentes de un beneficio clínico con galcanezumab en casos refractarios de migraña episódica, desde el primer mes, e incluso, desde la primera semana de tratamiento. Los resultados comunicados por los pacientes en los dos estudios también reflejan una superioridad estadísticamente significativa de ambos brazos de galcanezumab frente a placebo en términos funcionalidad medida mediante el dominio de restricción de actividades de la escala MSQ.

Tabla 1. Resultados de eficacia tras 6 meses de tratamiento con galcanezumab en pacientes con migraña episódica.

Ensayo clínico	EVOLVE-1 (N= 862)			EVOLVE-2 (N= 992)		
Brazo de tratamiento	Galcanezumab 240 mg (N= 212)	Galcanezumab 120 mg (N= 213)	Placebo (N= 433)	Galcanezumab 240 mg (N= 223)	Galcanezumab 120 mg (N= 231)	Placebo (N= 461)
VARIABLE PRIMARIA						
Media de días de migraña al mes						
Cambio medio	-4,6	-4,7	-2,8	-4,2	-4,3	-2,3
Diferencia respecto a placebo	-1,8	-1,9	-	-1,9	-2,0	-
Valor de p (vs. placebo)	<0,001*	<0,001*		<0,001*	<0,001*	
VARIABLE SECUNDARIA						
Pacientes respondedores con reducción ≥50% de días de migraña al mes – % pacientes (valor de p vs. placebo)	60,9 (<0,001*)	62,3 (<0,001*)	38,6	56,5 (<0,001*)	59,3 (<0,001*)	36,0
Media de días de migraña al mes						
Cambio medio	-3,8	-4,0	-2,2	-3,6	-3,7	-1,8
Diferencia respecto a placebo	-1,6	-1,8	-	-1,8	-1,8	-
Valor de p (vs. placebo)	<0,001*	<0,001*		<0,001*	<0,001*	
Referencias	(Stauffer <i>et al.</i> , 2018)			(Skljarevski <i>et al.</i> , 2018)		

3 Cuestionario de Calidad de Vida Específico para la Migraña (*Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*), que mide el impacto de la migraña sobre el trabajo o actividades diarias, relaciones con familiares y amigos, tiempo de ocio, productividad, concentración, energía y cansancio. Las puntuaciones pueden variar entre 0 y 100, indicando las puntuaciones más altas una menor discapacidad, es decir, que los pacientes tienen menos limitaciones para realizar sus actividades cotidianas.

4 En el caso del Cuestionario de Evaluación de la Discapacidad por Migraña (*Migraine Disability Assessment*, MIDAS), las puntuaciones más altas indican más discapacidad.

Cabe destacar que el análisis por subgrupos de los datos combinados de los estudios EVOLVE-1 y -2 (Silverstein et al., 2019) indicó que la eficacia de ambas dosis de galcanezumab es similar tanto en pacientes que fracasaron a ≥1 tratamiento como en aquellos que habían fracasado a ≥2 líneas previas de profilaxis farmacológica, en el rango de reducciones de 2,7-2,8 días y 2,6-3 días de migraña al mes adicionales a placebo. No obstante, parece evidente que la eficacia del fármaco en migraña episódica es mayor en estos pacientes que en los pacientes que no han recibido ningún tratamiento previo.

En cuanto a la **eficacia a largo plazo** del nuevo fármaco, destacan los datos derivados del ensayo REGAIN en pacientes con migraña crónica, pues incluyó –tras el periodo de 3 meses de doble ciego– una extensión abierta de 9 meses hasta alcanzar un periodo de tratamiento y seguimiento de 9 meses y de 1 año (52 semanas) en 447 y 145 pacientes, respectivamente, la mayoría de los cuales (76%) fueron tratados con la dosis de 240 mg. Al mes 9, se observó una reducción –respecto al estado basal– de los días con migraña mensuales de -7,9 días en el grupo inicialmente asignado a placebo y de -8,1 y -8,7 en los grupos de galcanezumab 240 mg y 120 mg, respectivamente (diferencias vs. placebo de -0,8 y -0,2); el porcentaje de pacientes respondedores con reducción de ≥50% de los días de migraña fue del 53,9% entre quienes habían recibido inicialmente placebo,

y del 54,1% y 56,5% para los tratados previamente con galcanezumab 240 mg y 120 mg, respectivamente.

Otro estudio abierto de fase 3 (estudio CGAJ) evaluó la eficacia de las dos dosis de galcanezumab a largo plazo –durante 1 año– como criterio secundario, tanto en pacientes con migraña crónica como episódica con una media basal de 10,6 días/mes de migraña. Con casi el 80% de pacientes que completó el periodo de tratamiento, se demostró que al mes 12 la reducción media global del número de días de migraña mensuales fue de 6,5 y 5,6 días para las dosis de 240 mg y 120 mg y que la proporción de respondedores con una reducción ≥50% de los días de migraña fue superior al 72% (Camporeale et al., 2018).

Por último, la **seguridad clínica** de galcanezumab se ha definido en base a datos referentes a más de 3.100 pacientes tratados con al menos 1 dosis en su desarrollo clínico, de los que más de 500 estuvieron expuestos al fármaco durante más de 1 año. La incidencia de eventos adversos en las fases doble ciego de los estudios pivotales –de 3 a 6 meses de seguimiento– fue similar para las dos dosis evaluadas de galcanezumab (63-65%) y solo ligeramente superiores respecto a placebo (57%). La mayoría de eventos adversos fueron de intensidad leve o moderada y de carácter transitorio, por lo que las tasas de abandono por toxicidad asociada al tratamiento fueron bajas (<2,5%).

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia fueron: reacciones en el lugar de inyección (18-23% vs. 13% con placebo) –sobre todo dolor, y en el plazo de 1 hora posinyección–, reacciones de hipersensibilidad (4,8% vs 3,3%) –sobre todo eritema y prurito locales–, estreñimiento (1-1,5% vs. 0,6%), y vértigo (0,7-1,2% vs. 0,2%). Ciertos acontecimientos adversos se han descrito con mayor frecuencia en los grupos de galcanezumab con respecto a placebo, tales como aumento de peso (6,4%), úlcera gástrica (0,2%), neumonía (0,6%), aumento de transaminasas o pérdida de audición, pero el limitado número de pacientes afectados impidió establecer una relación causal clara con el fármaco.

Ante el riesgo teórico de que la acción inhibidora de galcanezumab sobre el CGRP y la vasodilatación pueda empeorar los acontecimientos isquémicos (ictus, accidente isquémico-transitorio, infarto de miocardio), y teniendo en cuenta que se han reportado ciertos eventos cardiovasculares en los ensayos clínicos, no se puede excluir la relación con el fármaco. Por último, en relación a la inmunogenicidad, se debe subrayar que la formación de anticuerpos antifármacos se ha descrito en hasta el 12,5% de pacientes que alcanzaron los 12 meses de tratamiento, si bien éstos, a pesar de mostrar actividad neutralizante *in vitro*, no implicaron afectaciones de la farmacocinética ni de la farmacodinamia de galcanezumab.

Aspectos innovadores

Erenumab y galcanezumab son dos nuevos anticuerpos monoclonales que muestran actividad antimigrañosa por su capacidad de inhibir los efectos biológicos del neuropéptido CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina). 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

han sido oficialmente aprobados para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes.

Los datos clínicos que respaldan la autorización de **erenumab** por vía subcutánea derivan de 2 amplios ensayos pivotales, doblemente ciegos y controlados por placebo, uno de ellos de fase

2 y 3 meses de duración que incluyó pacientes adultos con migraña crónica ($N= 667$, media de 18 días/mes de migraña), y el segundo de fase 3 y 6 meses de duración en pacientes adultos con migraña episódica ($N= 995$, media de 8 días/mes de migraña).

En el estudio de migraña crónica, en que la mayoría de pacientes había fallado al menos a 1 tratamiento previo, las dos pautas evaluadas del fármaco (140 y 70 mg/mes) indujeron una reducción estadísticamente significativa del número de días de migraña, con diferencias frente a placebo de -2,5 días mensuales (-6,6 vs. -4,2 días con placebo; $p<0,001$); además, se verificó que casi el doble de pacientes tratados con el fármaco tenían respuesta de reducción de al menos un 50% del número de días con migraña al mes –requisito para considerar eficaz la profilaxis– en comparación con el grupo placebo (40-41% vs. 24%). En pacientes con migraña episódica, mayoritariamente no tratados de forma preventiva con anterioridad, erenumab también demostró superioridad frente a placebo, con reducciones adicionales de -1,4 a -1,9 días mensuales con migraña (-3,2/-3,7 vs. -1,8 días; $p<0,001$) y tasas de respondedores significativamente elevadas (43-50% vs. 27% con placebo). A pesar de que hay cierta superioridad numérica en la dosis alta del fármaco, la diferencia es mínima como para considerar que representa un beneficio.

Los resultados del resto de variables secundarias evaluadas (tales como el número de días mensuales que requieren tratamiento sintomático), así como los derivados de dos estudios de soporte, respaldan la eficacia moderada de erenumab tanto en migraña crónica como episódica, destacando, por ejemplo, los resultados percibidos por pacientes con migraña episódica, sugerentes de una reducción del deterioro físico y del impacto en actividades de la vida diaria. Los análisis por subgrupos en los dos estudios pivotales sugieren que la profilaxis de migraña con erenumab es más eficaz en pacientes que han fallado a 1 o más fármacos previos,

en comparación con pacientes naïve al tratamiento preventivo. Además, las evidencias –limitadas– de la eficacia a largo plazo del fármaco apuntan a que ésta se mantiene en valores similares más allá de 1 año, aunque con incertidumbre por las altas tasas de pérdida de pacientes (~30%) en esos seguimientos.

El perfil toxicológico de erenumab parece bien definido y relativamente benigno, aunque no se dispone de datos a largo plazo. La incidencia de eventos adversos aumenta con la exposición pero es similar a placebo (46-49% en ensayos a 12 semanas y 56-63% para seguimientos de 24 semanas); en su práctica totalidad fueron de intensidad leve-moderada (graves solo en el 1-2,5% de casos) y motivaron tasas bajas de abandonos por toxicidad (<3%). Las reacciones adversas más frecuentes fueron nasofaringitis (6-8%), infección del tracto respiratorio superior (1-5%), dolor en el sitio de inyección (1-4%), fatiga (2-3%) y náuseas (2-3%); su incidencia fue mayor en migraña crónica que en episódica. Cabe destacar que la incidencia de estreñimiento, eritema o dolor en el sitio de inyección, bronquitis, espasmo muscular y prurito fue mayor que con placebo.

Por su parte, **galcanezumab** ha sido autorizado en base a los datos clínicos procedentes de 3 estudios principales de fase 3, doblemente ciegos y controlados por placebo, uno de ellos de 3 meses de duración –y extensión de 9 meses adicionales– en pacientes adultos con migraña crónica ($N= 1.117$, media de 19 días/mes de migraña moderada-grave), y los otros dos ensayos de 6 meses de duración en pacientes adultos con migraña episódica ($N= 1.854$ en total, media de 9 días/mes de migraña). La mayoría (60-80%) de pacientes incluidos eran refractarios a al menos 1 tratamiento preventivo previo.

En pacientes con migraña crónica, las dos dosis del fármaco (240 y 120 mg/mes) redujeron significativamente el número de días de migraña mensuales en aproximadamente 2 días adiciona-

les respecto a placebo (-4,8/-4,6 vs. -2,7 días/mes con placebo; $p<0,001$), casi duplicando el número de pacientes respondedores (28% vs. 15%) –con reducción ≥50% de los días mensuales de migraña– y mejorando los resultados percibidos por los pacientes en términos de funcionalidad. En los casos de migraña episódica, el tratamiento con galcanezumab se asoció a reducciones de en torno a 2 días mensuales (de -1,8 a 2) de la media de días con migraña en comparación con placebo (-4,2/-4,7 vs. -2,3/-2,8 en los dos estudios; $p<0,001$), y también demostró superioridad en la proporción de pacientes respondedores –con aumentos en torno al 20% (57-63% vs. 36-39% con placebo)– y en la afectación de la funcionalidad o restricción de actividades percibida por los pacientes.

Los análisis por subgrupos de los tres estudios sugirieron que galcanezumab es más eficaz tanto en pacientes con migraña crónica como episódica que han fallado a al menos un tratamiento anterior en comparación a pacientes sin profilaxis previa. Por los resultados de la extensión abierta del estudio en migraña crónica y otro estudio abierto de soporte, parece que la eficacia del fármaco se mantiene más allá de 1 año, manteniendo reducciones de entre 6 y 9 días con migraña al mes respecto al estado basal y respuestas de reducción ≥50% del número de días mensuales en más de la mitad de los pacientes; la ausencia de control y la pérdida de pacientes (>20%) en el seguimiento impiden sacar conclusiones firmes.

El perfil toxicológico de galcanezumab ha sido adecuadamente caracterizado y parece un fármaco relativamente bien tolerado, si bien tampoco se tienen datos a largo plazo. En los ensayos pivotales (3-6 meses de tratamiento) la incidencia de eventos adversos fue solo ligeramente superior a placebo (63-65% vs. 57%), siendo la mayoría de ellos de intensidad leve o moderada y transitorios y resultando en bajas tasas de abandono por toxicidad del tratamiento (<2,5%). Entre los eventos adversos, los más frecuentemente notificados en

comparación con placebo fueron: reacciones en el lugar de inyección –dolor– (18–23% vs. 13%), reacciones de hiper-sensibilidad –eritema y prurito– (5% vs 3%), estreñimiento y vértigo.

En líneas generales, conviene recordar que en pacientes con migraña, el objetivo fundamental del tratamiento preventivo debe ser reducir la frecuencia, intensidad y duración de las crisis de migraña, a fin de mejorar la calidad de vida y reducir el impacto de la migraña en la funcionalidad del paciente. En todos los ensayos realizados, se comparó la eficacia de erenumab y de galcanezumab frente a placebo. No existen, pues, comparaciones directas de estos nuevos fármacos con el resto de alternativas terapéuticas disponibles para la profilaxis de migraña crónica o episódica que permitan posicionarlos adecuadamente.

Entre las comparaciones indirectas, con grandes limitaciones intrínsecas, destaca un meta-análisis (Jackson *et al.*, 2015) que comparó la eficacia frente a placebo de diversos fármacos usados en profilaxis de migraña episódica y durante períodos de tratamiento similares a los de erenumab y galcanezumab; aunque con matices diferenciales en las variables evaluadas, se desprende que la eficacia de estos anticuerpos podría ser similar a la del resto de opciones, tales como topiramato, propranolol, flunarizina y amitriptilina, que indujeron reducciones medias de -1,4, -0,5, -0,6 y -1,2 días de migraña al mes. En relación a la migraña crónica, las evidencias clínicas –con poblaciones de pacientes y períodos de tratamiento ligeramente diferentes– son más limitadas, y los resultados mostrados por topiramato (reducción en los días de migraña mensuales de entre -1,7 y -3,3 días adicionales frente a placebo) y por toxina botulínica (reducciones de entre -1,5 y -2,4 días más que placebo) tampoco permiten concluir sobre su superioridad o inferioridad respecto a los nuevos anticuerpos monoclonales.

Si bien en aquellos estudios clínicos en que se permitió el uso concomitante

de otros fármacos profilácticos (topiramato, propranolol) no se detectaron diferencias significativas de seguridad, los períodos de seguimientos han sido reducidos (~1 año) y se plantea la incertidumbre de los riesgos potenciales derivados de la inhibición crónica de la acción vasodilatadora del CRPG con erenumab y galcanezumab, en especial los efectos cardiovasculares (posible empeoramiento una enfermedad presente o latente) y sobre el embarazo (posible riesgo de eclampsia); también se deberá dilucidar la incidencia de neoplasias y de episodios graves de hipersensibilidad en la práctica clínica.

Cabe destacar que la principal limitación de la profilaxis farmacológica de la migraña deriva de la tolerabilidad de los fármacos empleados, que impacta en gran medida sobre la adherencia al tratamiento y, en consecuencia, sobre su eficacia: se han reportado tasas de abandono en torno a los 6 meses de hasta el 23%, 43% y 45%, respectivamente, para propranolol, amitriptilina y topiramato. Parece que el perfil toxicológico de los nuevos fármacos, unido a su régimen posológico (una administración subcutánea mensual), podría favorecer mejores tasas de adherencia, pero se debe esperar a futuros estudios con mayor seguimiento para esclarecer los riesgos de seguridad de estos tratamientos que, en muchos casos, pueden prolongarse en el tiempo.

En definitiva, erenumab y galcanezumab, como anticuerpos monoclonales específicos anti-CGRP, aportan una innovación importante al inaugurar una vía mecanística en su indicación. Aunque han demostrado eficacia significativa –desde la primera administración– frente a placebo en la reducción de la frecuencia de migraña y la funcionalidad de los pacientes, la magnitud de ese efecto parece moderada y el beneficio clínico, modesto: se prevé un beneficio –en términos de respuesta– en 1 de cada 4–6 pacientes en migraña episódica y en 1 de cada 6 en migraña crónica con erenumab, y en 1 de cada 4–5 pacientes en migraña episódica y 1 de cada 8 en migraña crónica con

galcanezumab; tampoco han mostrado efecto sobre la intensidad o duración del dolor. Los datos disponibles no sugieren ninguna diferencia destacable de eficacia en la comparativa de erenumab y galcanezumab.

En base a todo lo anterior, el uso de erenumab y galcanezumab se considerará en pacientes en los que no exista mejoría o que presenten intolerancia a las otras opciones de profilaxis antimigrana, esto es, aportarán un beneficio que puede ser relevante en pacientes sin más alternativas terapéuticas. Su uso en primera línea se ve limitado por la falta de datos de eficacia y seguridad a largo plazo y se debe tener en cuenta, además, que ambos medicamentos han sido financiados en una indicación más restringida (profilaxis de migraña en pacientes con 8 o más días de migraña al mes y ≥3 fracasos de tratamientos previos durante 3 meses), lo cual limitará su uso en la práctica clínica a las últimas líneas de tratamiento.

Valoración

Erenumab

▼ AIMOVIG® (Novartis)

Grupo Terapéutico (ATC): N02CX07. PREPARADOS ANTIMIGRAÑOSOS. Otros preparados antimigrañosos.

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

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Galcanezumab

▼ EMGALITY® (Lilly)

Grupo Terapéutico (ATC): N02CX08. PREPARADOS ANTIMIGRAÑOSOS. Otros preparados antimigrañosos.

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

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Aimovig® (erenumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181293004/FT_1181293004.pdf

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Emgality® (galcanezumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181330001/FT_1181330001.pdf

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 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>

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. DOI: 10.1186/s12883-018-1193-2.

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

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. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006640.

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.*

cos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019b. p. 121-46.

European Medicines Agency (EMA). Aimovig® - European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMA/CHMP/413393/2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aimovig-epar-public-assessment-report_en.pdf

European Medicines Agency (EMA). Emgality® - European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMA/708631/2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emgality-epar-public-assessment-report_en.pdf

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. DOI: 10.1056/NEJMoa1705848. PMID: 29171821.

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. 109-122.

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. 2015. *PloS ONE* 10(7): e0130733.

Silberstein SD, Stauffer VL, Day KA, Lipsius S, Wilson MC. Galcanezumab in episodic migraine: subgroup analyses of efficacy by high versus low frequency of migraine headaches in phase 3 studies (EVOLVE-1 & EVOLVE-2). *J Headache Pain.* 2019; 20(1):75. DOI: 10.1186/s10194-019-1024-x.

Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalgia.* 2018; 38(8): 1442-54. DOI: 10.1177/0333102418779543.

Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018; 75(9): 1080-8. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1212. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2019; 76(7): 872.

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. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2.

La cita mundial más importante de la Farmacia

En septiembre de 2020 se celebrará en Sevilla, de forma conjunta y en la misma sede, el 80º Congreso Mundial de la Federación Internacional Farmacéutica (FIP) y el 22º Congreso Nacional Farmacéutico.

- más de 5.000 profesionales farmacéuticos
- más de 100 países
- 5 días de duración que concentra un interesante y denso contenido científico



Del 13 al 17 de septiembre de 2020

Inscríbete y reserva tu plaza
www.congresonacionalfarmaceutico.com



Del 15 al 17 de septiembre de 2020