



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

ANTICUERPOS MONOCLONALES COMO TRATAMIENTO EFICAZ PARA LA MIGRAÑA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

Autor: Zaynab Rebja

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutora: Ani Gasparyan Hovhannisyanyan

INDICE

Tabla de contenido

1	RESUMEN	3
2	INTRODUCCION	4
2.1	EPIDEMIOLOGIA	4
2.2	CARGA Y COSTE DE LA MIGRAÑA	5
2.3	FISIOPATOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO	6
2.4	CLASIFICACION Y SINTOMATOLOGIA DE LA MIGRAÑA	9
2.5	MANEJO DE LA MIGRANA EN ESPAÑA	10
2.5.1	DIAGNOSTICO	10
2.5.2	TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA	12
3	OBJETIVOS	17
4	MATERIAL Y METODOS	18
5	RESULTADOS Y DISCUSION	21
6	CONSLUSIONES	37
7	BIBLIOGRAFIA	38

1 RESUMEN

La migraña es un trastorno neurológico que se manifiesta mediante episodios de dolor de cabeza intenso y pulsátil, a menudo acompañado de algunos efectos secundarios como náuseas, fotofobia fonofobia. Generalmente es unilateral y puede durar de horas a días, sumiendo a los afectados en un estado de incapacidad temporal.

Los factores desencadenantes varían e incluyen estrés, cambios hormonales o ciertos hábitos alimenticios, que pueden precipitar una crisis. Además, las comorbilidades asociadas, como trastornos del sueño y ansiedad, complican aún más el cuadro clínico, haciendo imprescindible un enfoque holístico en el tratamiento y manejo de esta compleja condición.

Los anticuerpos monoclonales (fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab) constituyen la terapia profiláctica más novedosa. Actúan bloqueando el péptido relacionado con el gen de calcitonina, un mediador clave en la patogenia de la migraña. Estos medicamentos ofrecen una respuesta rápida y no atraviesan la barrera hematoencefálica, lo que minimiza los efectos secundarios en el sistema nervioso central.

El objetivo principal del trabajo es evaluar la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales (ACM) en el tratamiento de la migraña, analizando ensayos clínicos para poder llegar a entender su efectividad y sus posibles efectos adversos.

La metodología de búsqueda de información se ha centrado en las bases de datos Pubmed y ClinicalTrials. También se han utilizado guías de práctica clínica y los portales oficiales del Ministerio de Sanidad.

Los tratamientos estudiados han demostrado ser eficaces en los ensayos clínicos y los resultados obtenidos refuerzan el potencial de estos tres anticuerpos monoclonales como opciones terapéuticas eficaces para el manejo de la migraña.

2 INTRODUCCION

2.1 EPIDEMIOLOGIA

La migraña es un trastorno neurológico debilitante que presenta una carga significativa en diversos aspectos, tales como personal, económico y social, provocando disminuciones notables en la calidad de vida relacionada con la salud (4).

Actualmente, se sitúa como el sexto trastorno más incapacitante a nivel mundial, destacándose como el trastorno neurológico más prevalente en esta categoría. Se estima que afecta aproximadamente al **15% de la población general** de manera anual. En España, la prevalencia de la migraña muestra variaciones según el género, afectando a un 17,2% de las mujeres y un 8% de los hombres. Así que según el perfil de paciente tipo con migraña en España, la mayoría de las personas afectadas por la migraña son mujeres (80% de los casos) que suelen tener entre **20-50 años** que se encuentran en situación de **alta productividad laboral y desarrollo familiar** (3).

Es relevante señalar que alrededor del 33% de las personas que sufren de migrañas experimentan dolor de cabeza al menos 4 días al mes, mientras que un 7% enfrenta más de 15 días de dolor de cabeza al mes (4). Además, los expertos indican que las personas con migraña suelen padecer migraña **episódica** del tipo **sin aura**.

La mayoría de las personas que experimentan migrañas también pueden presentar otras comorbilidades, como trastornos cardiológicos y vasculares, enfermedades neurológicas, problemas psiquiátricos y psicológicos, trastornos del sueño, así como enfermedades inflamatorias o dolor crónico (3).

Este conjunto de factores subraya la complejidad y la diversidad de los desafíos asociados con la migraña, lo cual requiere un enfoque integral en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

2.2 CARGA Y COSTE DE LA MIGRAÑA

La migraña es más que un problema de dolor es un problema significativo de vida que afecta la calidad de vida, limitando la realización de actividades diarias. La migraña provoca dos tipos de cargas: la carga ictal, que incluye el dolor y síntomas durante la crisis, y la carga interictal, que presenta síntomas cognitivos, psicológicos y emocionales entre crisis. Estas crisis se agravan con la presencia de comorbilidades.

Las migrañas tienen un impacto considerable en las actividades sociales, familiares, personales y laborales, especialmente entre personas de 32 a 64 años. Además, la ansiedad anticipatoria ante las crisis y el excesivo consumo de los analgésicos, junto a la ansiedad y la depresión en los periodos interictales, llevan a los pacientes a modificar su estilo de vida, reduciendo actividades sociales y familiares por miedo a que una crisis migrañosa interfiera, lo cual puede deteriorar las relaciones personales. En general, esta enfermedad causa un impacto profundo en la salud emocional y física, así como en el ámbito social, familiar y laboral, provocando sentimientos de culpa en los pacientes por la percepción de no hacer lo suficiente para prevenir las crisis. Esta situación junto con la ansiedad anticipatoria puede empeorar la condición (3).

Las migrañas, particularmente las de tipo crónico, no solo deterioran significativamente la calidad de vida de las personas afectadas, sino que también representan una carga económica sustancial tanto para la sociedad como para el individuo. Este impacto financiero se debe al hecho de que la migraña causa una alta demanda de servicios de salud, incrementa el ausentismo laboral y reduce la productividad en el trabajo. El estudio Eurolight estimó que el costo anual de las migrañas entre los adultos de 18 a 65 años en ocho países europeos alcanza los 173.000 millones de euros, de los cuales el 64% se atribuye a la migraña. En España, los costos asociados a la migraña se clasifican en directos e indirectos. Los directos incluyen los gastos por servicios de salud (medicamentos, consultas médicas, uso de urgencias y hospitalizaciones) y los gastos personales en tratamientos no convencionales. Los costos indirectos se refieren a las pérdidas económicas debido al ausentismo laboral, las bajas por enfermedad, el abandono del trabajo y la disminución de la productividad. Los costos relacionados con la migraña crónica son considerablemente mayores que los de la migraña episódica en ambos aspectos.

Además, España se destaca por tener uno de los costos directos más elevados en Europa asociados a la migraña (3).

2.3 FISIOPATOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

Es fundamental sumergirse en la comprensión de los factores que pueden llevar a que la migraña se vuelva crónica, ya que este conocimiento nos da la capacidad de realizar un análisis meticuloso de los mecanismos involucrados en la perpetuación del dolor (5).

Hay varios elementos que contribuyen a este proceso, y es crucial identificarlos y comprenderlos para poder desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas. Estas estrategias no solo facilitarán una intervención más precisa, sino que también nos permitirán modificar el curso evolutivo de la migraña de manera más eficaz.

Los factores de riesgo de migraña se clasifican en dos grupos, **modificables y no modificables**.

No modificables	Modificables
Dolor crónico	Ingresos económicos limitados
Asma	Alta frecuencia de crisis
Alodinia en los ataques de migraña	Presencia de depresión
Traumatismos craneocervicales	Consumo excesivo de medicación sintomática
Eventos estresantes	Obesidad
Persistente sensación de náuseas durante los ataques de migraña	Ineficacia en el tratamiento de ataques de migraña
Edad avanzada	Trastornos del sueño
Sexo femenino	Exceso de cafeína

Tabla 1 clasificación de los factores de riesgo de la migraña (5).

Es imprescindible conocer los aspectos modificables ya que al entenderlos tenemos una oportunidad de mejorar y corregirlos mediante nuestra intervención.

La migraña es un tema de gran complejidad ya que su biología presenta muchos aspectos sin resolver. La razón parece ser genética que se coordina con condiciones ambientales y de comportamiento y que genera una alteración en el procesamiento

sensorial del cerebro conduciendo a una gran susceptibilidad sensorial hacia estímulos que en condiciones normales no serían molestos para los pacientes (7).

La migraña comienza con un fenómeno llamado depresión cortical diseminada. Es un fenómeno que se caracteriza por una ola de disminución de la actividad neuronal que se origina en la región occipital del cerebro y se mueve hacia delante. Durante este proceso se produce una reducción del flujo sanguíneo y del metabolismo en el cerebro, lo que se cree que está causado por cambios en la permeabilidad de las neuronas, afectando así la función de los canales iónicos y provocando un desequilibrio de iones como sodio, potasio, calcio y magnesio.

Existen dos mecanismos de sensibilización clave: la periférica y la central. La sensibilización periférica se refiere a la mayor sensibilidad de las terminales nerviosas en el área afectada mientras que la sensibilización central implica un aumento de la respuesta al dolor en el sistema nervioso central. Estos procesos están mediados por la primera rama del nervio trigémino, que inerva todas las estructuras sensibles dentro del cráneo. Las señales del dolor son transmitidas desde el ganglio del trigémino hasta el complejo trigémino nuclear en el tallo cerebral y de ahí hacia estructuras más profundas, incluyendo el tálamo, a través de un proceso conocido como la teoría de la convergencia.

Durante un ataque de migraña, se liberan neurotransmisores de las terminales neuronales y endoteliales, activando receptores específicos en las terminales periféricas del nervio trigeminovascular. Esto incluye receptores para sodio y potasio, prostaglandinas, factor de crecimiento neuronal, adenosina, proteínas activadas por proteínasa, purinas, vaniloides, ankirinas, opioides y cannabinoides. La activación de estos receptores conduce a un aumento en la concentración intracelular de calcio, lo que a su vez activa proteínas cinasas y tirosincinasas, desencadenando la dilatación de las arterias durales y piales, y la liberación de sustancias como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y el polipéptido intestinal vasoactivo. Este proceso resulta en vasodilatación, extravasación de proteínas, cambios en las células endoteliales, agregación plaquetaria y desgranulación de células mastocitarias, aumentando la inflamación.

La respuesta inflamatoria se propaga a través de las fibras trigeminovasculares, tanto en dirección ortodromica como antidromica, llevando la señal del dolor hacia y desde

el cerebro. Este proceso reduce el umbral de respuesta de las fibras sensibles meníngeas y provoca una sobreestimulación de las terminales periféricas de primer orden, lo que finalmente conduce a la sensibilización periférica

La migraña también involucra una compleja interacción de neurotransmisores, incluyendo serotonina, glutamato, óxido nítrico e histamina, que actúan a través de sus respectivos receptores para modular el dolor. La participación del hipotálamo sugiere la influencia de neurotransmisores adicionales como la dopamina y la orexina, implicando una red extensa de interacciones neuronales en la patología de la migraña. Este conocimiento es crucial para el desarrollo de tratamientos dirigidos específicamente a estos mecanismos de acción, ofreciendo esperanza para pacientes que sufren de esta condición debilitante.

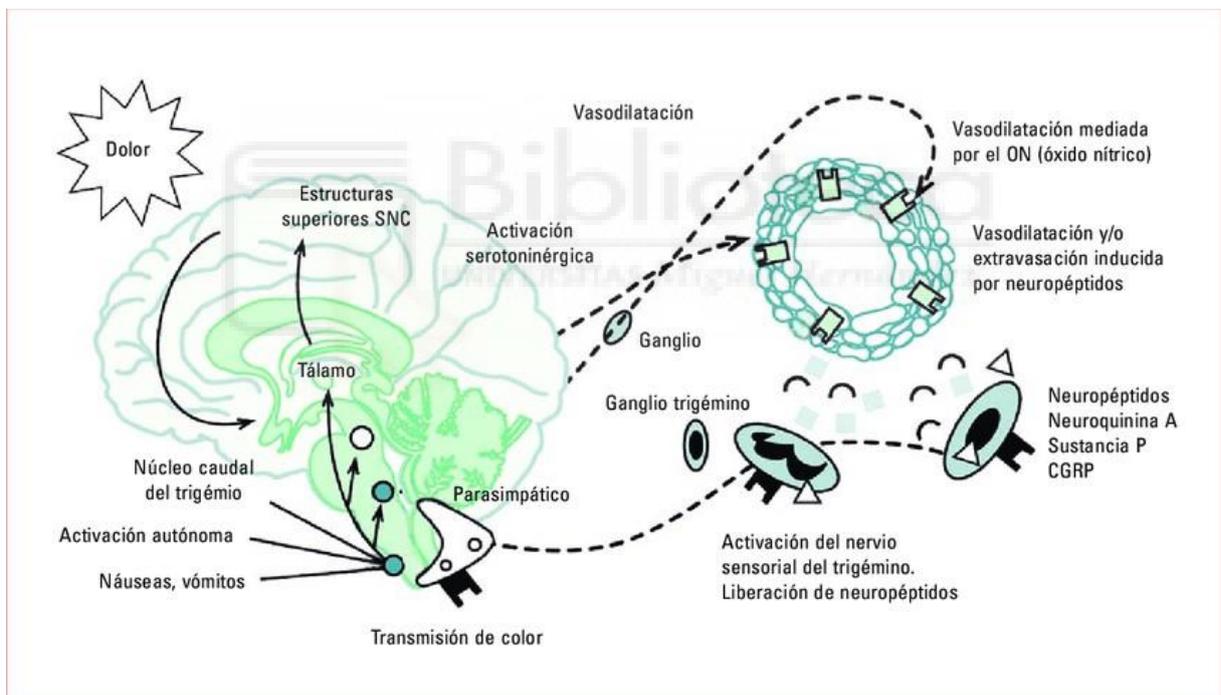


Ilustración 1 Fisiopatología de la migraña (9)

- **Aspectos fisiopatológicos de la migraña:**

Los aspectos fisiopatológicos de la migraña incluyen (31):

- **Fenómeno vascular:** tradicionalmente, la migraña fue considerada un problema vascular caracterizado por fenómenos de vasodilatación, sin embargo, las investigaciones han mostrado que estos fenómenos vasculares son más bien una

consecuencia de procesos subyacentes más complejos en el cerebro, específicamente un fenómeno neurogénico que se inicia en un cerebro excitable

- **Teoría neurogénica:** la transición de la teoría vascular a la neurogénica se apoya en evidencia que indica que muchas de las características de la migraña no pueden explicarse únicamente por mecanismos vasculares. Sino que se ha mostrado que el fenómeno neurogénico, incluida la activación del sistema trigémino vascular, es fundamental en la iniciación de los episodios de migraña
- **depresión cortical propagada** donde se provoca una excitación seguida por inhibición que ocurre en la corteza cerebral y activa en complejo trigémino vascular, que a su vez provoca la liberación de sustancias proinflamatorias, contribuyendo a la migraña con aura
- **Inflamación neurogéna:** la activación del sistema trigémino vascular y la liberación de neuroquímicos como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y sustancia P, contribuyen a un estado inflamatorio en las meninges que es clave en la fisiopatología de la migraña
- **Sensibilización periférica y central:** la activación recurrente de terminaciones nociceptivas puede llevar a una mayor sensibilidad al dolor tanto en la periferia como en el sistema nervioso central

2.4 CLASIFICACION Y SINTOMATOLOGIA DE LA MIGRAÑA

La migraña es una enfermedad **neuroológica** considerada por la IHS (*International Headache Society*) en la CHD-III (*International Classification of Headache Disorders III*) como una de las cuatro principales entidades que forman las cefaleas primarias (3).

Se clasifica en subtipos de acuerdo con la clasificación del comité de dolores de cabeza de la Sociedad Internacional de Dolor de Cabeza (6).

- **la migraña sin aura:** son episodios recurrentes de dolor de cabeza que duran de 4 a 72 horas. Es unilateral, pulsátil de intensidad moderada a severa. Se empeora por la actividad física y se asocia con náuseas, así como sensibilidad a la luz y al sonido. (6)
- **la migraña con aura:** crisis recurrentes que duran varios minutos, consistentes en síntomas visuales, sensitivos o del sistema nervioso central reversibles (3). Suelen ser unilaterales: visuales, sensoriales, motores, del tronco encefálico y de la retina (6).

Tienen comienzo gradual y normalmente seguidos de dolor de cabeza y síntomas de migraña (3).

- **la migraña crónica:** se refiere a un dolor de cabeza que ocurre en 15 o más días durante un mes, persistiendo así durante más de tres meses y tiene características de migraña al menos ocho o más días en un mes (6).

En cuanto a la sintomatología de la migraña, su manifestación suele ir acompañada de **síntomas prodrómicos** que se pueden manifestar hasta dos días antes de la crisis migrañosa, ya sea con o sin aura. Estos síntomas incluyen fatiga, sensibilidad a la luz o al ruido, náuseas, visión borrosa, dificultad para concentrarse, rigidez cervical, los bostezos o la palidez (3).

Una vez superada la crisis migrañosa, se manifiestan **síntomas postdrómicos** que se pueden mantener hasta dos días tras la resolución del dolor de cabeza (3). Estos síntomas se caracterizan por sensación de cansancio, depresión, avidez por determinados alimentos, dificultad para concentrarse y otros síntomas cognitivos (3).

2.5 MANEJO DE LA MIGRANA EN ESPAÑA

2.5.1 DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la migraña se realiza mediante un proceso que se apoya en la anamnesis, una recopilación detallada de la historia clínica del paciente. Se presta especial atención a las características del dolor experimentado, lo cual incluye aspectos como la duración, localización, carácter o calidad, intensidad y factores que puedan agravarlo. Además, se tiene en cuenta la presencia o no de aura. Otros elementos significativos para el diagnóstico de la migraña son los antecedentes personales del paciente (condiciones médicas previas) y antecedentes familiares relacionados con migrañas u otros trastornos neurológicos. Toda esta información permite al médico obtener un diagnóstico preciso y completo (3).

Existen unos criterios establecidos por parte de la *International Headache Society* para la clasificación de las cefaleas numerando cada tipo, subtipo distinto de cefalea incluyendo a la migraña (3).

- a- **Criterios para el diagnóstico de la migraña sin aura (3).**

- A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D
- B. Episodios de cefalea de 4-72h de duración
- C. La cefalea presenta al menos dos de las siguientes características
 - Localización unilateral
 - Calidad pulsátil
 - Intensidad moderada-grave
 - Impide o empeora la actividad física rutinaria
- D. Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea
 - Náuseas y/o vómitos
 - Fotofobia y fonofobia
- E. No atribuible a otro diagnóstico de la International Classification of Headache Disorders III

b- Criterios para el diagnóstico de la migraña con aura (3).

- A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B y C
- B. Uno o más de los siguientes síntomas de aura completamente reversibles
 - Visuales
 - Sensitivos
 - De habla o lenguaje
 - Motores
 - Troncoencefálicos
 - Tintinianos
- C. Al menos tres de las siguientes seis características
 - Propagación gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un periodo ≥ 5 min.
 - Se suceden dos o más síntomas de aura
 - Cada síntoma de aura tiene una duración de 5-60 minutos
 - Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral
 - Al menos uno de los síntomas de aura es positivo
 - El aura está acompañada de o le sucede en los siguientes 60min. Una cefalea
- D. No atribuible a otro diagnóstico de la International Classification of Headache Disorders III

c- Criterios para el diagnóstico de la migraña crónica (3).

- A. Cefalea (de tipo tensional o migrañoso) durante un período de ≥ 15 días/mes durante > 3 meses que cumple los criterios B y C.
- B. Cursa en pacientes que han sufrido al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D para la Migraña sin aura y/o los criterios B y C de la Migraña con aura.
- C. Durante un período ≥ 8 días/mes por espacio > 3 meses que cumple cualquiera de los siguientes:
 - Los criterios C y D para la Migraña sin aura.
 - Los criterios B y C para la Migraña con aura.
 - En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados ergóticos.
- D. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III

2.5.2 TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

2.5.2.1 TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

El tratamiento sintomático de la migraña varía según la gravedad de los episodios de dolor experimentados por cada persona, lo que conlleva la selección cuidadosa de medicamentos teniendo en cuenta las restricciones individuales, las condiciones médicas adicionales y las características específicas de cada paciente. El objetivo del tratamiento agudo es controlar y reducir los episodios de cefalea de manera efectiva

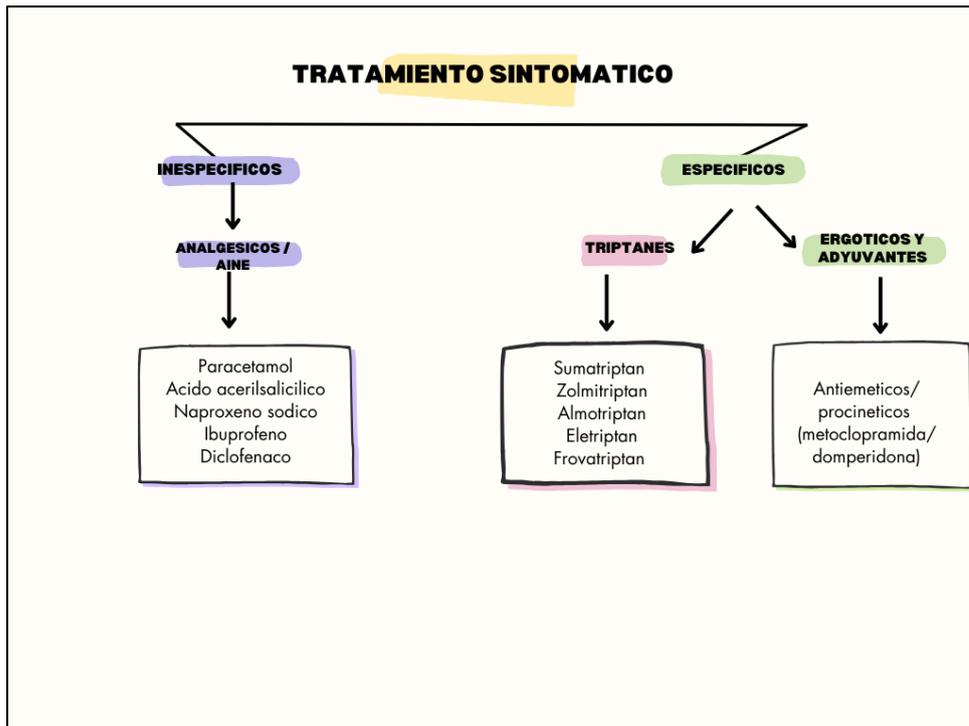


Ilustración 2 Medicación empleada para el tratamiento sintomático de la migraña (3)

Se ha demostrado la evidencia de los medicamentos inespecíficos que son efectivos en el tratamiento de episodios de migraña de leve a moderada intensidad. Asimismo, se recomienda prescribir fármacos coadyuvantes (metoclopramida o domperidona) para controlar los vómitos, náuseas. Por otro lado, los triptanes que se clasifican como fármacos específicos son considerados como tratamientos altamente efectivos, bien tolerados y seguros para abordar crisis de migraña de moderada a grave intensidad. Es importante tener en cuenta que los triptanes pueden no ser efectivos si el paciente sufre de condiciones médicas no controladas, como hipertensión, enfermedad coronaria, ictus o enfermedad vascular periférica. En algunos casos se puede no conseguir el alivio del dolor con el uso de triptanes por lo cual se puede considerar aumentar la dosis, cambiar la vía de administración o probar con otro triptán. También como última opción se puede usar fármacos con vida media más prolongada o combinar el triptán con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de acción más prolongada.

Por otra parte, existen los fármacos ergóticos, que tienen una limitación en cuanto a su uso debido al riesgo asociado de complicaciones coronarias, vasculares periféricas

y de cefalea por abuso de medicación. Por lo tanto, se reservan para aquellos pacientes que ya los están utilizando y han mostrado una respuesta favorable.

2.5.2.2 TRATAMIENTO PREVENTIVO

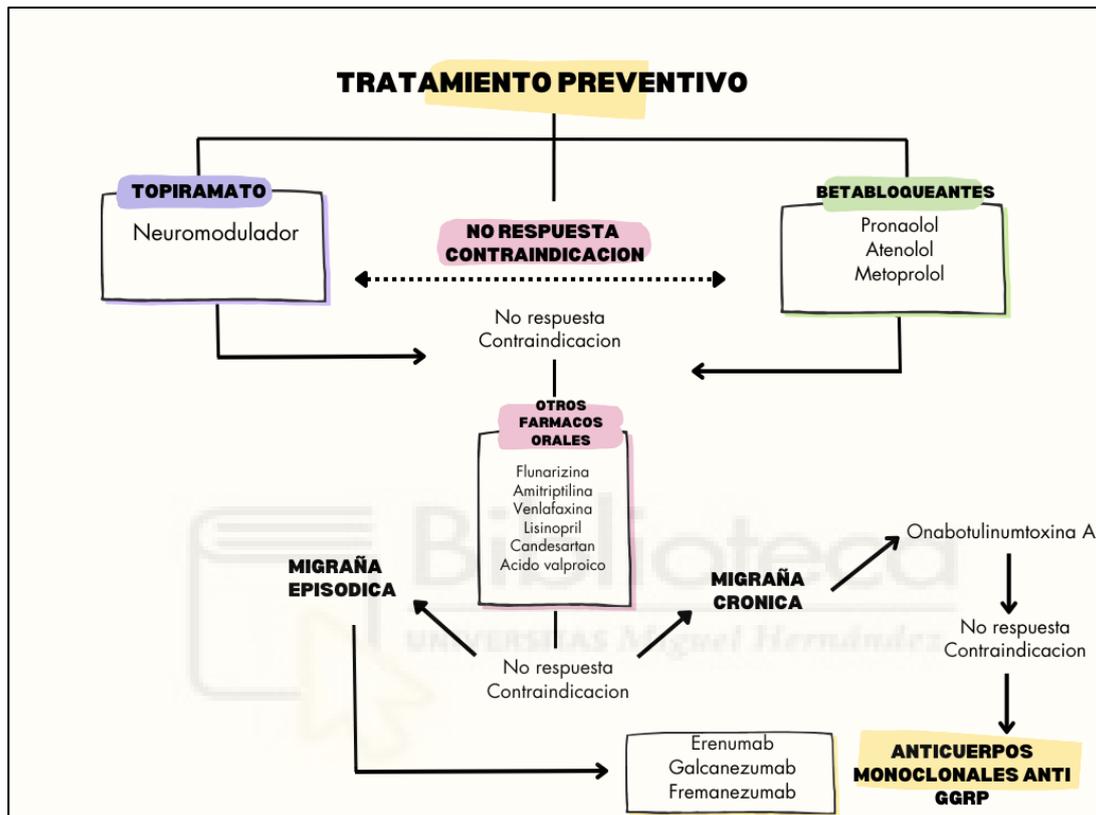


Ilustración 3 Medicación empleada para el tratamiento preventivo de la migraña (3)

la terapia preventiva se reserva para aquellos pacientes que enfrentan tres o más episodios de migraña al mes, o aquellos cuyas crisis se extienden por varios días y son difíciles de controlar, así como para aquellos que experimentan auras prolongadas, auras acompañadas de síntomas neurológicos como hemiparesia o afasia, o incluso manifestaciones de tronco cerebral. Además, se considera para pacientes que presentan crisis epilépticas asociadas a la migraña. El propósito fundamental de esta terapia es reducir tanto la frecuencia como la intensidad de los episodios de cefalea, con el fin de prevenir la evolución hacia una condición crónica de migraña.

Los betabloqueantes son uno de los fármacos orales más comúnmente empleados en el tratamiento de la migraña. Mientras que, en el ámbito de la neurología, el topiramato es preferido, especialmente para casos de migraña crónica y como medida preventiva contra la migraña con aura. Además, se receta para aquellos pacientes que no han respondido satisfactoriamente a los betabloqueantes. Para aquellos individuos cuyos síntomas persisten a pesar de estos tratamientos, se consideran alternativas como flunarizina, amitriptilina, lisinopril o candesartan. Si estas terapias fracasan, el ácido valproico puede ser una opción adicional. Otra opción para la migraña crónica es la onabotulinumtoxina A, que ha demostrado una eficacia en los pacientes que no toleran o no responden a los tratamientos preventivos. Dentro de las alternativas terapéuticas para prevenir la migraña se encuentran los bloqueos anestésicos de los nervios pericraneales, un enfoque clínico que busca reducir la frecuencia y la intensidad de los episodios de dolor cabeza. Los expertos destacan la importancia de adoptar medidas preventivas tanto en la atención primaria como en los servicios de urgencias, con el objetivo de brindar un enfoque integral y proactivo en el manejo de la migraña.

2.5.2.3 NUEVOS TRATAMIENTOS PREVENTIVOS: ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales se consideran como el tratamiento preventivo específico más novedoso del que se dispone por el momento. Presentan una rapidez en la respuesta de aproximadamente una semana a diferencia de los tratamientos preventivos orales que pueden tardar hasta más de un mes. Bloquean el péptido asociado al gen de la calcitonina circulante. Este grupo de fármacos ha demostrado eficacia frente al placebo en el tratamiento de la migraña episódica y crónica. Dado a su gran peso molecular no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que no se asocian a efectos adversos sobre el sistema nervioso central, y al no sufrir metabolismo intracorporal no se produce interacciones farmacológicas ni daño hepático o renal. Se recomienda el uso de los anticuerpos monoclonales en aquellos pacientes con migraña episódica que no hayan fallado al menos a dos preventivos y en este tipo de migraña sugiere retirar las medicaciones preventivas orales

	FREMANEZUMAB (30)	GALCANEZUMAB (32)	EPTINEZUMAB (33)
VIA ADM	subcutanea	subcutanea	intravenosa
FRECUENCIA	Mensual/ trimestral	mensual	trimestral
DOSIS mg	675/trimestre o 225/mes	240 inicio/ 120/mes	100-300
ANTICUERPO	humanizado	humanizado	humanizado
DIANA	CGRP ligando	CGRP ligando	CGRP ligando
TIPO DE IgG	IgG2	IgG4	IgG1

Tabla 2 principales características de los anticuerpos frente al CGRP



3 OBJETIVOS

El objetivo inicial de este trabajo es analizar el papel que desempeñan los anticuerpos monoclonales eptimezumab, fremanezumab y galcanezumab en la terapia de las migrañas, enfocándose específicamente en su eficacia y seguridad. Para lograr una comprensión exhaustiva del tema, se ha realizado:

- Una revisión de los ensayos clínicos de cada anticuerpo monoclonal destacando una evaluación de la metodología, los resultados obtenidos, y la significancia estadística de estos estudios para determinar la eficacia de cada tratamiento.
- El análisis de seguridad y tolerabilidad, que incluirá una revisión de los efectos secundarios, las contraindicaciones y las precauciones relacionadas con el uso de estos tratamientos

A través de estos objetivos se busca proporcionar una visión integral y actualizada sobre el valor terapéutico de los anticuerpos monoclonales en el manejo de las migrañas.



4 MATERIAL Y METODOS

Esta revisión se llevó cabo mediante una estrategia que ha incluido una rigurosa revisión bibliográfica, realizada en la base de datos MEDLINE a través del motor de búsqueda Pubmed. Se seleccionaron ciertas palabras clave, que serán especificadas más adelante, con el fin de precisar la búsqueda y alinearla con los objetivos establecidos.

Protocolos de búsqueda

Para buscar los estudios en Pubmed, se han empleado las siguientes palabras clave 'migraine', 'monoclonal antibodies'

Se utilizo la combinación de estos descriptores mediante em uso de AND y OR para optimizar la sensibilidad y especificidad de los resultados

Criterios de selección

Para la selección de artículos y para refinar la búsqueda, se aplicaron diversos filtros de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Artículos con antigüedad de hasta 2 años'
- Artículos publicados en inglés o español
- Artículos que tratan sobre ensayos clínicos
- Ensayos clínicos realizados en seres humanos de cualquier edad y genero

Criterios de exclusión:

- Artículos con una antigüedad superior a 3 años
- Artículos sin acceso gratuito
- Ensayos realizados en animales
- Hemos excluido erenumab porque se comercializo en 2018 mientras que los otros han sido comercializados después

Caja de búsqueda

Se ha usado la siguiente ecuación de búsqueda en el buscador Pubmed:

```
((("migrain"[All Fields] OR "migraine disorders"[MeSH Terms] OR ("migraine"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "migraine disorders"[All Fields] OR
```

"migraine"[All Fields] OR "migraines"[All Fields] OR "migraine s"[All Fields] OR "migraineous"[All Fields] OR "migrainers"[All Fields] OR "migrainous"[All Fields]) AND ("antibodies, monoclonal"[MeSH Terms] OR ("antibodies"[All Fields] AND "monoclonal"[All Fields]) OR "monoclonal antibodies"[All Fields] OR ("monoclonal"[All Fields] AND "antibodies"[All Fields])) AND ("loattrfree full text"[Filter] AND "hasabstract"[All Fields] AND "clinical trial"[Publication Type] AND 2021/01/01:2023/12/31[Date - Publication])) NOT ("erenumab"[Supplementary Concept] OR "erenumab"[All Fields])) AND ("loattrfree full text"[Filter] AND "hasabstract"[All Fields] AND "clinical trial"[Publication Type])) AND ((fha[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter]) AND (2022:2024[pdat]))

Al inicio de nuestra búsqueda en la base de datos MEDLINE, obtuvimos un total de 1155 artículos relevantes. Sin embargo, al aplicar nuestros criterios de inclusión y exclusión, logramos delimitar significativamente la búsqueda. Primero, al emplear el filtro de '2 años', reducimos la cantidad de artículos a 486 resultado. Al ajustar la búsqueda para incluir únicamente ensayos clínicos, el total se redujo a 54 artículos. Con el filtro de acceso gratuito, el numero disminuyo a 38. Finalmente, al excluir erenumab de la ecuación, nos quedamos con 26 artículos

Finalmente, tras revisar los resúmenes se excluyeron artículos y se procedió a revisar 17 artículos.

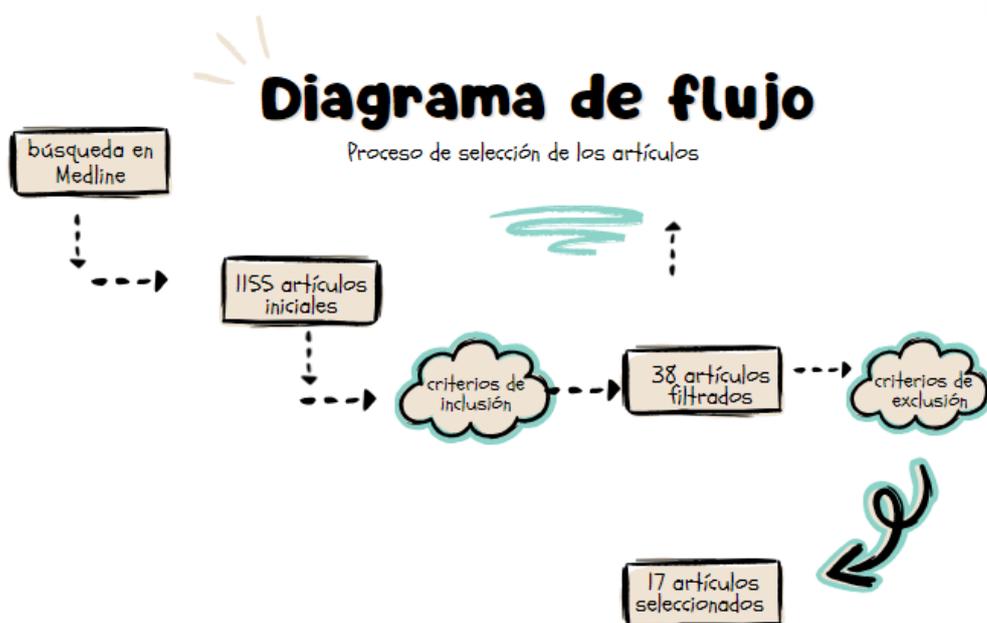


Ilustración 4 Algoritmo explicativo de las etapas seguidas a la hora de seleccionar los artículos con la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión. (Elaboración propia)



5 RESULTADOS Y DISCUSION

▪ Fremanezumab SC AJOVY

Fremanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de la IgG2 que se une al péptido relacionado con el gen de la calcitonina e inhibe su función. producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante está indicado en para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos cuatro días de migraña al mes.

Se administra únicamente mediante inyección subcutánea no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular. la dosis recomendada es de 225mg una vez al les o 675 ms cada tres meses. Su fecha de alta en financiación fue el 1 de septiembre de 2020.

Tabla 3 características de los ensayos clínicos de fremanezumab

ENSAYO CLINICO	35578182 (13)	PEARL (14)	35139816 (15)
FASE / TIPO DE ESTUDIO	Análisis retrospectivo y no interventivo	4	2b/3
POBLACION	migraña episódica EM, migraña crónica MC, migraña difícil de tratar DTT, incluyendo subgrupos con abuso de medicación MO, trastorno depresivo mayor MDD, trastorno de ansiedad generalizada GAD, y exposición previa a otro anticuerpo monoclonal dirigido a la vía de CGRP	MC, ME	MC, ME
DURACION EC	7-7.6 meses	24 meses	12 semanas
DOSIS	Dosis mensual Dosis trimestral	Grupo fremanezumab 225 mg Grupo fremanezumab 675 mg	ME: dosis mensual 225 mg al inicio, semana 4 y 8 Dosis trimestral 675 mg al inicio y placebo en

			las semanas 4 y 8 MC: dosis mensual 675 mg al inicio y 225 mg en las semanas 4 y 8 Dosis trimestral 675mg al inicio y placebo en las semanas 4 y 8
VA	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea
COMPARADOR			
N PACIENTES	1003 pacientes 416 ME 587 MC 220 ABUSO DE MEDICACION 134 TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR 120 ANSIEDAD GENERALIZADA	897 pacientes	ME: 356 pacientes MC: 571 pacientes

En el **estudio 35578182 (13)**, los resultados demostraron reducciones significativas en los días de migraña mensuales (MMD) en diversos subgrupos de pacientes a lo largo del estudio. Para los pacientes con migraña episódica, se observaron reducciones de -3,4 días al mes 1, -4,7 días al mes 3, y -7.7 días al mes 6, con el 75,8% alcanzando una reducción del 50% en MMD para el mes 6. En el grupo con migraña crónica, las reducciones fueron de -5,5 días, -7.9 días, y -10.1 días en los mismos intervalos respectivamente, con el 76,3% de los pacientes logrando una reducción del 50% en MMD al mes 6. Para aquellos con abuso de medicación, la reducción fue aún más marcada, alcanzando -10.8 días al mes 6, y el 78.8% de estos pacientes tuvo una reducción del 50% en MMD. Los subgrupos con trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada mostraron mejoras

significativas con reducciones de MMD de -9.9 días y -9.5 días al mes 6, y tasas de reducción del 50% de 81.8% y 80%, respectivamente. Además, los pacientes con exposición previa a otro anticuerpo monoclonal de la vía CGRP experimentaron reducciones de -2.8 días al mes 1, -7.2 días al mes 3, y -9 días al mes 6, con el 63.6% logrando una reducción del 50% en MMD para el mes 6.

En el **estudio PEARL (14)**, también se observaron reducciones significativas en los días mensuales de migraña (MMD), con una disminución promedio de aproximadamente 8 días a los 6 meses de tratamiento. Específicamente, los participantes con migraña episódica y crónica experimentaron reducciones en MMD de aproximadamente 6.8 y 8.9 días, respectivamente. Además, el uso de medicación aguda para la migraña se redujo en promedio 6.8 días. Las puntuaciones de discapacidad relacionada con la migraña, evaluadas mediante las escalas MIDAS y HIT-6, también mostraron mejoras significativas, reflejando una reducción en el impacto de la migraña en la vida diaria. Desde el punto de vista de la seguridad, el 25% de los participantes experimentó al menos un evento adverso, pero solo un 2.2% abandonó el tratamiento debido a estos eventos, siendo los más comunes el eritema y prurito en el sitio de inyección y el estreñimiento. Aproximadamente el 56% de los participantes logró una reducción del 50% o más en los días de migraña mensuales en los primeros seis meses, subrayando la efectividad de fremanezumab en un entorno de uso cotidiano y en una población diversa de pacientes en Europa.

En el **estudio 35139816 (15)**, se evaluó la eficacia de fremanezumab en pacientes con migraña episódica (EM) y migraña crónica (CM), se observaron resultados significativos en términos de reducción de días de migraña y cefalea. Para la migraña episódica, se incluyeron 357 pacientes, divididos en tres grupos: 121 recibieron fremanezumab de forma mensual, 117 de forma trimestral, y 116 un placebo. Los pacientes tratados con fremanezumab mensual y trimestral experimentaron una reducción promedio de 4.0 días en el número de días con migraña por mes, comparado con una reducción de 1.0 día en el grupo placebo. Además, se observaron reducciones significativas en los días de migraña por semana desde la primera semana de tratamiento en ambos regímenes de dosificación. En cuanto a la migraña crónica, se estudiaron 571 pacientes, aunque la distribución exacta entre los grupos de tratamiento no se especifica. Los pacientes con CM tratados con fremanezumab mensual y trimestral vieron reducciones de 4.1 días en el número promedio de días

de cefalea de intensidad moderada por mes, frente a una reducción de 2.4 días en el grupo placebo. Similarmente, se reportaron reducciones significativas desde la primera semana en el número de días de cefalea de al menos moderada intensidad por semana. Desde el primer día después de la inyección inicial, fremanezumab mostró un inicio rápido de la eficacia, con un mayor porcentaje de pacientes experimentando menos días de migraña o cefalea en comparación con el placebo, destacando así el efecto robusto de fremanezumab en la reducción de los días de migraña y cefalea tanto en pacientes con migraña episódica como crónica.

- **Eficacia y seguridad de fremanezumab:**

El tratamiento con fremanezumab ha demostrado ser un enfoque terapéutico prometedor y efectivo para una amplia gama de pacientes con migraña, mostrando una mejora significativa en la frecuencia y severidad de los episodios de migraña en condiciones de uso real. Además de sus beneficios en la reducción de los días de migraña, fremanezumab también ha sido favorable la mejora de calidad de vida en pacientes como comorbilidades psiquiátricas, evidenciando una reducción de la severidad de la depresión y la ansiedad. La seguridad del medicamento se ha mantenido aceptable, con eventos adversos generalmente limitados y manejables, subrayando su viabilidad como opción de tratamiento eficaz. Estos resultados respaldan la incorporación de fremanezumab en el manejo clínico de la migraña, ofreciendo un alivio significativo y sostenido para los pacientes, y destacando su potencial para transformar el enfoque terapéutico en esta área desafiante de la medicina.

▪ **Eptinezumab IV VYEPTI**

EL Eptinezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de la IgG1 que se une al péptido relacionado con el gen de la calcitonina. la dosis recomendada es de 100mg cada tres meses, en algunos casos se puede inyectar hasta 300 mg cada 3 meses, a diferencia de los otros ACM el eptinezumab se administra por vía intravenosa. Es el más reciente que se incorporó a la farmacoterapia profiláctica. Su fecha de alta en financiación fue el 1 de marzo de 2023

Tabla 4: características de los ensayos clínicos de eptinezumab

ENSA YO CLINIC O	NCT02974153 PROMISE-2 (16)	NCT02559895 PROMISE-1, NCT02974153 PROMISE-2 (17)	NCT02559895 PROMISE-1, NCT02974153 PROMISE-2 (18)	NCT02559895 PROMISE-1, NCT02974153 PROMISE-2 (19)	NCT04 15208 3 RELIE FF (20)
FASE	3	3	3	3	3
POBL ACION	MC	PROMISE 1: ME PROMISE 2 MC	PROMISE 1: ME PROMISE 2 MC	PROMISE 1: ME PROMISE 2 MC	ME
DURA CION EC	24 semanas	PROMISE-1 ME: 48 semanas PROMISE-2 MC: 24 semanas	PROMISE-1 ME: 48 semanas PROMISE-2 MC: 24 semanas	PROMISE-1 ME: 56 semanas PROMISE-2 MC: 32 semanas	8 meses
DOSIS	Grupo eptinezumab: 100 mg y 300 mg Grupo Placebo	Grupo eptinezumab: 100mg y 300mg en ambos estudios Grupo placebo	Grupo eptinezumab: 100mg y 300mg en ambos estudios Grupo placebo (2)	PROMISE-1: 30mg,100mg y 300mg, y placebo PROMISE-2: 100mg y 300mg, y placebo	Grupo eptine zumab : 100 mg durant e 30 minuto s Grupo Placeb o
VA	IV	IV	IV	IV	IV
COMP ARAD OR	placebo	placebo	placebo	placebo	Placeb o
N PACIE NTES	Grupo eptinezumab 100 mg: 356 pacientes Grupo eptinezumab 300 mg: 350 pacientes Grupo Placebo: 366 pacientes	PROMISE-1: 888 pacientes PROMISE-2: 1,072 pacientes (1)	Grupo eptinezumab: 1741 pacientes Grupo Placebo	1,741 pacientes	Grupo eptine zumab : 238 pacient es Grupo Placeb o: 242 pacient es

(1): PROMISE-1: Incluyó 888 participantes, divididos en tres grupos que recibieron eptinezumab 100 mg, eptinezumab 300 mg, o placebo.

PROMISE-2: Contó con 1,072 participantes, también distribuidos entre tres grupos similares que recibieron eptinezumab 100 mg, eptinezumab 300 mg, o placebo

(2): Además, en el estudio PROMISE-1, se incluyó una dosis adicional de 30 mg de eptinezumab, aunque esta dosis no es parte del análisis post hoc mencionado ni de las dosis generalmente aprobadas para el tratamiento preventivo de la migraña.

Tabla 5: características de los ensayos clínicos de eptinezumab

ENSAYO CLINICO	NCT0415208 3 RELIEFF (21)	NCT0298539 8 PREVAIL (22)	NCT0255989 5 PROMISE-1, NCT0297415 3 PROMISE-2 (23)	NCT02974153 PROMISE-2 (24)
FASE	3	3	3	3
POBLACION	ME	MC	PROMISE 1: ME PROMISE 2: MC	migraña crónica y se incluyó subpoblaciones específicas de pacientes con diagnóstico dual de migraña crónica y cefalea por uso excesivo de medicación (MOH)
DURACION EC	8 meses	96 semanas	PROMISE-1 ME: 48 semanas	24 semanas

			PROMISE-2 MC: 24 semanas	
DOSIS	Grupo eptinezumab : 100 mg Grupo Placebo	Grupo eptinezumab : 300 mg	Grupo eptinezumab : 100 mg y 300 mg en ambos estudios	Grupo eptinezumab: 100 mg y 300mg Grupo Placebo
VA	IV	IV	IV	IV
COMPARADO R	Placebo		Placebo	Placebo
N PACIENTES	Grupo eptinezumab : 238 pacientes Grupo Placebo: 242 pacientes	Grupo eptinezumab : 128 pacientes	PROMISE-1: 1443 pacientes PROMISE-2: 706 pacientes	Grupo eptinezumab: 706 pacientes Grupo Placebo: 366 pacientes

En el estudio **NCT02974153 PROMISE-2 (16)**, los pacientes experimentaron reducciones significativas en la frecuencia y severidad de los episodios de migraña en comparación con el placebo. El grupo de eptinezumab ha notado una disminución de 8.9 y 9.7 días en los días mensuales de dolor de cabeza mientras que el grupo placebo observó una reducción de 7.3 días. También, se reportaron mejoras en la cantidad de episodios mensuales de dolor de cabeza y en la proporción de estos episodios que fueron clasificados como ataques de migraña, con reducciones del 11.2% y 12.4% para las dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente.

Los efectos del tratamiento se extendieron también a la mejora de síntomas asociados a la migraña como el dolor severo, fotofobia, fonofobia y las náuseas, lo que sugiere una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes.

En el estudio **NCT02559895 PROMISE-1, NCT02974153 PROMISE-2 (17)**, la tasa de respuesta, que indica una reducción del 50% o más en los días de migraña, fue del 49.8% y 57.6% para la dosis de 100 mg y del 56.3% y 61.4% para la dosis de 300mg,

en PROMISE1 y PROMISE2 respectivamente. En cambio, la tasa de respuesta para el placebo fue del 37.4% y 39.3%. los resultados mostraron mejoras en todos los subgrupos demográficos evaluados, incluyendo por sexo y por categoría de índice de masa corporal (BMI). Notablemente, los pacientes, con un BMI normal experimentaron las mayores mejoras con tasas de respuesta de 56.1% y 61.1% para la dosis de 100 mg y 300 mg respectivamente, mientras que los pacientes con obesidad clase I, el tratamiento con 100mg resulto en una tasa de respuesta del 50%, lo que supone un leve incremento del 5% en comparación con el placebo. Sin embargo, la dosis 300 mg fue más efectivo logrando una tasa de respuesta del 64.2%, lo que representa una mejora del 19.3% sobre el placebo. Por otro lado; los pacientes con obesidad clase II tuvieron resultados menos destacados, la dosis 100 mg alcanzo una tasa de respuesta del 37.1%, solo 2.6% más alta que el placebo, y la dosis 300 mg alcanzo el 48.5% con una mejora del 14% respecto al placebo. Lo que sugiere que la eficacia de eptinezumab puede ser influenciada por el grado de obesidad del paciente, siendo más efectiva en pacientes con obesidad clase I comparado con aquellos en la clase II. Además, la dosis más alta mostro una mayor eficacia en ambos subgrupos de obesidad.

En el estudio **NCT02559895 PROMISE-1, NCT02974153 PROMISE-2 (18)**, los pacientes con ME tratados con 100 mg y 300 mg experimentaron reducciones en los días mensuales de migraña de -4 y -4.2 días respectivamente, comparado con -3.1 días en el grupo placebo; mientras que, en la MC, las reducciones fueron de -7.1 y -7.6 días, en comparación con -6 días para el placebo. Además, se observó una disminución en el porcentaje de ataques de migraña con aura, con cambios de -5 y -4.7 para las dosis de 100 mg y 300 mg respectivamente, frente a -3.1 en el placebo, indicando un potencial efecto sobre la frecuencia de la aura. También se ha notado una disminución en el uso de medicación aguda, -3.9 días en comparación con -2.9 días para el placebo. Las tasas de respuesta a la migraña mostraron que el 51.4% y 56.1% de los pacientes tratados con 100mg y 300mg de eptinezumab respectivamente, lograron una reducción del 50% o más en los días de migraña, comparado con el 39% en el grupo placebo; y el 22.3% y 27.2% alcanzaron una reducción del 75%, frente al 18% con placebo. Los efectos adversos emergentes del tratamiento fueron similares en todos los grupos, con infecciones respiratorias

superiores y nasofaringitis como los más comunes, reflejando un perfil de tolerabilidad comparable al placebo.

En el estudio **NCT02559895 PROMISE-1**, **NCT02974153 PROMISE-2 (19)**, en el estudio PROMISE-2, los pacientes con menos de 15 días de migraña al mes han mostrado una mayor eficacia con la dosis 300mg, con un odds ratio de 1.97 en las primeras 12 semanas. Además, aquellos con problemas de movilidad y una puntuación alta en funcionamiento social (>45 en SF-36) también respondieron mejor a 300 mg durante el mismo periodo, con odds ratios de 2.48 y 1.74, respectivamente. En el estudio PROMISE-1 los pacientes obesos (BMI> 30) han mostrado una mejor respuesta con 300 mg entre las semanas 13 y 24, con un odds ratio de 1,96. También cabe destacar que en PROMISE-2 para el mismo intervalo de tiempo extendido, pacientes con problemas de movilidad o con alta puntuación de vitalidad (>45 en SF-36) mostraron una mejor respuesta a 300mg, con odds ratios de 2.73 y 1.53, respectivamente. También, aquellos pacientes que raramente se sienten hartos o irritados (medido por HIT-6), favorecieron la dosis de 300 mg con un odds ratio de 1.77

los resultados de este estudio en concreto han demostrado que la dosis 300mg de eptinezumab podría ser más efectiva para reducir los días de migraña en comparación con la dosis de 100mg.

En el estudio **NCT04152083 RELIEFF (20)**, los pacientes tratados con eptinezumab mostraron mejoras en comparación con aquellos que recibieron placebo. El grupo tratado con eptinezumab experimentó una reducción media en la puntuación total de la prueba de impacto de cefalea (HIT-6) de 8.7 puntos desde la línea base, frente a una reducción de 4.5 puntos en el grupo placebo. Además, el 54% de los pacientes en el grupo de eptinezumab alcanzaron una mejora clínicamente significativa en sus puntuaciones HIT-6, comparado con el 31.5% en el grupo placebo. EN CUANTO AL CUESTIONARIO DE OPTIMIZACION DEL TRATAMIENTO DE MIGRANA (mTOQ-6), se observó un aumento medio desde la línea base de 2.1 puntos para eptinezumab, superior al aumento de 1.2 puntos en el grupo placebo. La evaluación global del cambio del cambio por el paciente (PGIC) reveló que el 59.3% de los pacientes tratados con eptinezumab informaron una mejora, en comparación con el 25.9% de los pacientes con placebo. Además, el 37.5% de los pacientes que recibieron eptinezumab y lograron libertad de dolor de cabeza a las 2horas no experimentaron un nuevo ataque de migraña durante el periodo de seguimiento de 4 semanas,

comparado con solo el 17.9% de los pacientes en el grupo placebo. Lo que subraya la eficacia del fármaco.

En el estudio **NCT04152083 RELIEFF (21)**, a la hora 1 después de la infusión, el 9.7% de los pacientes tratados con eptinezumab alcanzaron libertad completa del dolor de cabeza, en contraste con solo el 4.1% de aquellos en el grupo placebo. Además, el 38.7% de los pacientes en el grupo de eptinezumab experimentaron alivio de dolor, comparado con el 26.9% en el grupo placebo. Respecto a la ausencia del síntoma más molesto (MBS), el 33.2% de los pacientes con eptinezumab mostraron mejoría, frente al 22.1% en el grupo placebo. En cuanto, a los síntomas específicos, el 29.4% y el 41.2% de los pacientes tratados con eptinezumab informaron ausencia de fotofobia y fonofobia, respectivamente, comparado con el 17% y 27.2% en el grupo placebo. Notablemente, la ausencia de náuseas fue observada en el 36.7% de los pacientes tratados, comparado con el 25.4% del placebo al final de la infusión (0.5 horas). Finalmente, solo el 34.9% de los pacientes en el grupo de eptinezumab requirieron medicación de rescate durante las primeras 48 horas, en comparación con el 63.6% de los pacientes en el grupo placebo.

En el estudio **NCT02985398 PREVAIL (22)**, los días de dolor de cabeza disminuyeron notablemente de 47.4 días en la línea base a 17.1 días en la semana 12, y se mantuvieron en 16.3 días en la semana 104. La severidad del dolor, evaluada en una escala de 0 a 10, se redujo de un promedio de 7.3 en la línea base a 5.5 en la semana 12, y posteriormente a 4.5 en la semana 104. En cuanto a absentismo, los días perdidos de trabajo o escuela se redujeron de 5.4 días a 2.2 en la semana 12, y ligeramente a 2.4 en la semana 104; los días sin realizar labores domésticas bajaron de 15.6 a 4.7 en la semana 12, y a 5.8 en la semana 104. Y los días perdidos en actividades sociales se redujeron de 8 a 2.8 en la semana 12, y a 3.6 en la semana 104. En términos de presentismo, la productividad reducida en trabajo y escuela disminuyó de 12 días a 4.8 en la semana 12, y se mantuvo en 4.7 días en la semana 104. El score total MIDAS para pacientes con muy alta discapacidad disminuyó de 84.8 a 56.7 días en la semana 12, y a 32 días en la semana 104, mostrando una mejora prolongada y efectiva en la calidad de vida de los pacientes.

En el estudio **NCT02559895 PROMISE-1, NCT02974153 PROMISE-2 (23)**, aproximadamente el 26% de los pacientes en PROMISE1 y el 30% en PROMISE2 alcanzaron una tasa de respuesta a la migraña MRR de al menos 75%. Además, el

27% en PROMISEA y el 29.6% en PROMISE2 lograron una MRR entre 50% y menos del 75%. Los pacientes con una MRR > 75% experimentaron una frecuencia media de migraña de 1.2 días al mes en PROMISE1, mientras que aquellos con una MRR entre 50% y menos del 75% tuvieron una frecuencia media de 3.3 días. El uso de medicación aguda se redujo notablemente, con una disminución en el uso de triptanes de 8.4 días para los pacientes con >75% MRR y de 6.3 días para los pacientes con MRR entre 50% y menos del 75% en PROMISE 2. En cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), se observaron mejoras en cuanto al dolor corporal, funcionamiento social y físico, con incrementos de 6.2, 2.6 y 4.3 puntos, respectivamente, para aquellos con una MRR > 75% en PROMISE1. Adicionalmente, el 36.2% de los pacientes en PROMISE 2 reportaron una mejora en su estado de salud global según la impresión global del cambio por parte de paciente (PGIC).

En el estudio **NCT02974153 PROMISE-2 (24)**, la reducción en los días con dolor de cabeza y uso de AHM fue del 25.1% con eptinezumab frente al 17% con placebo. Para la subpoblación con cefalea por uso excesivo de medicación (MOH), las reducciones fueron del 29.2% con eptinezumab comparado con el 18.4% con placebo, y para aquellos en la misma subpoblación, pero con una respuesta del >50%, las reducciones alcanzaron el 38.3% frente al 31.5% con placebo. Además, el uso de triptanes disminuyó significativamente, con reducciones del 9.1% en la población general de migraña crónica, 11.8% en la subpoblación con MOH, y 14.5% en los respondedores >50% con MOH. También se observó un incremento notable en los días sin dolor de cabeza y sin uso de AHM, especialmente en pacientes con respuesta significativa al tratamiento.

- **Eficacia y seguridad de eptinezumab:**

El tratamiento con eptinezumab ha mostrado ser eficaz al reducir considerablemente tanto la frecuencia como la intensidad de los episodios de migraña. Tanto en su forma episódica como crónica. También se destaca en el control durante los ataques agudos, permitiendo una notable disminución en el uso de medicamentos de rescate.

En términos de seguridad y tolerabilidad, el perfil de eptinezumab es comparativamente favorable, con efectos secundarios leves como infecciones respiratorias y reacciones menores en el sitio de la inyección, similares a los observados en tratamientos similares en los grupos de control con placebo.

Estos resultados consolidan a eptinezumab como una opción terapéutica prometedora y segura para los pacientes que buscan mejorar de manera sostenida al manejo de la migraña

▪ **Galcanezumab SC EMGALITY**

Galcanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de la IgG4 que se une al péptido relacionado con el gen de la calcitonina e inhibe su función. La dosis recomendada inicialmente es de 240 mg seguida de 120 mg una vez al mes (vía subcutánea). Su fecha de alta en financiación fue el 1 de noviembre de 2019.

Tabla 6 características de los ensayos clínicos de galcanezumab

ENSAYO CLINICO	NCT03963232 PERSIST (25)	NCT03963232 PERSIST (26)	NCT03559257 CONQUER (27)	NCT03559257 CONQUER (28)	NCT0261261 REGAIN (29)
FASE	3	3	3	3	3
POBLACION	ME	ME	ME, MC	ME, MC	MC
DURACION EC	6 MESES	10 MESES		6 MESES	15 MESES
DOSIS	GRUPO GMB/GMB 120 mg cada una de las tres visitas GRUPO PBO/GMB Dosis de carga 240mg primera visita 120 mg en las siguientes vistas	GRUPO GALCANEZUMAB: Dosis de carga de 240mg luego 120mg mensuales GRUPO PLACEBO	GRUPO GALCANEZUMAB: Dosis de carga de 240mg luego 120mg mensuales GRUPO PLACEBO	GRUPO GALCANEZUMAB: Dosis de carga de 240mg luego 120mg mensuales GRUPO PLACEBO PERIODO ABIERTO DE 3 MESES TODOS GMB	GRUPO GALCANEZUMAB 120 mg: Dosis de carga de 240mg luego 120mg mensuales GRUPO GALCANEZUMAB 240 mg: Dosis mensual GRUPO PLACEBO
VA	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea
COMPARADOR	Placebo/GMB	Placebo	placebo	Placebo	Placebo

N PACIENTES	GRUPO GMB/GMB 243 pacientes	GRUPO GALCANEZ UMAB: 261 pacientes	GRUPO GALCANEZ UMAB: 232 pacientes	GRUPO GALCANEZ UMAB: 232 pacientes	GRUPO GALCANEZ UMAB 120MG: 278 pacientes
	GRUPO PBO/GMB 241 pacientes	GRUPO PLACEBO 259 pacientes	GRUPO PLACEBO 230 pacientes	GRUPO PLACEBO 230 pacientes	GRUPO GALCANEZ UMAB 240 MG: 277 pacientes
					GRUPO PLACEBO 558 pacientes

En el estudio **NCT03963232 PERSIST (25)**, se observan varios resultados importantes. Por una parte, el cambio promedio en los días mensuales de migraña MHDs desde la línea base hasta el mes 3 mostró una reducción medio de -3.81 días para el galcanezumab frente a -1.99 días para el placebo, lo que resulta en una diferencia significativa de -1.82 días. Segundo, la proporción de pacientes que lograron una reducción de al menos 50%, 75% y 100% en MHDs fue significativamente mayor en el grupo tratado con galcanezumab que en el grupo placebo. Tercero, hubo una mejora significativa en la puntuación media de la función-rol restringido del cuestionario de calidad de vida específica para migrañas (MSQ-RFR) en los pacientes tratados con galcanezumab en comparación con los tratados con placebo. Por último, en cuanto al migraine disability assessment score MIDAS, se observó una reducción media de -23.09 para galcanezumab y -11.12 puntos para placebo al mes 3, con una diferencia de -11.97. Estos resultados refuerzan el potencial de galcanezumab como un tratamiento efectivo para la migraña

En el estudio **NCT03963232 PERSIST (26)**, se analizó la efectividad del galcanezumab en la MHDs. En primer lugar, el galcanezumab logró una reducción media de -3.81 días en comparación con -1.99 días del placebo, lo que representa una diferencia estadísticamente significativa de -1.82 días a favor del galcanezumab. Además, se registró una mayor proporción de pacientes tratados con galcanezumab que alcanzaron reducciones de MHDs del 50%, 75% y 100% en comparación con el

grupo placebo, siendo todas estas diferencias altamente significativas. También se observó una mejora significativa en la puntuación de la función-rol restringida del cuestionario de vida específica para migraña MSQ con galcanezumab en comparación con placebo. Sin embargo, se notificaron más reacciones adversas relacionadas con el sitio de inyección en grupo de galcanezumab, incluyendo prurito 5%, reacción en el sitio de inyección 3.8% y molestia en el sitio de inyección 2.3%, en comparación con el grupo placebo, donde estos eventos fueron considerablemente menores o inexistentes.

En el estudio **NCT03559257 CONQUER (27)**, la carga total del dolor TPB, medida en horas ponderadas por severidad, mostro una reducción media de -82.7 horas para galcanezumab , en comparación con solo -15.8 horas para placebo, lo que resulta en una diferencia significativa de 66.9 horas a favor de galcanezumab. Además, la frecuencia de días de migraña por mes disminuyo en promedio de 4.14 días con galcanezumab, frente a una reducción de 1.02 días con placebo, y la duración media diaria de la migraña se redujo en 0.83 horas con galcanezumab, mientras que aumento a 0.11 días con placebo. Finalmente, la severidad de los días restantes se redujo en 0.25 puntos en una escala de severidad con galcanezumab, comparado con una reducción de 0.09 puntos con placebo. Estos resultados destacan una mejora significativa en el manejo de la migraña con galcanezumab en comparación con el placebo.

En el estudio **NCT03559257 CONQUER (28)**, se observó una reducción en los días de migraña por mes con el uso de galcanezumab comparado con placebo, con una disminución promedio de -3.1 días en la población total frente a -2.6 días con placebo. Para los pacientes con migraña episódica EM, la reducción fue de -3.7 días, y para los de migraña crónica CM fue de -3.1 días. En cuanto a la puntuación MSQ V21, hubo una mejora significativa para los pacientes tratados con galcanezumab tanto en el primer mes como en el tercer mes. Adicionalmente, se reportó que el funcionamiento funcional mejoro notablemente, con tres veces más pacientes en el grupo de galcanezumab mostrando un deterioro funcional mínimo o numo en comparación con el placebo al tercer mes. La puntuación MIDAS (migraine disability assessment), que mide la discapacidad debido a migrañas, mostro una reducción de más de 20 puntos para galcanezumab frente a una reducción de menos de 5 puntos para placebo al tercer mes. También se notaron mejoras en la autopercepción del estado de salud de

los pacientes a través la escala visual analógica EVA, aunque no se especificaron los valores exactos. Sin embargo, no se encontró una diferencia estadística significativa en el índice de salud EQ-5D-5L entre galcanezumab y placebo

En el estudio **NCT02614261 REGAIN (29)**, mostro resultados significativos en la reducción del uso de medicación aguda y la utilización de recursos sanitarios. A los tres meses, los grupos tratados con galcanezumab reportaron una menor incidencia de sobreuso de medicación para el dolor de cabeza (33% para ambas dosis) comparado con el grupo placebo (46%). Además, se observó una reducción significativa en el número promedio de días de migraña que requerían medicación aguda, con diferencias de -4.2 y -4.9 en comparación con -2.6 en el grupo placebo. Al año, las reducciones fueron aún mayores, con disminuciones de -6.8 y -7.6 en los grupos tratados previamente con galcanezumab. En términos de utilización de recursos sanitarios, al finalizar el estudio, las visitas a urgencias disminuyeron en un 58% y 75%, las admisiones hospitalarias se redujeron en un 100%, y la visitas a profesionales de la salud en un 54% y 67% en los grupos de galcanezumab 120mg y 240mg, respectivamente.

- **Eficacia y seguridad de galcaneuzmab:**

El tratamiento con galcanezumab ha mostrado una eficacia en la reducción de la frecuencia y severidad de las migrañas, evidenciando una mejora notable en la calidad de vida de los pacientes. Los estudios clínicos realizados muestras que este fármaco no solo redujo significativamente los días con migraña cada mes, sino que también mejoro la funcionalidad y la capacidad de los pacientes para llevar a cabo sus actividades diarias, lo que resalta su potencial como un tratamiento preventivo eficaz.

Además de estos beneficios, galcanezumab ha demostrado tener un perfil de seguridad favorable, bien tolerado por los pacientes a lo largo de los estudios. Esta buena tolerabilidad, combinada con una adherencia alta a lo largo de las fases de tratamiento, sugiere que galcanezumab podría ser especialmente adecuado para el uso a largo plazo. La alta adherencia es crucial, especialmente considerado que muchos pacientes con migraña suelen mostrar baja adherencia a los tratamientos preventivos convencionales.

Un aspecto destacado de su eficacia es el impacto positivo en la reducción de la carga total del dolor, tanto en pacientes con ME como MC. Además, la reducción en la

duración y la severidad de las migrañas fortalece la posición de galcanezumab como un cambio significativo en el manejo de esta condición debilitante. Todos estos resultados sugieren que galcanezumab no solo mejora la situación clínica de los pacientes, sino que también mejora de manera sustancial la percepción



6 CONCLUSIONES

- Los tratamientos con anticuerpos monoclonales han demostrado ser altamente efectivos en la reducción de la frecuencia y severidad de los episodios de migraña, tanto en formas episódicas como crónicas
- Estos medicamentos actúan rápidamente y mantienen su efectividad a lo largo del tiempo, proporcionando alivio sostenido; esto incluye mejoras notables desde las primeras semanas de tratamiento.
- Los ACM no solo alivian síntomas físicos de la migraña sino también mejoran la calidad de vida lo que refleja en el funcionamiento físico y social
- Los tratamientos han demostrado ser bien tolerados con efectos secundarios limitados y manejables. Los efectos adversos más comunes incluyen reacciones menores en el sitio de inyección y las infecciones en el tracto respiratorio superior. Así que el perfil de seguridad es similar para los tres anticuerpos monoclonales
- Además de los beneficios clínicos, los anticuerpos monoclonales reducen la necesidad de medicación aguda y disminuyen la utilización de recursos sanitarios, como visitas a urgencias y hospitalizaciones. Lo que presenta un ahorro significativo para los sistemas de salud y mejora la gestión general de los pacientes con migraña
- Dado que los anticuerpos monoclonales presentan similares niveles de eficacia y seguridad, optar por fremanezumab o eptinezumab, que se administran trimestralmente, representaría una alternativa más cómoda y práctica para el paciente.

En conjunto, todos estos puntos destacan el valor y la eficacia de los tratamientos con anticuerpos monoclonales en el manejo avanzado de la migraña, proporcionando opciones terapéuticas robustas para mejorar sustancialmente la vida de los pacientes afectados por esta condición crónica y debilitante.

7 BIBLIOGRAFIA

1. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, Pozo-Rosich P, Martelletti P, Ducros A, Lanteri-Minet M, Braschinsky M, del Rio MS, Daniel O, Özge A, Mammadbayli A, Arons M, Skorobogatykh K, Romanenko V, Terwindt GM, Paemeleire K, Sacco S, Reuter U, Lampl C, Schytz HW, Katsarava Z, Steiner TJ, Ashina M. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 18 de junio de 2021 [consultado el 19 de mayo de 2024];17(8):501-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>
2. Navarro Pérez MP, Marín Gracia M, Bellosta Diago E, Santos Lasasa S. Epidemiología de la migraña en España y Latinoamérica. *Rev Neurol* [Internet]. 2020 [consultado el 19 de mayo de 2024];71(03):110. Disponible en: <https://doi.org/10.33588/rn.7103.2019266>
3. Ctfassets.net. [citado el 15 de mayo de 2024]. Disponible en:
4. Lipton RB, Buse DC, Nahas SJ, Tietjen GE, Martin VT, Löff E, Brevig T, Cady R, Diener HC. Risk factors for migraine disease progression: a narrative review for a patient-centered approach. *J Neurol* [Internet]. 24 de agosto de 2023 [consultado el 19 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11880-2>
5. Sen.es. [citado el 15 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.sen.es/pdf/2020/ManualCefaleas2020.pdf>
6. Pescador Ruschel MA, De Jesus O. Migraine Headache. [Updated 2023 Aug 23]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560787/>
7. Puleda F, Silva EM, Suwanlaong K, Goadsby PJ. Migraine: from pathophysiology to treatment. *J Neurol* [Internet]. 8 de abril de 2023 [consultado el 19 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11706-1>
8. SEMG - Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia [Internet]. [consultado el 19 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.semq.es/doc/documentos_SEMG/consenso_migrana.pdf
9. Algorta J, Ezpeleta D. Rizatriptán: nuevos retos para un viejo amigo. *Rev Kranion* [Internet]. 29 de diciembre de 2021 [consultado el 19 de mayo de 2024];16(3). Disponible en: <https://doi.org/10.24875/kranion.m21000012>
10. Ministerio de Sanidad [Internet]. [consultado el 19 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/docs/20220526_Doc_Infor_Financiacion_Med_Esp.pdf
11. SciELO Colombia- Scientific Electronic Library Online [Internet]. Fisiopatología de la migraña; [consultado el 19 de mayo de 2024]. Disponible

en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482013000100006

12. Elsevier.es . [citado el 15 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S113835931300195>
13. Driessen MT, Cohen JM, Thompson SF, Patterson-Lomba O, Seminerio MJ, Carr K, Totev TI, Sun R, Yim E, Mu F, Ayyagari R. Real-world effectiveness after initiating fremanezumab treatment in US patients with episodic and chronic migraine or difficult-to-treat migraine. *J Headache Pain* [Internet]. 16 de mayo de 2022 [consultado el 19 de mayo de 2024];23(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01415-x>
14. Ashina M, Mitsikostas DD, Amin FM, Kokturk P, Schankin CJ, Sahin G, Pozo-Rosich P, Dorman PJ, Nežádal T, Poole AC, Martins IP, Sumelahti ML, Ramirez Campos V, Ahn AH, Lyras L, Tassorelli C. Real-world effectiveness of fremanezumab for the preventive treatment of migraine: Interim analysis of the pan-European, prospective, observational, phase 4 PEARL study. *Cephalalgia* [Internet]. Noviembre de 2023 [consultado el 19 de mayo de 2024];43(11). Disponible en: <https://doi.org/10.1177/03331024231214987>
15. Takeshima T, Nakai M, Shibasaki Y, Ishida M, Kim BK, Ning X, Koga N. Early onset of efficacy with fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine: subanalysis of two phase 2b/3 trials in Japanese and Korean patients. *J Headache Pain* [Internet]. 9 de febrero de 2022 [consultado el 19 de mayo de 2024];23(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01393-0>
16. McAllister P, Kudrow D, Cady R, Hirman J, Ettrup A. Reduction in migraine-associated burden after eptinezumab treatment in patients with chronic migraine. *Cephalalgia* [Internet]. 25 de marzo de 2022 [consultado el 19 de mayo de 2024];033310242210895. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/03331024221089567>
17. Martin V, Nagy AJ, Janelidze M, Giorgadze G, Hirman J, Cady R, Mehta L, Buse DC. Impact of baseline characteristics on the efficacy and safety of eptinezumab in patients with migraine: subgroup analyses of PROMISE-1 and PROMISE-2. *Clin Ther* [Internet]. Febrero de 2022 [consultado el 19 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.01.006>
18. Ashina M, McAllister P, Cady R, Hirman J, Ettrup A. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with migraine and self-reported aura: Post hoc analysis of PROMISE-1 and PROMISE-2. *Cephalalgia* [Internet]. 18 de marzo de 2022 [consultado el 19 de mayo de 2024];033310242210776. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/03331024221077646>
19. Apelian R, Boyle L, Hirman J, Asher D. Measuring dose-related efficacy of eptinezumab for migraine prevention: post hoc analysis of PROMISE-1 and PROMISE-2. *J Headache Pain* [Internet]. 18 de abril de 2022 [consultado el 19 de mayo de 2024];23(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01418-8>

20. McAllister P, Winner PK, Ailani J, Buse DC, Lipton RB, Chakhava G, Josiassen MK, Lindsten A, Mehta L, Ettrup A, Cady R. Eptinezumab treatment initiated during a migraine attack is associated with meaningful improvement in patient-reported outcome measures: secondary results from the randomized controlled RELIEF study. *J Headache Pain* [Internet]. 7 de febrero de 2022 [consultado el 19 de mayo de 2024];23(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01376-7>
21. Ailani J, McAllister P, Winner PK, Chakhava G, Krog Josiassen M, Lindsten A, Sperling B, Ettrup A, Cady R. Rapid resolution of migraine symptoms after initiating the preventive treatment eptinezumab during a migraine attack: results from the randomized RELIEF trial. *BMC Neurol* [Internet]. 3 de junio de 2022 [consultado el 19 de mayo de 2024];22(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02714-1>
22. Blumenfeld A, Ettrup A, Hirman J, Ebert B, Cady R. Long-term reductions in disease impact in patients with chronic migraine following preventive treatment with eptinezumab. *BMC Neurol* [Internet]. 8 de julio de 2022 [consultado el 19 de mayo de 2024];22(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02774-3>
23. Lipton RB, Charleston L, Tassorelli C, Brevig T, Hirman J, Cady R. Patient-reported outcomes, health-related quality of life, and acute medication use in patients with a $\geq 75\%$ response to eptinezumab: subgroup pooled analysis of the PROMISE trials. *J Headache Pain* [Internet]. 7 de febrero de 2022 [consultado el 19 de mayo de 2024];23(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01386-z>
24. Cowan RP, Marmura MJ, Diener HC, Starling AJ, Schim J, Hirman J, Brevig T, Cady R. Quantity changes in acute headache medication use among patients with chronic migraine treated with eptinezumab: subanalysis of the PROMISE-2 study. *J Headache Pain* [Internet]. 6 de septiembre de 2022 [consultado el 19 de mayo de 2024];23(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01482-0>
25. Zhou J, Zhong L, Chowdhury D, Skorobogatykh K, Luo G, Yang X, Zhang M, Sun L, Liu H, Qian C, Yu S. Galcanezumab in patients with episodic migraine: results from the open-label period of the phase 3 PERSIST study. *J Headache Pain* [Internet]. 4 de agosto de 2023 [consultado el 19 de mayo de 2024];24(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01613-1>
26. Hu B, Li G, Li X, Wu S, Yu T, Li X, Zhao H, Jia Z, Zhuang J, Yu S. Galcanezumab in episodic migraine: the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled PERSIST study. *J Headache Pain* [Internet]. 28 de julio de 2022 [consultado el 19 de mayo de 2024];23(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01458-0>
27. Ailani J, Andrews JS, Tockhorn-Heidenreich A, Wenzel R, Rettiganti M. Effect of galcanezumab on total pain burden in patients who had previously not benefited from migraine preventive medication (CONQUER trial): a post hoc analysis. *Adv Ther* [Internet]. 5

de agosto de 2022 [consultado el 19 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02233-y>

28. Tepper SJ, Ailani J, Ford JH, Nichols RM, Li LQ, Kemmer P, Hand AL, Tockhorn-Heidenreich A. Effects of galcanezumab on health-related quality of life and disability in patients with previous failure of 2–4 migraine preventive medication categories: results from a phase iiiib randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial (CONQUER). Clin Drug Investig [Internet]. 18 de enero de 2022 [consultado el 19 de mayo de 2024];42(3):263-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01115-5>
29. Tobin JA, Joshi S, Ford JH, Nichols RM, Foster SA, Ruff D, Detke HC, Aurora SK. Reductions in acute medication use and healthcare resource utilization in patients with chronic migraine: a secondary analysis of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of galcanezumab with open-label extension (REGAIN). J Med Econ [Internet]. 25 de agosto de 2022 [consultado el 19 de mayo de 2024];25(1):1030-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2109335>
30. ::: cima ::: ficha tecnica ajovy 225 mg solucion inyectable en jeringa precargada [Internet]; [consultado el 19 de mayo de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1191358001/FT_1191358001.html
31. Buonanotte CF, Buonanotte MC. Migraña. Neurol Argent [Internet]. Abril de 2013 [consultado el 19 de mayo de 2024];5(2):94-100. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2012.12.002>
32. ::: cima ::: ficha tecnica emgality 120 mg solucion inyectable en pluma precargada [Internet]; [consultado el 19 de mayo de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1181330001/FT_1181330001.html
33. ::: cima ::: ficha tecnica vyepti 100 mg concentrado para solucion para perfusion [Internet]; [consultado el 19 de mayo de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1211599001/FT_1211599001.html