

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 126-2023/V1/05042023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de eptinezumab (Vyepti®) en la profilaxis de migraña

Fecha de publicación: 05/04/2023

INTRODUCCIÓN

La migraña es una cefalea primaria caracterizada por episodios de dolor de 4 a 72 horas de duración, que se acompaña de hipersensibilidad a estímulos ambientales y síntomas gastrointestinales y autonómicos. La cefalea suele ser de intensidad moderada a grave, unilateral y pulsátil (1).

El diagnóstico de la migraña es clínico. Se manifiesta en forma de crisis o ataques, y entre éstos, el paciente se encuentra asintomático. Las crisis de migraña se componen habitualmente de tres fases principales y bien diferenciadas: pródromos, aura, y cefalea y síntomas asociados. Los pródromos preceden al resto de los síntomas de migraña entre pocas horas y un máximo de 2 días. Se producen en un tercio de los pacientes con migraña, y pueden ser de tipo inhibitorio, como lentitud mental o astenia, o excitatorio, como irritabilidad, sensación de euforia, bostezos o avidez por determinados alimentos (2).

Hasta un tercio de los pacientes experimentan sintomatología transitoria focal inmediatamente antes o junto con el dolor, es la fase de «aura», que incluye fenómenos positivos, tipo fopsias, imágenes coloreadas o parestesias. Muchos pacientes presentan únicamente la fase de cefalea, que se agrava por la luz (fotofobia), los ruidos (sonofobia) y el ejercicio físico y se acompaña de síntomas digestivos, como náuseas, diarrea o vómitos (2).

La frecuencia de los episodios es variable, pudiendo oscilar entre uno al año y varios por semana. En función de la frecuencia de las crisis, se clasifican en migraña episódica (si el paciente presenta cefalea menos de 15 días al mes) y migraña crónica (si el paciente presenta cefalea 15 o más días al mes durante más de tres meses, de los que al menos 8 días sean de tipo migrañoso) (1, 2).

La razón de la susceptibilidad a presentar episodios de migraña no es bien conocida, aunque parece existir un fuerte componente hereditario, probablemente implicando numerosos genes, lo que hace que las manifestaciones sean muy variables (3,4).

Las fluctuaciones en los niveles de hormonas sexuales, especialmente de estrógenos, parecen estar implicadas en la génesis de la migraña en algunas pacientes, si bien la fisiopatología de la migraña es muy compleja (5,6). Algunos de los biomarcadores de migraña son el glutamato, el CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina, o calcitonin gene-related peptide, por sus siglas en inglés), el péptido intestinal vasoactivo, la amilina, el TNF- α y la IL-6 (7,8).

La migraña es un trastorno frecuente, cuya prevalencia varía ampliamente según las fuentes consultadas (entre un 12,6% y un 19,54% de la población española (9,10)), siendo característico el inicio de las crisis en las dos primeras décadas de la vida y disminuyendo a partir de los 50 años (10). Su prevalencia es mayor en mujeres (entre dos y tres veces más frecuente que en hombres) (9,10,11); en 2019, fueron ingresadas por migraña en los hospitales españoles aproximadamente el triple de mujeres que de hombres (12). En el caso de la migraña crónica, la prevalencia es del 2,4% de la población (2).

Aproximadamente el 2,5% de los individuos con migraña episódica progresan a migraña crónica en el curso de un año (13) y más del 50% de los pacientes con diagnóstico de migraña crónica remitirán espontáneamente a migraña episódica en el transcurso de 3 años (14). El abuso de fármacos, la elevada frecuencia de crisis, la predisposición genética, la alteración de neuroreceptores nociceptivos, factores hormonales y psicopatológicos, mecanismos de sensibilización central y periférica, y factores relacionados con el estilo de vida (entre los que destacan el abuso de cafeína, los trastornos del sueño y la obesidad) se han identificado entre los factores de riesgo de cronificación, que puede suceder en meses o años (7, 13, 15). Las mujeres tienden a tener un mayor riesgo de cronificación que los hombres, incluso cuando se ajustan los datos por uso de medicación y frecuencia de cefaleas (7).

Con respecto al impacto que tiene tanto a nivel personal como en términos socioeconómicos, de acuerdo al Estudio de la Carga Global de las Enfermedades 2019, la migraña es la séptima enfermedad más prevalente, ocupa el segundo lugar en términos de años de vida vividos con discapacidad y es la decimocuarta según años de vida ajustados por discapacidad, suponiendo una especial carga para las mujeres jóvenes y adultas (10,11).

Así, la migraña afecta principalmente a pacientes en edad laboral, en contraste con la mayoría de enfermedades, que se asocian con años de vida vividos con discapacidad en los últimos años de vida (11,16,17).

Por tanto, a pesar de ser una enfermedad con síntomas transitorios, representa un importante problema de salud por su alta prevalencia y por la limitación que supone para la realización de las actividades habituales durante las crisis (pérdida de días de trabajo y reducción de la productividad (11,16)).

El abordaje terapéutico se fundamenta en el tratamiento sintomático de las crisis de migraña y en la prevención de las

mismas. Los objetivos principales del tratamiento sintomático son la recuperación rápida y consistente de síntomas como el dolor sin que se produzcan recurrencias, así como del estado funcional del paciente, la minimización de la necesidad de dosis repetidas o de medicación de rescate y conseguir un autocuidado óptimo evitando el uso de recursos sanitarios, todo ello con los mínimos eventos adversos (EA) posibles (18).

El tratamiento sintomático se puede dividir en inespecífico (analgésicos y AINE), específico (agonistas de los receptores 5-HT_{1B/D}, también llamados triptanes, y ergóticos, estos últimos menos utilizados) y coadyuvante (antieméticos y procinéticos). El tratamiento sintomático se debe individualizar para cada paciente y para cada crisis, ya que no todos los pacientes requieren el mismo tratamiento para todos los episodios (19).

Los objetivos principales del tratamiento preventivo son reducir la frecuencia de las crisis, el número de días con cefalea y su gravedad, mejorar la respuesta al tratamiento agudo y evitar un aumento en su uso, mejorando así la calidad de vida y reduciendo el impacto de la migraña en la funcionalidad del paciente y la aparición de discapacidad asociada (18).

No hay una definición consensuada sobre la frecuencia o duración de la cefalea migrañosa que requiera tratamiento profiláctico. De acuerdo con la Sociedad Española de Neurología, el tratamiento preventivo está indicado en los pacientes que sufren tres o más crisis de migraña al mes o, en caso de menor frecuencia, en situaciones de especial duración o intensidad, escasa respuesta o intolerancia al tratamiento sintomático, en pacientes que presentan auras prolongadas o con sintomatología basilar o los que tienen una crisis epiléptica en el seno de un ataque de migraña. Asimismo, estaría indicado, cuando existe riesgo de abuso de fármacos, en aquellos pacientes que se ven obligados a consumir medicación sintomática dos o más días a la semana, por el riesgo de evolución a una migraña crónica que esta práctica conlleva. La indicación de iniciar un tratamiento preventivo se debería individualizar, teniendo en cuenta las preferencias del paciente y la presencia de situaciones comórbidas, y no solo las características de la migraña (19).

El tratamiento preventivo es similar para la migraña episódica y crónica, aunque hay fármacos para los que solo existe evidencia en una de las indicaciones (19). La profilaxis se considera eficaz si a los tres meses se ha alcanzado una reducción de al menos el 50% de las crisis de migraña mensuales (20).

En las guías actuales (19) se recomienda, como norma general, el uso de un solo fármaco (aunque en casos complejos o refractarios puede ser necesaria la politerapia). Han demostrado eficacia como profilaxis ciertos betabloqueantes (metoprolol o propranolol, siendo este último el fármaco con mayor experiencia de uso), antiepilépticos (topiramato, actualmente utilizado como primera opción de tratamiento en gran parte de los pacientes, ácido valproico, calcioantagonistas (flunarizina),

antidepresivos (amitriptilina, venlafaxina) o antihipertensivos (candesartán, lisinopril).

Para la migraña crónica, se considera de primera línea el tratamiento con topiramato a dosis de 100 mg/día, y si no hay respuesta o mala tolerancia, las siguientes opciones recomendadas serían propranolol, candesartán, ácido valproico o flunarizina. La selección de los tratamientos, en cualquier caso, se debe realizar en función de las características del paciente (19).

En los pacientes con migraña crónica, en caso de falta de respuesta al tratamiento preventivo con dos o más tratamientos orales, o si no se toleran dichos fármacos o están contraindicados se recomienda el tratamiento con toxina botulínica tipo A, y si no hubiera respuesta a la misma, se recomendaría el inicio del tratamiento con un anticuerpo monoclonal frente a la diana CGRP, ya sean dirigidos frente al receptor o su ligando (19).

Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico disponible para la profilaxis de la migraña tres anticuerpos monoclonales, erenumab, galcanezumab y fremanezumab, que pertenecen a una nueva familia de medicamentos antimigrañosos dirigidos frente a la diana CGRP. Los tres anticuerpos monoclonales aprobados son de administración subcutánea, con una frecuencia de administración variable (cada 4 semanas para erenumab 70 mg, cada 30 días para fremanezumab 225 mg y galcanezumab 120 mg, y cada 3 meses para fremanezumab 675 mg), y han demostrado eficacia y seguridad frente a placebo (19). En 2019, la European Headache Federation (EHF) (21) recomendaba el uso de estos anticuerpos en aquellos pacientes con migraña episódica que hayan fallado al menos a dos preventivos, entendiéndose como fallo la ausencia de respuesta, o por no poder ser utilizados como consecuencia de comorbilidades, EA o mala adherencia y, en el caso de la migraña episódica, sugería retirar las medicaciones preventivas orales y recomendaba mantener el tratamiento al menos de 6 a 12 meses. Para la migraña crónica, aconsejaba su uso tras fracaso o intolerancia de, al menos, dos tratamientos preventivos, manteniendo la profilaxis oral, discontinuando toxina botulínica tipo A (siendo esto último más controvertido por la ausencia de datos de incompatibilidad), y manteniendo el tratamiento al menos entre 6-12 meses. Sin embargo, las recomendaciones de uso de los anticuerpos monoclonales en migraña se han actualizado en 2022 (22): en pacientes con migraña episódica o crónica se recomienda erenumab sobre topiramato como tratamiento preventivo, debido a los resultados de un ensayo publicado recientemente (23); y sugieren que los anticuerpos monoclonales dirigidos a la vía CGRP se incluyan como una opción de tratamiento de primera línea para aquellos pacientes que precisan de tratamiento preventivo. Se aconseja mantener el tratamiento con dichos anticuerpos durante 12 a 18 meses de forma continuada y pausarlo después, y reiniciar el tratamiento si la migraña empeora después de la suspensión. (ver **Tabla 1 en el Anexo**).

EPTINEZUMAB (VYEPTI®)

Eptinezumab (Vyepti®) está indicado para la profilaxis de la migraña en pacientes adultos que padezcan al menos 4 días de migraña al mes (DMM). La dosis recomendada es de 100 mg de eptinezumab por perfusión intravenosa administrada durante 30 minutos cada 12 semanas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 300 mg cada 12 semanas. La necesidad de aumentar la dosis debe evaluarse en las 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Se deben evaluar el beneficio general y la continuación del tratamiento 6 meses después del inicio del mismo (24,25).

Farmacología (24,25)

Eptinezumab es un anticuerpo recombinante humanizado de inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une a las formas α y β del CGRP, con baja afinidad picomolar (4 y 3 pM Kd, respectivamente). Eptinezumab impide la activación de los receptores del CGRP y, por tanto, la cascada de acontecimientos fisiológicos relacionados con el inicio de las crisis de migraña. Inhibe la inflamación neurogénica y la vasodilatación mediadas por el CGRP α y β .

Presenta una alta especificidad (>100 000 veces vs. neuropéptidos relacionados como amilina, calcitonina, adrenomedulina e intermedina).

Eptinezumab es el primer anticuerpo monoclonal frente a la diana CGRP de administración intravenosa. Dicha vía de administración supone una biodisponibilidad del 100%. La mediana del tiempo hasta alcanzar la concentración máxima es de 30 minutos (momento de fin de la infusión) y el promedio de la semivida de eliminación terminal es de 27 días.

Eficacia (24,25)

El desarrollo clínico de eptinezumab para la profilaxis de migraña incluyó dos ensayos clínicos fase III doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo. En el primero, ALD403-CLIN-006 (PROMISE-1) (26), se incluyeron pacientes con migraña episódica frecuente (≤ 14 días con cefalea al mes, de los cuales al menos 4 con características de migraña), y en el segundo, ALD403-CLIN-011 (PROMISE-2) (27), se incluyeron pacientes con migraña crónica (≥ 15 y ≤ 26 días con cefalea, de los cuales al menos 8 con características de migraña).

Se dispone de otros ensayos que aportan evidencia adicional, entre los que destaca el estudio DELIVER (28), un estudio doble ciego, aleatorizado de tres brazos y controlado con placebo, que incluyó pacientes con migraña crónica y episódica con al menos 4 días de migraña al mes y evidencia documentada de dos a cuatro fracasos previos del tratamiento preventivo en los últimos 10 años.

Eficacia en la profilaxis de la migraña episódica (Estudio ALD403-CLIN-006 (PROMISE-1)):

Se trata de un ensayo fase III, de grupos paralelos, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, que incluyó 898 pacientes con migraña episódica frecuente. Se excluyeron, entre otros, pacientes con diversos tipos de cefalea no migrañosa, síndromes de dolor confusos o cualquier síndrome de dolor que requiriera analgesia y aquellos con historia de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, neurológica, diabetes, condiciones psiquiátricas no controladas o no tratadas, cualquier tratamiento con anticuerpos monoclonales en los 6 meses anteriores al cribado; toxina botulínica tipo A por cualquier otro motivo que requiera inyecciones en la cabeza, la cara o el cuello en los 4 meses anteriores al cribado o durante el mismo; o que hayan utilizado dispositivos de neuromodulación, neuroestimulación o terapia inyectable para la profilaxis de la cefalea en los 2 meses antes del cribado o durante el mismo. También se excluyó de la participación a los sujetos si no podían diferenciar la migraña de otras cefaleas.

Los sujetos no utilizaban de forma regular (>7 días/mes) medicación profiláctica contra la cefalea en los 2 meses previos al cribado; se permitió el tratamiento profiláctico a corto plazo (<7 días/mes) para la migraña menstrual. Se incluyeron pacientes que utilizaran medicación para el tratamiento de las crisis agudas de migraña si su uso se limitaba a ≤ 14 días por período de 28 días en los 3 meses anteriores al cribado y durante el mismo; el uso de triptanes se limitó a ≤ 10 días en el mismo período. Los pacientes que utilizaban barbitúricos u opioides recetados menos de 4 días/mes eran elegibles si su uso era estable durante 2 meses antes del cribado. Los pacientes que utilizaban preparados de codeína que contuvieran ≤ 16 mg de codeína, así como los que utilizaban algún tratamiento hormonal de forma estable (por ejemplo, anticonceptivos, terapia hormonal sustitutiva, etc.) también eran elegibles para el estudio. Se prohibió el uso de cualquier medicación profiláctica hasta la semana 24. El tratamiento agudo de las crisis con barbitúricos y opioides, así como con codeína, estuvo restringido, pero no prohibido. No está claro hasta qué punto se utilizaron realmente estos medicamentos en los diferentes grupos de tratamiento y si los resultados de las variables podrían haberse visto afectados.

Los pacientes se asignaron a 4 grupos de tratamiento (30,100, 300 mg de eptinezumab o placebo) siguiendo un esquema 1:1:1:1.

La duración total del estudio fue de 60 semanas. Se dividió en dos periodos: uno primario totalmente ciego de eficacia y seguridad (hasta la semana 24) y un período de seguridad a largo plazo. Las dosis se administraron en las semanas 0, 12, 24 y 36. El análisis primario de eficacia se basó en los datos obtenidos hasta la semana 12.

El estudio se llevó a cabo en EE.UU. y la República de Georgia; por tanto, no incluyó centros en la UE. Los pacientes fueron estratificados según el número de días de migraña registrados durante el periodo de cribado (≤ 9 días vs. >9 días).

La variable principal de eficacia fue el cambio desde el valor basal en la media de DMM entre las semanas 1 a 12, si bien originalmente, se eligió la variable tasa de pacientes con respuesta 75% entre las semanas 1-12. Las principales variables secundarias fueron:

- Tasa de pacientes con respuesta 75% (entre las semanas 1-4) (definida como la proporción de pacientes que lograron al menos la reducción del 75% en los días con migraña).
- Tasa de pacientes con respuesta 75% (semanas 1-12).
- Tasa de pacientes con respuesta 50% (semanas 1-12).
- Porcentaje de sujetos con migraña al día siguiente de la administración.

Otras variables secundarias fueron:

- Cambio en el número de días que se precisó medicación para la migraña aguda (semanas 1-12).
- Tasa de pacientes con respuesta 100% (semanas 1-12).

De los 898 pacientes aleatorizados, 888 recibieron tratamiento y fueron incluidos en la población de eficacia. El 21,7% se retiraron del estudio prematuramente. El número de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a EA fue similar entre los pacientes tratados con eptinezumab 100 mg (2,7%) y eptinezumab 300 mg (2,2%), en comparación con los pacientes tratados con placebo (2,7%).

El 84,3% eran mujeres, 83,8% de raza blanca, y la edad media fue 39,8 años (siendo el 61,4% de los pacientes mayores de 35 años). Presentaban una media mensual de 8,6 días de migraña en el periodo previo al cribado. En general los grupos estaban equilibrados respecto a las características basales.

Casi todos los pacientes (98,9%) recibieron algún tratamiento de forma concomitante durante el estudio, siendo los más utilizados los que actúan sobre el sistema nervioso central (86,0%) y aquellos para el sistema musculoesquelético (56,5%). En cuanto al tratamiento de la migraña, aproximadamente un cuarto de los pacientes utilizó al menos un medicamento durante el periodo de cribado y el porcentaje medio de días de uso de ergotamina, triptanes y opioides fue 0,1%, 5,4%, y 0,4%, respectivamente.

Eptinezumab demostró ser estadísticamente superior a placebo en la variable principal de reducción de DMM a las 12 semanas de tratamiento, presentando -0,69 (IC 95%: 1,25; -0,12) y -1,11 (IC 95%: -1,68; -0,54) DMM menos que placebo para las dosis de 100 y 300 mg.

En cuanto a la tasa de pacientes con respuesta $\geq 50\%$, se observaron diferencias en las tasas del 12,4% (IC 95%: 3,2%; 21,5%; p no estadísticamente significativa por la jerarquía de análisis) y 18,9% (IC 95%: 9,8%; 28,0%; p=0,0001) entre las dosis de 100 y 300 mg respectivamente, y placebo.

(Ver Tabla 2: Resultados de eficacia en el Estudio ALD403-CLIN-006 (PROMISE-1) en profilaxis de migraña episódica al final del documento).

Eficacia en la profilaxis de la migraña crónica (Estudio ALD403-CLIN-011 (PROMISE-2))

Se trata de un ensayo fase III, de grupos paralelos, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, que incluyó 1121 pacientes con migraña crónica. Se excluyeron del estudio, entre otros, los sujetos con antecedentes de diversos tipos de cefalea no migrañosa, subtipos concretos de migraña como la migraña complicada y la migraña hemipléjica familiar, así como los sujetos con cualquier enfermedad cardiovascular (incluyendo hipertensión), neurológica o autoinmune activa, progresiva o inestable, enfermedades psiquiátricas no controladas o no tratadas; aquellos que hubieran recibido terapias de neuromodulación, neuroestimulación o terapia inyectable en los 2 meses anteriores al cribado o durante el mismo; toxina botulínica (de cualquier tipo) para la migraña o por cualquier otro motivo que hubieran recibido dosis en los 4 meses anteriores al cribado o durante el mismo, o aquellos que hubieran recibido previamente algún anticuerpo monoclonal frente a la diana CGRP.

Los pacientes que tomaban medicamentos sujetos a prescripción o de venta libre para el tratamiento agudo o preventivo de la migraña fueron elegibles solo si dichos medicamentos habían sido prescritos o recomendados por un profesional sanitario. Se permitió el uso de cualquier medicación profiláctica, excepto la toxina botulínica y los anticuerpos frente a la diana CGRP, siempre que dichos tratamientos fueran estables durante por lo menos 3 meses antes del cribado. El tratamiento hormonal (p.ej. anticonceptivos, terapia hormonal sustitutiva, etc.) también se permitió si era estable y estaba en curso ≥ 3 meses antes del cribado. La medicación concomitante con barbitúricos y opioides, así como con codeína, estuvo restringida durante el ensayo, pero no prohibida. Los pacientes que utilizaban barbitúricos u opioides de prescripción ≤ 4 días al mes fueron elegibles si el tratamiento era estable desde ≥ 2 meses antes del cribado, y esta restricción se mantuvo hasta la semana 24 del estudio. Se optó por limitar el uso de opioides y barbitúricos porque el alto nivel de consumo de estos fármacos suele hacer que los pacientes sean refractarios a los tratamientos preventivos. Otros medicamentos para el tratamiento de la migraña aguda, como los triptanes, los AINE y otros analgésicos no estaban restringidos. No está claro hasta qué punto se utilizaron realmente estos medicamentos en los grupos de tratamiento y si los resultados de las variables podrían haberse visto afectados.

Los pacientes se asignaron a 3 grupos de tratamiento (100, 300 mg de eptinezumab, o placebo) según un esquema 1:1:1.

La duración total del estudio fue de 32 semanas. Se realizó el análisis de eficacia después de que el último paciente completara la visita de la semana 12.

El tratamiento se administró cada 12 semanas hasta un total de 2 dosis (12 semanas en total, administraciones en la semana 0 y 12). El estudio se llevó a cabo en 13 países, estando la mayor parte de centros en EE.UU. y solo un 14,4% de los pacientes pertenecía a algún país de la UE. Se estratificó la aleatorización por el número de días de migraña durante el periodo de cribado (≤ 17 vs. >17 días) y por el uso o no uso de medicación profiláctica en los 3 meses previos al cribado.

La variable principal de eficacia fue el cambio en la frecuencia media de DMM entre las semanas 1 a 12. Inicialmente, sin embargo, se escogió como variable principal la tasa de pacientes con respuesta 75% entre las semanas 1-12, y se cambió en una modificación posterior del protocolo. Las principales variables secundarias de eficacia fueron:

- Tasa de pacientes con respuesta 75% (semanas 1-4)
- Tasa de pacientes con respuesta 75% (semanas 1-12)
- Tasa de pacientes con respuesta 50% (semanas 1-12)
- Porcentaje de sujetos con migraña al día siguiente de la administración.
- Reducción en el porcentaje diario medio de pacientes con migraña en la semana 4 respecto del basal.
- Variación en las puntuaciones obtenidas en el cuestionario HIT-6 en la semana 12 respecto del basal (para eptinezumab 300 mg).
- Cambio en el nº de días al mes que se precisó medicación aguda para la migraña (semanas 1-12) respecto del basal (para eptinezumab 300 mg).

El 88,2% eran mujeres, 91,0% de raza blanca, y la edad media fue 40,5 años (siendo el 65,7% de los pacientes mayores de 35 años). El 40,2% estaba diagnosticado también de cefalea por abuso de medicamentos. Cincuenta y cinco sujetos (5,1%) suspendieron el tratamiento de forma prematura. La media de DMM basal fue de 16,1 días.

Los pacientes con migraña crónica y cefalea por abuso de medicamentos (con la excepción de aquellos con cefalea por abuso de barbitúricos u opioides) fueron elegibles para su inclusión. Cuatrocientos setenta y nueve sujetos (44,7%) recibían de forma concomitante alguna medicación profiláctica en el momento basal. Casi todos los pacientes (99,7%) utilizaron uno o más medicamentos de forma concomitante durante el ensayo: la mayoría para el sistema nervioso (93,9%) y musculoesquelético (57,8%).

En este ensayo se incluyó una variable secundaria que tiene en cuenta el impacto de la cefalea sobre la vida de los pacientes: la escala HIT-6, que evalúa el funcionamiento social, la limitación de las actividades diarias, la vitalidad y el impacto cognitivo y psicológico. Las puntuaciones de dicha escala oscilan entre 36 y 78, donde una puntuación más alta indica un mayor impacto de la cefalea en la vida diaria (29).

Eptinezumab demostró ser estadísticamente superior a placebo en la variable principal de reducción de DMM a las 12 semanas de tratamiento, presentando -2,03 (IC95%: -2,88; -1,18) y -2,60 (IC 95%: -3,45; -1,74) DMM menos que placebo, para las dosis de 100 y 300 mg.

En cuanto a la tasa de pacientes con respuesta $\geq 50\%$, en la indicación de migraña crónica se observaron diferencias en las tasas del 18,2% (IC 95%: 11,1%; 25,4%) y 22,1% (IC95%: 14,9%; 29,2%), entre las dosis de 100 y 300 mg respectivamente, y placebo; siendo ambas estadísticamente significativas.

(Ver Tabla 3: Resultados de eficacia en el Estudio ALD403-CLIN-011 (PROMISE-2) en profilaxis de migraña crónica al final del documento).

DELIVER (28)

DELIVER fue un ensayo de fase 3b multicéntrico, de tres brazos, con un período doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración, y una extensión ciega de 48 semanas. Se incluyeron pacientes con migraña crónica y episódica y evidencia documentada de dos a cuatro fracasos previos del tratamiento preventivo en los últimos 10 años, de ambos sexos, de 18-75 años de edad, cuyo inicio de la migraña ≤ 50 años de edad, y con antecedentes de migraña durante ≥ 12 meses antes del cribado. Los pacientes fueron asignados al azar (1:1:1) a eptinezumab 100 mg, eptinezumab 300 mg o placebo. La variable principal de eficacia fue el cambio desde el inicio en la media mensual de días con migraña en las semanas 1 a 12. Las variables secundarias clave fueron la proporción de pacientes con una reducción de al menos el 50% de los días de migraña mensuales en las semanas 1-12, $\geq 75\%$ de reducción de los días de migraña mensuales en semanas 1-12, y el cambio respecto a la situación basal en el número de días de migraña mensuales tras la segunda infusión (semanas 13-24).

891 pacientes recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio (eptinezumab 100 mg n=299 [34 %], eptinezumab 300 mg n=294 [33 %], placebo n=298 [33%]). 865 pacientes completaron el período controlado con placebo. El 46% eran pacientes con migraña crónica y el 42%, pacientes con migraña episódica.

Todos menos un paciente, habían experimentado falta de eficacia, 494 (56%) problemas de tolerabilidad y 28 (3%) contraindicaciones. Los pacientes habían experimentado fracaso terapéutico con 2 (62%), 3 (31%) y 4 (7%) tratamientos previos, siendo estos: topiramato (71 %), amitriptilina (57 %), flunarizina (37 %), propranolol (34 %), metoprolol (27 %), valproato (9 %), candesartán 57 (6 %) y toxina botulínica A (4 %).

El cambio desde el inicio hasta las semanas 1 a 12 en la media de días de migraña mensuales fue -4,8 (SE 0,37) con eptinezumab 100 mg, -5,3 (0,37) con eptinezumab 300 mg, y -2,1 (0,38) con placebo. La diferencia con respecto a placebo fue significativa con eptinezumab 100 mg (-2,7 [IC 95 % -3,4 a -2,0]; $p < 0,0001$) y eptinezumab 300 mg (-3,2 [-3,9 a -2,5]; $p < 0,0001$). La diferencia con respecto a placebo en la reducción $\geq 50\%$ de los DMM desde el inicio fue significativa con eptinezumab 100 mg (29,1%; $p < 0,0001$) y eptinezumab 300 mg (36,4%; $p < 0,0001$). La diferencia con respecto a placebo en la reducción $\geq 75\%$ de los DMM desde el inicio fue significativa para eptinezumab 100 mg (14%; $p < 0,0001$) y 300 mg (17%; $p < 0,0001$).

Limitaciones, validez y utilidad práctica (25)

En ambos ensayos pivotaes de eptinezumab se encontró un efecto terapéutico consistente pero modesto, especialmente en la variable principal. Siguen existiendo algunas incertidumbres con respecto a la verdadera magnitud del efecto del tratamiento debido a que se restringió el uso de barbitúricos y opioides como tratamiento concomitante (aunque no son tratamientos habituales en España para esta indicación) y principalmente a que el uso de medicación para la migraña aguda podría estar subestimado debido a que sólo se analizó la frecuencia de uso de triptanes y ergotamina, pero no de analgésicos sin receta. Por otra parte, el resultado no significativo de la variable “porcentaje de pacientes con migraña el día después de la administración” en el ensayo PROMISE-1, resultando significativo en el ensayo PROMISE-2, revela una diferencia que podría deberse quizá a las propias diferencias entre migraña crónica y episódica o resultar una inconsistencia de la rapidez del efecto de eptinezumab como profilaxis de la migraña. Este extremo queda sin resolver, pero en cualquier caso se ha de tener en cuenta que el resultado en esta variable solo es significativo en migraña crónica.

Durante la realización de ambos estudios pivotaes se produjeron varias modificaciones en el protocolo, destacando el de la variable principal de eficacia en el ensayo PROMISE-1 y el de la jerarquía de análisis estadístico.

Además, hubo una considerable heterogeneidad de la población del estudio debido a varias alternativas de uso de medicación profiláctica previa con diferente mecanismo de acción, a la medicación concomitante, a la frecuencia de días de migraña o de cefalea y a la asignación geográfica desequilibrada de los pacientes (en el estudio PROMISE-1, casi todos los pacientes fueron reclutados en EE.UU., salvo un pequeño porcentaje de la República de Georgia, y no se incluyeron centros en la UE, y en el ensayo PROMISE-2, solo el 14,4% de los pacientes fueron reclutados en la UE). Aunque esto en sí no es motivo de preocupación, ya que no se espera que las características de la enfermedad, ni la fisiopatología subyacente de la migraña, ni el mecanismo de acción de eptinezumab difieran entre la población estadounidense y la europea, podría haber influido en algunas características de los pacientes, por ejemplo, el índice de masa corporal (IMC) de los mismos. En general, el IMC de aproximadamente 30 en todos los grupos de tratamiento en el estudio PROMISE-1 parece relativamente alto y podría haber influido en los resultados de eficacia. En consonancia con las orientaciones actuales (30, 31) habría sido esperable que la aleatorización estuviera estratificada por región, pero no se realizó en ninguno de los ensayos pivotaes.

En ambos estudios, los análisis de subgrupos sugieren una posible heterogeneidad asociada a la raza. En particular, los pacientes de raza negra tuvieron una estimación puntual cercana a cero en ciertas variables, lo que sugeriría que estos pacientes probablemente obtendrían un beneficio menor, o incluso ningún beneficio, del tratamiento con eptinezumab. Durante la evaluación del fármaco a nivel europeo, se solicitó al laboratorio que ofreciera garantías de que otras variables, además de la raza, pudieran ser responsables de un

menor efecto del tratamiento. Aunque no proporcionó ninguna estimación puntual o de intervalo de confianza de los respectivos modelos estudiados, y por lo tanto no se puede juzgar la relevancia clínica de las posibles interacciones, sí proporcionó algunas garantías de que otras variables pudieran interactuar a pesar del ajuste por raza. Esto sugiere que otras variables además de la raza podían estar asociadas con un mayor o menor efecto del tratamiento, incluyendo el uso de medicación para el tratamiento agudo, con un posicionamiento más extremo en EE.UU. (ya fuera sin medicación o con combinaciones fijas y opioides) en comparación con la UE. Por tanto, se puede suponer que no es la raza negra como tal, sino otra serie de factores que pueden aparecer asociados en ciertos pacientes, los que hacen que algunos pacientes prácticamente no se beneficien del tratamiento, y en principio no se debería tener en cuenta el factor raza en el posicionamiento del fármaco. Por otra parte, además de lo ya mencionado, la mayor incidencia de EA en pacientes de raza negra parece no ser clínicamente relevante debido al bajo porcentaje de pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Se ha publicado recientemente un análisis de subgrupos *post-hoc* de los ensayos PROMISE-1 y PROMISE-2 sobre el impacto de las características basales en la eficacia y seguridad de eptinezumab, en el que los propios autores reconocen que no se pudo realizar ningún subanálisis por raza porque el número de sujetos de raza diferente a la blanca fue muy pequeño (32).

Existen pocos datos para los pacientes de más de 65 años (28 pacientes (1,2%) en los ensayos pivotaes) y no existen datos en pacientes mayores de 75 años. Por tanto, sólo se dispone de datos limitados sobre la eficacia de eptinezumab en este grupo.

Cabe destacar que, en ambos ensayos pivotaes, la respuesta en los pacientes tratados con placebo en todas las variables fue bastante elevada, y superior a la del resto de ensayos pivotaes de los anticuerpos monoclonales frente a la diana CGRP. No se ha de menospreciar tampoco el hecho de que el comparador utilizado en los ensayos pivotaes de eptinezumab, al igual que en el caso de sus competidores, es placebo, cuando podría haberse comparado frente a alguna de las alternativas disponibles en primera línea o sucesivas. De hecho, la directriz de la EMA (33), expone que se pueden utilizar los estudios frente a placebo, pero recomienda los estudios de tres brazos con comparador activo y placebo, o alternativamente, la posibilidad de un diseño de superioridad frente a un comparador bien establecido (como podría haber sido topiramato u otro de los anticuerpos monoclonales frente a la diana CGRP).

Además, la duración de los ensayos pivotaes ha sido relativamente corta teniendo en cuenta la tendencia a la cronicidad de esta enfermedad, si bien ha sido similar a la del resto de anticuerpos monoclonales frente a la diana CGRP (19).

Las variables utilizadas en los ensayos pivotaes se consideran adecuadas y coinciden en su mayoría con las que aconseja la directriz de la EMA (33).

Evaluaciones por otros organismos

En la fecha de redacción de este informe, no se han encontrado evaluaciones por parte de otros organismos sobre eptinezumab en profilaxis de la migraña.

Seguridad (25)

Los datos principales de seguridad de eptinezumab en pacientes con migraña proceden de un total de 2867 pacientes, de los cuales 2076 fueron tratados con al menos una dosis de eptinezumab durante el desarrollo clínico.

La mayor parte de los sujetos completaron el régimen de estudio y su participación en el mismo. La proporción de sujetos que abandonó el medicamento en estudio fue similar a la de los que recibieron placebo (8,7% vs. 9,9%).

Las proporciones de sujetos con uno o más EA (eptinezumab a cualquier dosis (54,8%), eptinezumab 300 mg (56,7%), 100 mg (52,2%) y placebo (52,3%)) fueron similares entre sí. Los EA más frecuentes ($\geq 2\%$) que se produjeron con mayor incidencia en cualquier grupo de eptinezumab que en el grupo de placebo (en orden descendente de frecuencia) fueron infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, náuseas, fatiga, mareos, infección del tracto urinario, artralgia, dolor de espalda, gripe, tos, dolor en las extremidades y pirexia.

La gran mayoría de los EA en todos los grupos de tratamiento fueron de gravedad leve o moderada. La mayor parte de ellos, como la nasofaringitis y la fatiga, se reportaron en mayor medida el día de la primera administración, y su incidencia decreció notablemente en las administraciones posteriores.

La incidencia global de EA relacionados con el tratamiento, determinada por el investigador, fue del 14,2% y del 9,4% para los sujetos tratados con eptinezumab y con placebo, respectivamente.

Los EA a largo plazo se evaluaron utilizando los datos agrupados de dos de los estudios del desarrollo clínico: un fase II controlado con placebo y un fase III de un solo brazo de seguridad (estudio ALD403-CLIN-013, PREVAIL) (34), que incluyó pacientes con migraña crónica y comprendía una fase de tratamiento con eptinezumab 300 mg de 48 semanas seguida de una segunda fase de igual duración para aquellos pacientes que recibieron las cuatro dosis durante la primera fase, y una duración de seguimiento de 104 semanas. Ambos estudios incluyeron un total de 623 pacientes. Se produjeron EA con aparición entre la semana 24 y la semana 36 en el 22,9% de los sujetos con eptinezumab y el 19,9% de los sujetos con placebo. Durante los dos años de duración del estudio PREVAIL, los EA más frecuentes ($\geq 1,0\%$ de los sujetos con eptinezumab) fueron la nasofaringitis (14,1%), las infecciones del tracto respiratorio superior (7,8%), sinusitis (7,8%), gripe (6,3%), bronquitis (5,5%) y migraña (5,5%), y se produjeron en proporciones similares en los sujetos con eptinezumab y con placebo. La tasa de discontinuación de tratamiento debido a EA fue del 6,3%, e incluyó a 3 pacientes con hipersensibilidad relacionada con la perfusión.

EA graves (SAE), EA de grado ≥ 3 y muertes

No se produjo la muerte de ningún sujeto incluido en los ensayos clínicos analizados. Los SAE se produjeron con poca frecuencia: en el 1,7% de todos los sujetos tratados con eptinezumab y en el 1,4% de los tratados con placebo. La aparición de SAE aumentó ligeramente con la dosis de eptinezumab: 1,6% y 2,1% de los sujetos tratados con 100 y 300 mg, respectivamente. Se detectaron 3 casos (0,1%) de leiomioma uterino (2 en pacientes con eptinezumab 300 mg y uno 100mg). Los EA de grado 3 (grave) o superior ocurrieron con poca frecuencia y en proporciones similares en todos los sujetos que recibieron eptinezumab (2,6%), eptinezumab 300 mg (3,5%), eptinezumab 100 mg (1,9%) y placebo (2,4%). En los ensayos pivotales, se produjeron migrañas de grado 3 en 2 (0,1%) sujetos tratados con eptinezumab y en 4 (0,7%) sujetos con placebo. Otro sujeto que recibió eptinezumab 300 mg tuvo una migraña con aura de grado 3 (definida como "empeoramiento de los fenómenos visuales migrañosos") que fue grave. Se produjo una inversión de la onda T del ECG de grado 3 en dos sujetos tratados con eptinezumab 300 mg.

Descripción de EA destacados

Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron en un 1,1% de todos los sujetos tratados con eptinezumab, no produciéndose ninguna en los sujetos con placebo. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacciones clasificadas como anafilácticas que pueden desarrollarse a los pocos minutos de la perfusión (un paciente ($<1\%$), si bien con características similares a las de una reacción alérgica). Esta reacción anafiláctica condujo a la interrupción del tratamiento con eptinezumab. Además de los acontecimientos codificados como hipersensibilidad, se han considerado otros términos potencialmente relacionados con las reacciones de hipersensibilidad (p.ej., urticaria, rubor/sofocos, sarpullido y prurito). Incluyendo estos términos, las reacciones de hipersensibilidad se produjeron, en los ensayos pivotales, con una incidencia del 3,8% en el grupo de eptinezumab 300 mg, del 2,6% en el grupo de eptinezumab 100 mg y del 1,2% en el grupo de placebo, y se consideraron una reacción adversa al fármaco.

Los EA cardiovasculares ocurrieron con poca frecuencia en los sujetos tratados con eptinezumab (13 pacientes (0,9%) en los pacientes tratados con eptinezumab en los ensayos pivotales, y 20 pacientes (1,0%) en todos los pacientes tratados con eptinezumab) y en los tratados con placebo (2 pacientes, 0,3%).

Los EA relacionados con los trastornos psiquiátricos se produjeron con una frecuencia similar en los sujetos tratados con eptinezumab (0,5%) y con placebo (0,4%), sin relación aparente con la dosis de eptinezumab. El más frecuente fue la ideación suicida, pero se produjo en proporciones similares en ambos grupos (0,4%).

Los EA relacionados con el sistema nervioso fueron poco frecuentes (0,5%). Destacó la aparición de convulsiones en dos pacientes tratados con eptinezumab 300 mg ($<0,1\%$); los EA fueron graves, pero se evaluaron como no relacionados con el tratamiento).

Los EA hepáticos se produjeron con poca frecuencia (0,3%), en proporciones similares de sujetos de eptinezumab y de placebo, y sin aparente relación con las dosis. Todos los eventos estaban relacionados con factores de confusión como la medicación concomitante.

Los EA relacionados con el lugar de administración se produjeron con una frecuencia similar en los sujetos tratados con eptinezumab (1,5%) y en los sujetos con placebo (1,1%). El más frecuente fue la extravasación (0,8% en los pacientes tratados con eptinezumab y 0,6% en los tratados con placebo). Además, los casos de rash (0,4%) y prurito (0,6%) fueron ligeramente superiores en los pacientes tratados con eptinezumab que con placebo (1 paciente, 0,2% sufrió rash, y ningún paciente prurito).

Anticuerpos antifármaco y anticuerpos neutralizantes

Debido a la naturaleza del fármaco, se evaluó la aparición de anticuerpos anti-fármaco (ADA) y de anticuerpos neutralizantes (NAb) en 5 estudios clínicos (2 ensayos pivotales fase III, un ensayo fase III de un solo brazo (PREVAIL (37)), un ensayo fase II y un ensayo fase Ib), y se dispone de mediciones de anticuerpos antifármaco en 2074 sujetos. La monitorización de ADA se extendió hasta las 56 semanas en los ensayos clínicos fase III, con posibilidad de extenderse por un periodo de seguimiento de 6 meses para los sujetos ADA-positivos al finalizar el estudio. La incidencia global de ADA producidos durante el tratamiento y de NAb en estos estudios fue del 15,9% y del 6,2%, respectivamente. La prevalencia de ADA preexistente fue del 0,7%. Se observaron perfiles muy consistentes en los 5 estudios clínicos, iniciándose la detección de ADA a las 8 semanas, y una frecuencia y título de ADA máximos a las 24 semanas, independientemente del nivel de dosis de eptinezumab o del número de dosis administradas. Después de la semana 24, los valores de ADA y NAb disminuyeron a pesar de la administración de nuevas dosis de eptinezumab. No hubo una relación aparente entre el estado positivo de ADA o NAb preexistente o que apareciera durante el tratamiento, la categoría de títulos de ADA o la dosis de eptinezumab. Los valores de la concentración media aparente de eptinezumab en el plasma justo antes de la siguiente administración (C_{min}) en todos los puntos fueron más bajos para la subpoblación ADA positiva. Teniendo en cuenta que durante la validación del ensayo PK se observó una interferencia de ADA con el ensayo PK, la aparente reducción del C_{min} puede reflejar una combinación de interferencia de ADA en el ensayo y un mayor aclaramiento. Es difícil distinguir cuál de estos factores contribuye predominantemente a la reducción de C_{min} de eptinezumab. Sin embargo, parece que el grado de reducción de la exposición al eptinezumab en los sujetos ADA-positivos no es clínicamente significativo, dado que ni el estado de ADA-positivo ni el de NAb-positivo parecían influir en la eficacia en los grupos de tratamiento de 100 ni de 300 mg. No hubo una relación aparente de eventos codificados como hipersensibilidad, con el estado positivo de ADA o NAb preexistente o producidos durante el tratamiento, la concentración de ADA o la dosis de eptinezumab. En el estudio PREVAIL (37), el 18% de los pacientes desarrollaron ADA con una incidencia global de NAb del

7%. El 5,3% de los pacientes eran positivos a ADA en la semana 48, el 4% en la semana 72, y todos los pacientes, excepto uno del que se perdió el seguimiento, eran ADA-negativos en la semana 104 (la última evaluación del estudio). Estos resultados parecen confirmar que la generación de ADA es transitoria en los pacientes tratados con eptinezumab. Del mismo modo, el porcentaje de pacientes con NAb descendió durante la segunda fase de tratamiento, y ningún paciente presentó NAb en la semana 72.

Discontinuación por EA

Las discontinuaciones de tratamiento debidas a EA (1,9% de los sujetos tratados con eptinezumab frente a 1,0% en tratados con placebo) fueron escasas. Las diferencias entre los pacientes tratados con eptinezumab y con placebo se explican casi en su totalidad por la aparición de EA codificados como hipersensibilidad (15 pacientes), que no se produjo en ninguno de los pacientes tratados con placebo. Otros EA que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron la hipertensión y las reacciones anafilácticas.

Riesgos potenciales importantes

En el desarrollo del fármaco no se detectaron riesgos identificados importantes.

Como riesgos potenciales importantes, se definieron: eventos cardiovasculares en pacientes con infarto de miocardio preexistente, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, angina inestable e hipertensión mal controlada, y preeclampsia; y se constató que faltan datos de uso en mujeres embarazadas y de seguridad a largo plazo.

Metabolismo

Debido a su naturaleza proteica, no se espera que eptinezumab se metabolice por las enzimas del CYP450 hepático. Las rutas principales de eliminación son mecanismos inespecíficos de aclaramiento y de proteólisis, por lo que no se espera que la administración concomitante de fármacos de bajo peso molecular altere la farmacocinética de eptinezumab.

Poblaciones especiales y grupos de población

En general, se puede considerar que los sujetos incluidos en el desarrollo clínico son representativos de la población que sufre migraña, con excepción de los pacientes con enfermedad cardiovascular significativa, que fueron excluidos de los ensayos pivotales, y los pacientes de edad avanzada.

La evidencia sobre la exposición a eptinezumab en pacientes de edad avanzada es todavía muy limitada. En el programa de ensayos clínicos, sólo el 0,7% de los pacientes eran ≥ 65 años ($n=15$, incluidos los tratados con placebo), y ningún sujeto tenía ≥ 75 años. Por lo tanto, actualmente no se pueden hacer afirmaciones significativas sobre el perfil de EA de eptinezumab en pacientes ≥ 65 años.

La hipertensión, la hiperlipidemia, la diabetes y las patologías circulatorias fueron notablemente menores entre los sujetos incluidos en los ensayos pivotales que lo que se ha registrado en las encuestas comunitarias de personas con

migraña. Esto refleja la exclusión de los sujetos con condiciones cardiovasculares clínicamente significativas de los estudios clínicos. La generalización del perfil de seguridad de eptinezumab a la población objetivo de pacientes con migraña con ciertos factores de riesgo cardiovascular es limitada.

Los sujetos de raza negra representaban el 8,7% de los sujetos incluidos en ensayos pivotaes de eptinezumab (n = 119) y el 11,6% de los sujetos de placebo (n = 68). En general, los sujetos de raza negra tendieron a tener tasas más altas de EA, tanto en el grupo de eptinezumab como en el de placebo (19,3% (sujetos de raza negra tratados con eptinezumab) frente a 10,3% (sujetos de raza negra tratados con placebo) y 7,9% (sujetos de raza blanca tratados con eptinezumab) frente a 4,4% (sujetos de raza blanca tratados con placebo)). Asimismo, la proporción de sujetos de raza negra tratados con eptinezumab que sufrieron algún EA que condujera a la interrupción del fármaco del estudio fue mayor (5,0%) que en sujetos de raza negra tratados con placebo (ninguno) y mayor que en los sujetos de raza blanca (2,1% y 1,6%, respectivamente).

En la actualidad, no hay pruebas que relacionen el eptinezumab con ningún impacto negativo en el embarazo humano. Sin embargo, no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre los riesgos del uso de eptinezumab durante el embarazo, pero como medida de precaución es preferible evitar su uso durante el mismo.

En resumen, a todas las dosis estudiadas, eptinezumab fue generalmente bien tolerado por los pacientes. La mayor parte de EA hallados se han considerado manejables y de intensidad leve a moderada.

Se han registrado pocas discontinuaciones debidas a EA en el desarrollo clínico.

Se reportaron EA relacionados con el lugar de perfusión (el más frecuente, la extravasación) que se explican por la vía de administración. Además, la erupción cutánea y el prurito fueron ligeramente más frecuentes en los sujetos que recibieron eptinezumab que en los tratados con placebo.

La incidencia de eventos codificados como hipersensibilidad fue baja (<1%) y fueron de intensidad leve a moderada. Todos ocurrieron en sujetos tratados con eptinezumab. Un sujeto tuvo una reacción anafiláctica de gravedad moderada.

Se observaron diferencias entre los sujetos de raza blanca y los de raza negra en cuanto a los datos de seguridad. Sin embargo, las diferencias en las características basales, como el IMC medio y los antecedentes médicos o quirúrgicos, así como otros factores, como los socioeconómicos y ambientales, podrían contribuir a las diferencias entre los sujetos blancos y negros en términos de aparición de EA.

Los EA teóricos del bloqueo de CGRP pueden suponer un riesgo en sujetos con comorbilidades como enfermedades cardiovasculares (eventos isquémicos, hipertensión), afecciones gastrointestinales (úlceras, síndrome del intestino irritable) y problemas cutáneos (eritema, inflamación, cicatrización de heridas, etc.). Este riesgo debería ser tenido en cuenta en los pacientes candidatos al tratamiento con anticuerpos monoclonales frente a la diana CGRP.

Valoración del beneficio clínico

Para establecer la relevancia clínica del efecto de eptinezumab, se puede tener en cuenta la diferencia en DMM considerada como mínima para la detección de efectos en los ensayos pivotaes (reducción de ≥ 1 DMM), teniendo en cuenta que no se encuentra en la bibliografía ningún valor preestablecido como relevante para dicha diferencia, y la tasa de pacientes con respuesta $\geq 50\%$ (tasa de respondedores), si bien esta última se midió como una variable secundaria en ambos ensayos.

Eptinezumab demostró ser estadísticamente superior a placebo en la variable principal de reducción de DMM a las 12 semanas de tratamiento, presentando -0,69 (IC 95%: -1,25; -0,12) y -1,11 (IC 95%: -1,68; -0,54) DMM menos que placebo para las dosis de 100 y 300 mg en la indicación de migraña episódica, y -2,03 (IC95%: -2,88; -1,18) y -2,60 (IC 95%: -3,45; -1,74) DMM menos que placebo, para las dosis de 100 y 300 mg en la indicación de migraña crónica. Si consideramos como clínicamente relevante la reducción mínima de 1 DMM, el beneficio clínico del tratamiento con eptinezumab 100 mg se podría considerar como clínicamente no relevante en migraña episódica, y la dosis de 300 mg alcanzaría el umbral de relevancia clínica en el estimador puntual, aunque no su intervalo de confianza, mientras que el tratamiento con eptinezumab a ambas dosis para la migraña crónica sería clínicamente relevante.

En cuanto a la tasa de pacientes con respuesta $\geq 50\%$ en la reducción de DMM, en la indicación de migraña episódica se observaron diferencias en las tasas del 12,4% (IC: 3,2%; 21,5%; p no estadísticamente significativa por la jerarquía de análisis) y 18,9% (IC 95%: 9,8%; 28,0%; p significativa) entre las dosis de 100 y 300 mg respectivamente, y placebo; y en migraña crónica del 18,2% (IC 95%: 11,1%; 25,4%) y 22,1% (IC95%: 14,9%;29,2%), entre las dosis de 100 y 300 mg respectivamente, y placebo; siendo ambas estadísticamente significativas. Si consideramos como clínicamente relevante el aumento en la tasa de pacientes con respuesta $\geq 50\%$, eptinezumab a dosis de 100 mg no supondría un beneficio clínicamente relevante en la indicación de migraña episódica, mientras que eptinezumab a dosis de 100 mg y 300 mg para la profilaxis de migraña crónica, y de 300 mg para migraña episódica sí supondría un beneficio clínico relevante.

Eptinezumab también ha demostrado eficacia en pacientes con migraña crónica y episódica que han fracasado previamente a 2-4 tratamientos para la profilaxis de la migraña (-2,7 DMM [IC 95 %: -3,4 a -2,0]; p<0,0001) para la dosis de 100 mg y (-3,2 [-3,9 a -2,5]; p<0,0001 para la dosis de 300 mg). Estos resultados son algo superiores a los obtenidos en los ensayos pivotaes. Si consideramos como clínicamente relevante la reducción mínima de 1 DMM el tratamiento con eptinezumab a ambas dosis para la migraña crónica y episódica en pacientes con 2-4 fracasos previos sería clínicamente relevante. La diferencia con respecto a placebo en la reducción $\geq 50\%$ de los DMM desde el inicio fue estadísticamente significativa con eptinezumab 100 mg (29,1%) y eptinezumab 300 mg (36,4%), suponiendo un beneficio clínicamente relevante.

En cualquier caso, y en ambas indicaciones (migraña crónica y episódica), el beneficio clínico que supondría la profilaxis con eptinezumab se podría considerar muy modesto, y en línea con el beneficio que proporcionan los anticuerpos monoclonales de administración subcutánea frente al CGRP (erenumab, fremanezumab y galcanezumab).

DISCUSIÓN (25)

En los pacientes con migraña, los objetivos principales del tratamiento preventivo son reducir la frecuencia de las crisis, el número de días con cefalea y su gravedad, mejorar la respuesta al tratamiento agudo y evitar un aumento en su uso, mejorando así la calidad de vida y reduciendo el impacto de la migraña en la funcionalidad del paciente y la aparición de discapacidad asociada (18,19). La profilaxis se puede considerar eficaz si a los tres meses de tratamiento se ha alcanzado una reducción al menos del 50% de las crisis mensuales (20), si bien en los ensayos pivotaes se utilizó como una variable secundaria.

Eptinezumab ha sido estudiado en un estudio fase III para migraña episódica (Estudio ALD-CLIN-006) y un estudio fase III para migraña crónica (Estudio ALD-CLIN-011), demostrando eficacia en reducir la frecuencia de la migraña, que constituye uno de los objetivos del tratamiento preventivo. También ha demostrado mejoras en cuanto a la funcionalidad de los pacientes. No hay evidencia de su efecto sobre la intensidad y la duración de las crisis de migraña en sí mismas. Eptinezumab pertenece a una nueva familia de medicamentos antimigrañosos, que se une al péptido CGRP y bloquea su unión al receptor.

Migraña episódica

Su eficacia se estudió en una población que presentaba una media de 8,6 DMM (con 10,0 días en total de cefalea).

Eptinezumab demostró superioridad frente a placebo en la variable principal de reducción de DMM a las 12 semanas de tratamiento, presentando la dosis de 100 mg 0,69 días menos que placebo ($p=0,0182$), y la dosis de 300 mg, 1,11 días menos ($p<0,0001$). La magnitud del efecto en esta variable parece limitada e incluso se podría considerar como clínicamente no relevante para la dosis de 100 mg, alcanzando la dosis de 300 mg el umbral de relevancia clínica en el estimador puntual, aunque no así el intervalo de confianza. El resto de anticuerpos monoclonales en esta indicación, se comportan de forma similar, si bien hay que mencionar que en el estudio de galcanezumab esta variable se midió a las 24 semanas (18).

En cuanto a las variables secundarias, es destacable el resultado estadísticamente no significativo para la tasa de pacientes con respuesta $\geq 75\%$ entre las semanas 1-12 para la dosis de 100 mg ($p=0,112$), siendo estadísticamente significativo para la dosis de 300 mg (diferencia frente a placebo 13,5%, $p=0,0007$).

El 49,8% de los pacientes que recibieron la dosis de 100 mg y el 56,3% de los que recibieron 300 mg redujeron al menos a la mitad el DMM frente al 37,4% de los que recibieron placebo entre las semanas 1-12, si bien el resultado para la

dosis de 100 mg solo fue nominalmente significativo por la jerarquía de análisis del ensayo. Esto supone un NNT de 8 (IC 95%: 5; 31) y de 5 (IC 95%: 4; 10), respectivamente; es decir, fue necesario tratar a 8 y a 5 pacientes, respectivamente para que uno de ellos obtuviera una profilaxis adecuada.

También se redujeron modesta pero significativamente las necesidades de tratamiento antimigrañoso agudo (0,47 días y 0,36 días menos que placebo, respectivamente, para las dosis de 100 y 300 mg). Estos resultados son similares a los obtenidos en los ensayos pivotaes del resto de anticuerpos monoclonales frente a la diana CGRP (fremanezumab, galcanezumab y erenumab) (19).

El 14,8% de los pacientes tratados con dosis de 100 mg y el 13,9% de los tratados con 300 mg sufrieron una crisis de migraña en el día posterior a la administración del fármaco, frente al 22,5% de los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Migraña crónica

Su eficacia se ha estudiado en una población con una medida de 16,1 DMM (con 20,5 días en total de cefalea), con un 40,2% de pacientes con diagnóstico concomitante de cefalea por abuso de medicamentos y en la que el 44,7% estaba recibiendo tratamiento preventivo concomitante.

Eptinezumab a la dosis de 100 y 300 mg demostró superioridad frente a placebo en la variable principal reducción de DMM a las 12 semanas de tratamiento, presentando la dosis de 100 mg 2,03 días menos que placebo, y la de 300 mg, 2,60 días menos que placebo (ambos casos $p<0,0001$), reducción modesta, aunque similar a la obtenida para otros tratamientos autorizados para esta misma indicación (erenumab, galcanezumab, fremanezumab).

En cuanto a las variables secundarias, el 26,7% de los pacientes que recibían 100 mg y el 33,1% de los que recibían 300 mg redujeron $\geq 75\%$ el número de crisis entre las semanas 1-12, frente al 15,0% de placebo ($p=0,0001$ y $<0,0001$, respectivamente). Con estos datos el NNT fue de 9 (IC 95%: 6; 17) para la dosis de 100 mg y de 6 (IC 95%: 4; 8) para 300 mg. Asimismo, el 57,6% de los pacientes tratados con eptinezumab 100 mg y el 61,4% de los tratados con 300 mg consiguieron reducir al menos a la mitad el número de días al mes con migraña, frente al 39,3% en el grupo placebo (ambas diferencias $p<0,0001$) siendo el NNT de 5 para ambas dosis (IC 95%: 4; 9 [dosis de 100 mg] e IC 95%: 3; 7 [dosis de 300 mg]). De nuevo se confirma que la magnitud del efecto parece limitada.

Se desconoce si las crisis migrañosas en sí mismas respondieron mejor al tratamiento, aunque hubo un consumo estadísticamente menor de medicación para las crisis agudas: 3,5 días menos en el grupo de 300 mg, con una diferencia de 2,1 días frente a placebo ($p<0,0001$).

Cuando se evaluó el impacto negativo de la cefalea en el paciente a través de la escala HIT-6, la puntuación media de 65,1 puntos al inicio del estudio en el grupo de pacientes tratados con 300 mg (que representa un impacto

significativo) se redujo 7,3 puntos en la semana 12, con una diferencia respecto a placebo de 2,9 puntos ($p < 0,0001$).

El 28,6% de los pacientes tratados con dosis de 100 mg y el 27,8% de los tratados con 300 mg sufrieron una crisis de migraña en el día posterior a la administración del fármaco, frente al 42,3% del grupo de placebo ($p < 0,0001$). Con estos datos, el NNT fue de 7 para las dosis de 100 mg (IC 95%: 5; 15) y de 300 mg (IC 95%: 5; 13).

En el análisis *post-hoc* de los datos del ensayo PROMISE-2 (35), se obtuvieron tasas de respuesta $\geq 50\%$ del 54,5%, 60,6% y 36,1% ya en el primer mes en los grupos de eptinezumab 100 mg, 300 mg y placebo respectivamente, y entre los pacientes que obtuvieron una tasa de respuesta $\geq 75\%$, el 42,9% continuó presentando dicha tasa ininterrumpidamente durante los cinco meses siguientes. Esto parece revelar que una respuesta temprana a eptinezumab es generalmente predictiva de respuesta sostenida al tratamiento, sin bien hay que valorar estos datos con cautela al tratarse de un análisis *post-hoc*.

También parece confirmar el rápido inicio de acción de eptinezumab el ensayo clínico fase III ALD403-CLIN-015 (RELIEF) (36) en el que incluyeron pacientes con una crisis de migraña instaurada (es decir, aunque eran pacientes potencialmente candidatas a recibir tratamiento preventivo, en el ensayo eptinezumab se utilizó como tratamiento agudo de la migraña, en lugar de para la profilaxis). A las 2 horas de la infusión, la cefalea desapareció en un 23,5% y un 12,0% de los pacientes en los grupos de eptinezumab y placebo (diferencia 11,6%, IC 95%: 4,78; 18,31).

Estos resultados parecen indicar que, al menos en la indicación de migraña crónica, la acción protectora de eptinezumab frente al inicio de una crisis de migraña se instauraría, a más tardar, al día siguiente de la administración del fármaco, y podría suponer un beneficio clínico modesto, si bien no se dispone de datos comparativos frente a sus alternativas, ni tampoco queda claro qué perfil de pacientes podría beneficiarse más de dicho inicio de acción teóricamente más rápido. Por tanto, de nuevo se confirma que la magnitud del efecto de eptinezumab, incluyendo la rapidez en el inicio de acción profiláctica sobre las crisis de migraña, parece ciertamente limitada.

Discusión global

En ambos tipos de migraña, los pacientes tratados con eptinezumab redujeron los días con migraña de manera estadísticamente significativa más que el placebo.

Para establecer la relevancia clínica del efecto, se puede tener en cuenta la diferencia en DMM considerada como mínima para la detección de efectos en los ensayos pivotaes (reducción DMM ≥ 1), y la tasa de pacientes con respuesta $\geq 50\%$ (tasa de respondedores), si bien esta última se midió como una variable secundaria en ambos ensayos.

Eptinezumab demostró ser estadísticamente superior a placebo en la variable principal de reducción de DMM a las 12 semanas de tratamiento, presentando -0,69 (IC 95%: -1,25; -0,12) y -1,11 (IC 95%: -1,68; -0,54) DMM menos que placebo para las dosis de 100 y 300 mg en la indicación de migraña episódica, y -2,03 (IC95%: -2,88; -1,18) y -2,60 (IC

95%: -3,45; -1,74) DMM menos que placebo, para las dosis de 100 y 300 mg en la indicación de migraña crónica. Si consideramos como clínicamente relevante la reducción mínima de un DMM, el beneficio clínico del tratamiento con eptinezumab 100 mg se podría considerar como clínicamente no relevante en migraña episódica, y la dosis de 300 mg alcanzaría el umbral de relevancia clínica en el estimador puntual, si bien quedaría el extremo inferior del IC por debajo de dicho valor; mientras que el tratamiento con eptinezumab a ambas dosis para la migraña crónica sería clínicamente relevante.

En cuanto a la tasa de pacientes con respuesta $\geq 50\%$, en la indicación de migraña episódica se observaron diferencias en las tasas del 12,4% (IC 95%: 3,2%; 21,5%; p no significativa por la jerarquía de análisis) y 18,9% (IC 95%: 9,8%; 28,0%; p significativa) entre las dosis de 100 y 300 mg respectivamente, y placebo; y del 18,2% (IC 95%: 11,1%; 25,4%) y 22,1% (IC 95%: 14,9%; 29,2%), entre las dosis de 100 y 300 mg respectivamente, y placebo en la indicación de migraña crónica; siendo ambas estadísticamente significativas. Si consideramos como clínicamente relevante el aumento en la tasa de pacientes con respuesta $\geq 50\%$, eptinezumab a dosis de 100 mg no supondría un beneficio clínicamente relevante.

No es posible comparar la eficacia de los fármacos entre sí a través de los respectivos NNT; para ello es necesario un análisis previo del diseño y población de los estudios, y la realización de una comparación indirecta ajustada.

En todos los ensayos se comparó eptinezumab con placebo, y no existen comparaciones directas de eptinezumab con ninguna de las opciones terapéuticas existentes ni para migraña crónica ni episódica, información que sería de particular interés para establecer su eficacia comparativa.

Se dispone de cuatro revisiones sistemáticas con metaanálisis en red (37-40) que comparan la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales frente a la diana CGRP y de una comparación indirecta (41) que compara la eficacia y seguridad de dicho grupo de fármacos en la indicación de profilaxis de migraña episódica frente a topiramato.

En cuanto a los metaanálisis que comparan entre ellos los distintos anticuerpos monoclonales actualmente comercializados, destaca el que Wang *et al.* publicaron en 2021(37). En dicha revisión sistemática con metaanálisis en red, se escogió como variable principal de eficacia el cambio en el DMM respecto del basal, y como variable principal de seguridad, la proporción de participantes que sufrieron efectos adversos (EA). En global, se incluyeron 8926 pacientes con una media de edad de 41,8 años y una proporción de mujeres del 85,7%.

Entre todos los tratamientos, fremanezumab tuvo la mayor probabilidad de ser el mejor reduciendo los DMM frente a placebo, seguido de galcanezumab, y por último eptinezumab, pero no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Fremanezumab fue estadísticamente superior a eptinezumab (RR 1,65, IC 95%: 1,00; 2,75) en una variable secundaria, la tasa de pacientes con una reducción de días de migraña de al menos el 50%.

Sin embargo, la diferencia encontrada a favor de fremanezumab es tan pequeña que los propios autores reconocen como limitación la dificultad de establecer alguna conclusión solo con este dato. La diferencia hallada entre eptinezumab y el resto de anticuerpos monoclonales en esta variable no fue estadísticamente significativa.

En cuanto a los EA, solo galcanezumab incrementó el riesgo de EA severos comparado con placebo (RR 2,95, IC 95%: 1,41; 6,87).

Otra limitación importante de este metaanálisis es que los criterios de inclusión fueron diferentes entre los estudios: algunos solo incluyeron pacientes con migraña crónica, otros solo pacientes con migraña episódica, y otros incluyeron ambos tipos de pacientes.

En el metaanálisis en red de Masoud *et al.* (38), se incluyeron 27 estudios con un total de 14 245 pacientes con migraña episódica y crónica) de erenumab, fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab. Se realizaron diversos análisis, agrupando a todos los pacientes, independientemente del tipo de migraña o por separado, a diferentes tiempos de tratamiento, así como por tipo de migraña. La variable principal fue el cambio en DMM.

En el análisis combinado de todos los pacientes, a las 12 semanas de tratamiento, el fármaco que demostró más efectividad frente a placebo, expresada como la media del cambio en DMM, fue erenumab, seguido de fremanezumab, galcanezumab, y, por último, eptinezumab.

En el análisis de los pacientes con migraña crónica, a las 12 semanas de tratamiento, el fármaco que demostró más efectividad frente a placebo (expresada como la media del cambio en DMM) fue erenumab 70 mg. Por su parte, en los pacientes con migraña episódica, a las 12 semanas de tratamiento, el fármaco que demostró más efectividad frente a placebo (expresada como la media del cambio en DMM) fue erenumab 140 mg. Hay que tener en cuenta que muchos de los estudios incluidos en este metaanálisis obtuvieron una puntuación baja en la herramienta de evaluación de riesgo de sesgos de Cochrane, lo que podría afectar a los resultados de forma importante, y de nuevo, que se combinaron pacientes de migraña crónica y episódica.

En el metaanálisis en red de Soni *et al.* (39), se incluyeron 38 estudios de migraña crónica (5164 pacientes), en los que se compararon erenumab, galcanezumab, fremanezumab o eptinezumab a diferentes dosis, frente a placebo. Aunque hubo diferencias numéricas entre los diferentes tratamientos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a DMM, aparición de EA relacionados con el fármaco, o riesgo de reacción o dolor en el lugar de inyección.

En 2022, Wang *et al.* (40) publicaron un nuevo metaanálisis, en este caso comparando los distintos anticuerpos frente a CGRP en pacientes con fallo previo a tratamientos preventivos de la migraña. La variable principal de eficacia fue el cambio en el DMM respecto del basal, y entre las variables secundarias se encontraba la tasa de pacientes con respuesta $\geq 50\%$. Galcanezumab 240 mg tuvo la mayor probabilidad de ser el mejor reduciendo los DMM frente a

placebo, seguido de fremanezumab mensual, eptinezumab 300 mg, galcanezumab 120 mg, fremanezumab trimestral, eptinezumab 100 mg y erenumab 140 mg y 70 mg; sin embargo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre fármacos. En cuanto a la tasa de respondedores, la diferencia entre eptinezumab 300 mg y erenumab 140 mg fue estadísticamente significativa (RR 1,61; IC 95%: 1,02; 2,56), si bien el límite inferior de intervalo de confianza fue cercano a uno.

Se dispone de una comparación indirecta (41) entre topiramato y los anticuerpos monoclonales frente a la diana CGRP como profilaxis de la migraña episódica, en la que se incluyeron 13 estudios (3 ensayos clínicos de erenumab, 2 de galcanezumab, 2 de fremanezumab, 1 de eptinezumab y 5 de topiramato), con un total de 7557 pacientes.

La variable principal de eficacia fue la reducción de la media de DMM, y las secundarias la reducción en el número de días de uso de medicación antimigrañosa aguda, y la tasa de pacientes con respuesta $\geq 50\%$. La variable principal de seguridad fue el número de EA que ocurrieron en $\geq 2\%$ de la población, agrupados en seis categorías según los órganos relacionados.

Para valorar los resultados de eficacia y seguridad, se analizaron conjuntamente todos los estudios de anticuerpos monoclonales frente a la diana CGRP en un subgrupo, frente a todos los estudios de topiramato en otro subgrupo, y ambos se compararon de forma indirecta. Se realizó también una comparación indirecta de subgrupos para evaluar las diferencias entre cada anticuerpo monoclonal frente a la diana CGRP y topiramato.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la variable primaria de eficacia entre los anticuerpos frente a la diana CGRP y topiramato ($p=0,15$). En cuanto a la comparación indirecta de cada anticuerpo monoclonal frente a topiramato, eptinezumab a las dosis de 30, 100 y 300 mg no mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la reducción de la media de DMM frente a topiramato 50, 100 y 200 mg; sin embargo, sí se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para ciertas dosis de erenumab, galcanezumab y fremanezumab.

Los pacientes tratados con topiramato tuvieron un riesgo mayor de EA cognitivos y sensoriales, y relacionados con el dolor, que los tratados con anticuerpos monoclonales frente a la diana CGRP ($p<0,001$). Tras un análisis de sensibilidad, también resultaron estadísticamente significativas la diferencia en EA gastrointestinales y “EA generales y otros”.

El ratio de probabilidad de ser beneficiado o perjudicado (LLH) por los anticuerpos monoclonales frente a la diana CGRP fue de 24,3:1, es decir, por cada paciente perjudicado, 25 se beneficiaron del tratamiento, mientras que el LLH para topiramato fue de 1,3:1 (por cada paciente perjudicado, se beneficiaron 2). Para obtener dichas tasas se tuvieron en cuenta las tasas de pacientes con respuesta $\geq 50\%$ y las de abandono de tratamiento, por lo cual esta medida puede parecer bastante rígida, pero a la vez se asemeja a la realidad de la práctica clínica.

En el caso de la migraña crónica, la necesidad del tratamiento profiláctico viene impuesta por la frecuencia de las crisis, la presencia de cefalea más de la mitad de los días del mes y el elevado consumo de medicación durante las crisis migrañosas, siendo utilizados en terapéutica numerosos tratamientos. Como referencia, la eficacia de topiramato frente a placebo en ensayos clínicos controlados en migraña crónica, mostró respuesta, tanto en términos de reducción de DMM (42,43) como en tasa de pacientes con respuesta $\geq 50\%$. En el estudio de Silberstein *et al.* (42), que incluyó 306 pacientes con 17 DMM al inicio del mismo, los pacientes tratados con topiramato o placebo durante 16 semanas redujeron los DMM (6,4 días vs. 4,7, respectivamente) ($p = 0,010$), con una tasa de pacientes con respuesta $\geq 50\%$ de 32,9% vs. 25,2% (no significativa). El estudio más pequeño de Diener *et al.* (43), de 16 semanas de duración, con 59 pacientes y un número basal de 16 DMM mostró una reducción de -3,5 días en los pacientes tratados con topiramato vs. -0,2 días en los tratados con placebo ($p < 0,05$).

En el caso de la toxina botulínica, en los estudios PREEMPT 1 y 2 (44,45), los pacientes (alrededor del 60% pretratados y con una media de 19 DMM) experimentaron a las 24 semanas una reducción de 1,5 días y 2,4 días más que placebo, respectivamente. Una revisión sistemática de toxina botulínica (6) ha estimado una reducción de 2,0 DMM (IC 95%: -2,8; -1,1, $n=1384$) comparado con placebo. Es destacable el hecho de que en el ensayo clínico PROMISE-2 fueron excluidos los pacientes que hubieran recibido toxina botulínica durante el cribado o en los 4 meses previos, al igual que los que hubieran recibido otro anticuerpo monoclonal frente a la diana CGRP; por tanto, no se dispone de evidencia en aquellos pacientes pretratados con dichos fármacos (25).

Con estos datos, y las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas, no se puede considerar claramente la superioridad de ninguna de las opciones terapéuticas mencionadas, aunque los resultados de toxina botulínica y topiramato se obtuvieron a las 24 y a las 16 semanas, respectivamente, en vez de a las 12 semanas (42-45).

Con respecto al mantenimiento de la respuesta, no se dispone de datos controlados con placebo más allá de la duración de los ensayos pivotaes. Tampoco se dispone, por ahora, de evidencia que apoye el cambio de tratamiento entre erenumab, galcanezumab, fremanezumab o eptinezumab por razones de fracaso terapéutico.

Desde el punto de vista de la seguridad, los EA detectados con mayor frecuencia en los pacientes tratados con eptinezumab con respecto al grupo placebo son de gravedad leve o moderada (infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, náuseas, fatiga, mareos, entre otros), o están relacionados con la propia inyección (extravasación, etc.). Se detectaron reacciones de hipersensibilidad, con reacciones potencialmente relacionadas (urticaria, sofocos, rash, prurito, etc.), y una reacción anafiláctica con características de reacción alérgica durante el estudio PREVAIL (34).

La mayor incertidumbre de seguridad de eptinezumab, al igual que con el resto de anticuerpos monoclonales en esta indicación, está relacionada con los riesgos potenciales derivados de la inhibición de la acción vasodilatadora del CGRP, en especial los efectos cardiovasculares (porque pueda empeorar una enfermedad presente o latente) y sobre el embarazo (por un posible riesgo de eclampsia).

La frecuencia de EA cardiovasculares en los ensayos clínicos de eptinezumab fue muy baja y similar a la encontrada en el grupo tratado con placebo, si bien hay que resaltar que en dichos estudios se excluyó a los pacientes con enfermedad cardiovascular significativa previa, por lo que dicha frecuencia podría ser mayor si se utilizara en poblaciones con enfermedad cardiovascular significativa. Por tanto, la generalización de los resultados a la población general puede ser limitada y en la ficha técnica se ha incluido como advertencia la falta de datos de seguridad de los pacientes con enfermedades cardiovasculares graves (hipertensión, enfermedad isquémica cardíaca) y la existencia de datos limitados en pacientes con factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, las enfermedades circulatorias y la hiperlipidemia.

Los pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas no controladas o tratadas fueron excluidos de los ensayos clínicos, por lo que los datos de seguridad son limitados en estos grupos de pacientes; con respecto a los pacientes de edad avanzada, la información disponible es muy limitada para los mayores de 65 años y ausente para los mayores de 75 años.

La naturaleza de eptinezumab (anticuerpo monoclonal) determina que su metabolismo no se realiza a nivel hepático, por lo que el riesgo de hepatotoxicidad es bajo.

Se han detectado ADA en un porcentaje pequeño de pacientes sin que se haya asociado a una reducción de la eficacia o riesgos específicos de seguridad.

Se han registrado pocas discontinuaciones debidas a EA. Los datos disponibles indican datos de persistencia elevados, incluso en los estudios a largo plazo, lo que apoyaría dicha afirmación (34).

El esquema de profilaxis habitual para ambos tipos de migraña se inicia con el uso de distintos fármacos orales (19). Sin embargo, estas opciones de tratamiento requieren en ocasiones largos periodos de titulación con un retraso en el inicio de la eficacia, ingesta diaria de medicamentos, a veces varias dosis a lo largo del día, y tienen una tolerabilidad a menudo baja; todo ello puede conllevar una pobre adherencia a los mismos en la práctica clínica real.

En una revisión sistemática que incluyó ensayos clínicos y estudios observacionales con propranolol, amitriptilina y topiramato para la profilaxis de la migraña se ha comunicado una persistencia de los pacientes en tratamiento de 77%, 55% y 57%, respectivamente, a las 16-26 semanas (siendo la razón más frecuente para suspender el tratamiento la presencia de EA) (47). En cuanto a la adherencia al tratamiento en práctica clínica real, en el estudio realizado por Ford *et al.* (48), aproximadamente el 26% y el 53% de los pacientes con migraña episódica y crónica,

respectivamente, discontinuaron o cambiaron de tratamiento preventivo en alguna ocasión, y, de los que dieron las razones de dicho cambio, más del 70% reportaron motivos relacionados con la falta de eficacia o con la seguridad y/o tolerabilidad.

En el estudio de Berger *et al.*, (49) realizado mediante consultas sobre la adherencia al tratamiento preventivo de la migraña con antidepresivos, antiepilépticos y betabloqueantes en una base de datos de un seguro de salud en EE. UU., aproximadamente el 73%, 70% y 68% de los pacientes tratados con dichos grupos de fármacos, respectivamente, tuvieron una adherencia menor al 80% (valor habitualmente considerado como de no adherencia) tras un seguimiento de 6 meses.

Es esperable que con la utilización de los anticuerpos monoclonales frente a la diana CGRP se consiga una mayor adherencia al tratamiento que con los medicamentos utilizados clásicamente para la profilaxis de migraña, tanto por la menor frecuencia de administración (mensual o trimestral) y su tolerabilidad, como porque algunos, como eptinezumab, se administrarán en el hospital. En la actualidad, se encuentran publicados pocos datos sobre la adherencia en práctica clínica habitual al tratamiento con los anticuerpos frente a la diana CGRP. En el estudio de Hines *et al.* (50), realizado mediante consultas sobre la adherencia al tratamiento preventivo de la migraña con erenumab en una base de datos sanitarios en EE.UU., aproximadamente el 58% de los pacientes tratados con dicho fármaco tuvieron una adherencia menor al 80% tras un seguimiento de al menos 6 meses. Si bien no conocemos si puede haber diferencias entre las poblaciones incluidas en esas bases de datos y se trata de contextos socioeconómicos que podrían ser muy diferentes a los de la sociedad española, estos resultados son superiores a los obtenidos por otros fármacos (49), aunque siguen siendo modestos y alejados de los valores deseables. No se dispone, por el momento, de datos de adherencia en práctica clínica habitual para eptinezumab, solo de datos de persistencia en el marco de ensayos clínicos: el 92,2% completaron al menos 48 semanas de tratamiento y un 78,1% continuaron 20 semanas tras la administración de la última dosis del estudio en la semana 104 (por tanto, al menos 124 semanas) en el estudio PREVAIL (34). Por su parte, los datos disponibles de los ensayos clínicos a largo plazo indican que el 74,1% de los pacientes tratados con erenumab completaron 52 semanas de tratamiento (51), siendo el 79% en el caso de fremanezumab (52) (52 semanas) y 77,8% para galcanezumab (12 meses) (53). Por tanto, la persistencia al tratamiento con eptinezumab, dentro de ensayos clínicos, es elevada e incluso mayor que la del resto de anticuerpos frente a la diana CGRP. Sería deseable disponer de un estudio que comparara la adherencia a estos fármacos en condiciones de práctica clínica real.

Se podría tener en cuenta también la rapidez en el inicio de la acción profiláctica, que se midió como variable secundaria en los ensayos de eptinezumab. Asimismo, se dispone de una revisión al respecto (54), en la que se expuso que, en comparación con placebo, eptinezumab redujo significativamente la probabilidad de ataques de migraña en el día 1 tras la administración en > 50% en comparación con

la situación inicial; mientras que erenumab redujo los días de migraña a la semana en el plazo de una semana, fremanezumab aumentó el número de pacientes que informaron de ausencia de cefalea de gravedad al menos moderada el día después de la administración y redujo significativamente la frecuencia de migraña en el plazo de una semana, y galcanezumab redujo significativamente el número medio de pacientes con migraña a partir del día 1. Se ha de tener en cuenta que se trata de una revisión que no sigue una metodología sistemática y que fue financiada por el laboratorio titular de la autorización de comercialización de eptinezumab.

Por su parte, a la hora de posicionar los distintos fármacos es necesario comparar aspectos de conveniencia, entre los que destacan la frecuencia de administración y la posibilidad de autoadministración (ver **Tabla 1 en el Anexo**).

CONCLUSIÓN

Se carece de datos comparativos directos con otras alternativas en profilaxis, como topiramato, toxina botulínica, betabloqueantes, flunarizina o amitriptilina, entre otros, o incluso otros fármacos con el mismo mecanismo de acción (erenumab, galcanezumab y fremanezumab). La limitada evidencia disponible muestra un beneficio clínico modesto, similar al de otros anticuerpos monoclonales en esta indicación, y no permite considerar superioridad de eptinezumab frente a otras opciones disponibles en profilaxis de la migraña, ya sean otros anticuerpos monoclonales frente a la diana CGRP u otros fármacos.

Ante la ausencia de comparaciones directas y de beneficio añadido de magnitud clínicamente relevante respecto a los tratamientos actualmente comercializados, eptinezumab podría ser una opción alternativa a erenumab, galcanezumab y fremanezumab. Dado que la relevancia clínica en migraña episódica es controvertida, la utilización de eptinezumab se podría valorar especialmente en pacientes con migraña crónica en los que no exista mejoría clínica o que presenten intolerancia a las otras opciones de profilaxis utilizadas a dosis adecuadas y por un periodo de tiempo suficiente, o que no sean candidatos a terapia por vía subcutánea por razones clínicas debidamente justificadas. Se podrán tener en cuenta las diferencias en la frecuencia de administración que existen en las distintas alternativas disponibles a la hora de escoger entre ellas.

Por el momento, no hay evidencia para recomendar la secuenciación tras fracaso terapéutico entre estos fármacos (erenumab, galcanezumab, fremanezumab o eptinezumab).

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para Vyepti® (eptinezumab), para la profilaxis de migraña en adultos que padecen al menos 4 días de

migraña al mes restringida a pacientes con 8 o más días de migraña/mes (migraña episódica de alta frecuencia y en pacientes con migraña crónica) y tres o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de migraña crónica.

La elección entre Vyepiti® y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018, Vol. 38(1) 1–211
2. Riesco, N., García-Cabo, C., Pascual, J. Migraña. Med Clin (Barc) 2016; 146 (1): 35-39
3. Sutherland, H. G., Albury, C. L., Griffiths, L. R. Advances in genetics of migraine. J Headache Pain 2019; 20; 20-72.
4. Hautakangas, H., Winsvold, B. S., Ruotsalainen, S. E., Bjornsdottir, G., Harder, A. V., Kogelman, L. et al. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. Nat Genet 2022; 54; 152-160.
5. Reddy, N., Desai, M. N., Schoenbrunner, A., Schneeberger, S., Janis, J. E. The complex relationship between estrogen and migraines: a scoping review. Syst Rev 2021;10(1);1-13.
6. González de la Aleja, J., Porta-Etessam, J., Sepúlveda-Sánchez, J.M., Rodríguez Peña-Marín, M. Fisiopatología de la migraña. Reflexiones sobre la hipótesis glutamatergica. Rev Neurol 2006;43(8);481-488.
7. Torres-Ferrús, M., Ursitti, F., Alpuente-Ruiz, A., Brunello, F., Chiappino, D., de Vries, T. et al. From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. J Headache Pain 2020; 21(1), 1-12.
8. Pozo-Rosich, P., Coppola, G., Pascual, J., Schwedt, T.J. How does the brain change in chronic migraine? Developing disease biomarkers. Cephalalgia 2021; 41(5);613-630.
9. Matías-Guiu, J., Porta-Etessam, J., Mateos, V., Díaz-Insa, S., Lopez-Gil, A., Fernández, C., Scientific Committee of the PALM Program. One-year prevalence of migraine in Spain: A nationwide population-based survey. Cephalalgia 2011; 31(4):463-70.
10. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2020. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>[Última consulta: 22/02/2022]
11. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD 2019 Cause and Risk Summary: Migraine. Seattle, USA: IHME, University of Washington, 2020. Disponible en: http://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019 [Última consulta: 23/02/2022]
12. Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Información Sanitaria. Registro de Actividad de Atención Especializada–RAE CMBD. Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscls.es/PUBLICOSNS> [Última consulta: 22/02/2022]
13. Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. Neurology 2008; 71 (22); 1821-1828.
14. Henning, V., Katsarava, Z., Obermann, M., Moebus, S., Schramm, S. Remission of chronic headache: rates, potential predictors and the role of medication, follow-up results of the German Headache Consortium (GHC) Study. Cephalalgia 2018; 38: 551–60.
15. Carod-Artal, F.J., Irimia, P., Ezpeleta, D. Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. Rev Neurol 2012; 54 (10): 629-637
16. Steiner, T. J., Stovner, L. J., Jensen, R., Uluduz, D., Katsarava, Z. Migraine remains second among the world’s causes of disability, and first among Young women: findings from GBD2019. J Headache Pain 2020; 21(1);1-4.
17. Fernandez-Concepción, O., Canuet-Delís, L. Discapacidad y calidad de vida en pacientes con migraña: factores determinantes. Rev Neurol 2003; 36 (12): 1105-1112.
18. Ailani, J., Burch, R. C., Robbins, M. S. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache 2021;61(7); 1021-1039.
19. Sociedad Española de Neurología. Manual de Práctica Clínica en Cefáleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. 2020. ISBN: 978-84-18420-19-1.
20. Evers S., Afra, J., Frese, A., Goadsby, P. J., Linde, M., May, A., et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2009, 16: 968–981
21. Sacco, S., Bendtsen, L., Ashina, M., Reuter, U., Terwindt, G., Mitsikostas, D. D., et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. J Headache Pain 2019; 20(1);1-33.
22. Sacco, S., Amin, F.M., Ashina, M. Bendtsen, L., Deligianni, C.I., Gil-Gouveia, R. et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. J Headache Pain 2022; 23(1); 1-19.
23. Reuter, U., Ehrlich, M., Gendolla, A., Heinze, A., Klatt, J., Wen, S., et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. Cephalalgia 2022; 42(2); 108–118.
24. Ficha Técnica de Vyepiti (eptinezumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyepiti-epar-product-information_es.pdf [Última consulta: 22/02/2022]
25. European Public Assessment Report Vyepiti (eptinezumab) (EMA/9446/2022). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment->

- report/vyepti-epar-public-assessment-report_en.pdf [Última consulta: 20/04/2022]
26. Ashina, M., Saper, J., Cady, R., Schaeffler, B. A., Biondi, D. M., Hirman, J., et al. Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2021; 40(3); 241-254.
 27. Lipton, R. B., Goadsby, P. J., Smith, J., Schaeffler, B. A., Biondi, D. M., Hirman, J. et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020; 94(13); e1365-e1377.
 28. Ashina, M., Lanteri-Minet, M., Pozo-Rosich, P., Ettrup, A., Christoffersen, C. L., Josiassen, M. K., et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2022; 21(7); 597-607.
 29. Kosinski, M., Bayliss, M. S., Bjorner, J. B., Ware, J. E., Garber, W. H., Batenhorst, A et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: The HIT-6™. *Qual Life Res* 2003; 12(8); 963-974.
 30. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/CHMP/ICH/453276/2016 Rev.1 ICH guideline E17 on general principles for planning and design of multi-regional clinical trials. 2016.
 31. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/CHMP/295050/2013 Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials. 2015.
 32. Martin, V., Nagy, A. J., Janelidze, M., Giorgadze, G., Hirman, J., Cady, R. et al. 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* 2022; 44(3), 389-402
 33. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine.2006.
 34. Kudrow, D., Cady, R. K., Allan, B., Pederson, S. M., Hirman, J., et al. Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. *BMC Neurol* 2021;21(1); 1-12.
 35. Buse, D. C., Winner, P. K., Charleston, L., Hirman, J., Cady, R., Brevig, T. Early response to eptinezumab indicates high likelihood of continued response with treatment in patients with chronic migraine. *J Headache Pain* 2022; 23; 23-29
 36. Winner, P. K., McAllister, P., Chakhava, G., Ailani, J., Ettrup, A., Josiassen, M. K. et al. Effects of intravenous eptinezumab vs placebo on headache pain and most bothersome symptom when initiated during a migraine attack: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325(23);2348-2356.
 37. Wang, X., Chen, Y., Song, J., You, C. Efficacy and safety of monoclonal antibody against calcitonin gene-related peptide or its receptor for migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2021; 12, 420.
 38. Masoud, A. T., Hasan, M. T., Sayed, A., Edward, H. N., Amer, A. M., Naga, A. E. et al. Efficacy of calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor blockers in reducing the number of monthly migraine headache days (MHDs): A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol Sci* 2021; 427; 117505.
 39. Soni, P., Chawla, E. Efficacy and safety of anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for treatment of chronic migraine: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2021; 209; 106893.
 40. Wang, X., Wen, D., He, Q., You, C., Ma, L. Efficacy and safety of monoclonal antibody against calcitonin gene-related peptide or its receptor for migraine patients with prior preventive treatment failure: a network meta-analysis. *J Headache Pain* 2022; 23(1); 1-10.
 41. Overeem, L. H., Raffaelli, B., Mecklenburg, J., Kelderman, T., Neeb, L., Reuter, U. Indirect comparison of topiramate and monoclonal antibodies against CGRP or its receptor for the prophylaxis of episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *CNS Drugs* 2021; 35(8); 805-820.
 42. Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Dodick, D. W., Freitag, F. G., Ramadan, N., Mathew, N. et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47(2);170-180.
 43. Diener, H. C., Bussone, G., Oene, J. V., Lahaye, M., Schwalen, S., Goadsby, P. J. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27(7); 814-823.
 44. Aurora, S.K., Dodick, D.W., Turkel, C.C., DeGryse, R.E., Silberstein, S.D., Lipton, R.B., et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010; 30(7); 793-803
 45. Diener, H.C., Dodick, D.W., Aurora, S.K., Turkel, C.C., DeGryse, R.E., Lipton, R.B., et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010; 30(7); 804-14.
 46. Herd, C. P., Tomlinson, C. L., Rick, C., Scotton, W. J., Edwards, J., Ives, N. J., et al. Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine. *BMJ Open* 2019; 9(7); e027953.
 47. Hepp, Z., Bloudek, L.M., Varon, S.F. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm* 2014; 20(1); 22-33.
 48. Ford, J. H., Jackson, J., Milligan, G., Cotton, S., Ahl, J., Aurora, S. K. A real-world analysis of migraine: A cross-sectional study of disease burden and treatment patterns. *Headache* 2017; 57(10); 1532-1544.
 49. Berger, A., Bloudek, L. M., Varon, S. F., Oster, G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract* 2012; 12(7), 541-549.
 50. Hines, D.M., Shah, S., Multani, J. K., Wade, R.L., Buse, D. C., Bensink, M. Erenumab patient characteristics, medication adherence, and treatment patterns in the United States. *Headache* 2021; 61(4); 590-602.

51. Tepper, S.J., Ashina, M., Reuter, U., Brandes, J.L., Doležil, D., Silberstein, S. D. et al. Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: results from a 52-week, open-label extension study. *Cephalalgia* 2020; 40(6); 543-553.
52. Goadsby, P. J., Silberstein, S. D., Yeung, P.P., Cohen, J. M., Ning, X., Yang, R., et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: a randomized study. *Neurology* 2020; 95(18); e2487-e2499.
53. Camporeale, A., Kudrow, D., Sides, R., Wang, S., Van Dycke, A., Selzler, K. J., et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of galcanezumab in patients with migraine. *BMC neurology* 2018; 18(1); 1-12.
54. Gottschalk, C., Buse, D. C., Marmura, M. J., Torphy, B., Pavlovic, J. M., Dumas, P. K., et al. The importance of an early onset of migraine prevention: an evidence-based, hypothesis-driven scoping literature review. *Ther Adv Neurol Disord* 2022; 15; 17562864221095902.
55. Ficha Técnica de Ajovy (fremanezumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191358001/FT_1191358001.html [Última consulta: 04/07/2022]
56. Ficha Técnica de Emgality (galcanezumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181330001/FT_1181330001.html [Última consulta: 04/07/2022]
57. Ficha Técnica de Aimovig (erenumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181293004/FT_1181293004.html [Última consulta: 04/07/2022]

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Sistema Nervioso Central

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Neurología, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Asociación Española de Migraña y Cefalea han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES				
Nombre	Eptinezumab (Vyapti®) (24)	Fremanezumab (Ajovy®) (55)	Galcanezumab (Emgality®) (56)	Erenumab (Aimovig®) (57)
Presentaciones comercializadas	Concentrado para solución para perfusión	Solución inyectable en jeringa precargada Solución inyectable en pluma precargada	Solución inyectable en pluma precargada	Solución inyectable en pluma precargada
Posología	100 mg/12 semanas (algunos pacientes: 300 mg)	225 mg/30 días, o 675 mg/3 meses	120 mg/30 días (Dosis de carga: 240 mg)	70 mg/4 semanas (algunos pacientes: 140 mg)
Indicación aprobada en FT	profilaxis de la migraña en adultos con ≥ 4 DMM	profilaxis de la migraña en adultos con ≥ 4 DMM	profilaxis de la migraña en adultos con ≥ 4 DMM	profilaxis de la migraña en adultos con ≥ 4 DMM
Eventos adversos	Frecuentes: nasofaringitis, reacciones de hipersensibilidad, fatiga. Raras: reacciones anafilácticas.	Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (dolor, induración, eritema en el lugar de inyección). Frecuentes: prurito en el lugar de inyección. Poco frecuentes: exantema en el lugar de inyección. Raras: Reacción anafiláctica.	Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (dolor, eritema, prurito, induración en la zona de inyección). Frecuentes: vértigo, estreñimiento, prurito, erupción. Poco frecuentes: urticaria. Raras: anafilaxis, angioedema.	Frecuentes: reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, angioedema, erupción cutánea, inflamación/edema y urticaria, estreñimiento, prurito, espasmos musculares, reacciones en el lugar de inyección (dolor, eritema y prurito).
Utilización de recursos	Administración en hospital de día	Tratamiento subcutáneo	Tratamiento subcutáneo	Tratamiento subcutáneo
Conveniencia	Administración trimestral. Requiere que un profesional sanitario lo prepare y administre. No requiere aprendizaje de técnica de administración. Requiere acudir a centro hospitalario para administración.	Administración mensual, con posibilidad de administración trimestral. Requiere aprendizaje del paciente/familiar de técnica de inyección. Para la presentación de jeringa precargada: la aguja visible podría disminuir la adherencia al tratamiento en ciertos perfiles de pacientes. No requiere acudir a centro hospitalario para administración.	Administración mensual. Requiere aprendizaje del paciente/familiar de técnica de inyección. Aguja no visible. No requiere acudir a centro hospitalario para administración.	Administración cada 4 semanas. Requiere aprendizaje del paciente/familiar de técnica de inyección. Aguja no visible. No requiere acudir a centro hospitalario para administración
Otras características diferenciales	Contiene 40,5 mg de sorbitol por vial: contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa			Contiene látex de caucho natural seco: contraindicado en pacientes sensibles al látex

Tabla 2. Resultados de eficacia en el estudio ALD403-CLIN-006 (PROMISE-1) en profilaxis de migraña episódica

Variable de eficacia	Placebo (n=222)	Eptinezumab 30 mg/12 semanas (n=223)*	Eptinezumab 100 mg/12 semanas (n=221)	Eptinezumab 300 mg/12 semanas (n=222)
DMM 1-12 Variación media sobre el nivel basal (IC 95%)	-3,2 (-3,60; -2,79)	-4,0 (-4,41; -3,61)	-3,9 (-4,28; -3,47)	-4,3 (-4,70; -3,90)
RAR diferencia frente a placebo (IC 95%)	-	-0,82 (-1,39; -0,25)	-0,69 (-1,25; -0,12)	-1,11 (-1,68; -0,54)
Valor de p (frente al placebo)	-	0,0046 ^a	0,0182	0,0001
Tasa de pacientes con respuesta ≥75% en las semanas 1-4	45 (20,3%)	67 (30,0%)	68 (30,8%)	70 (31,5%)
RAR diferencia frente a placebo (IC 95%)	-	9,8% (1,8%; 17,8%)	10,5% (2,4%; 18,6%)	11,3% (3,25%; 19,3%)
Valor de p (frente al placebo)	-	0,0170 ^a	0,0112	0,0066
NNT (IC 95%)	-	10 (6; 56)	10 (5; 42)	9 (5; 31)
Tasa de pacientes con respuesta ≥75% en las semanas 1-12	36 (16,2%)	55 (24,7%)	49 (22,2%)	66 (29,7%)
RAR diferencia frente a placebo (IC 95%)	-	8,4% (1,0%; 15,9%)	6,0% (-1,45; 13,3%)	13,5% (5,8%; 21,2%)
Valor de p (frente al placebo)	-	0,0272 ^a	0,112 (No significativo)	0,0007
NNT (IC 95%)	-	12 (6 a 100)	No procede	7 (5 a 17)
Tasa de pacientes con respuesta ≥ 50% en las semanas 1-12	83 (37,4%)	112 (50,2%)	110 (49,8%)	125 (56,3%)
RAR diferencia frente a placebo (IC 95%)	-	12,8% (3,7%; 22,0%)	12,4% (3,2%; 21,5%)	18,9% (9,8%; 28,0%)
Valor de p (frente al placebo)	-	0,0064 ^a	0,0085 ^a	0,0001
NNT (IC 95%)	-	8 (5; 27)	8 (5; 31)	5 (4; 10)
% pacientes con migraña el día tras la administración	22,5%	17,3%	14,8%	13,9%
RAR diferencia frente a placebo	-	5,2%	7,7%	8,6%
Valor de p (frente al placebo)	-	0,1539 No significativo	0,0312 ^a 7 (5; 12)	0,0159 ^a 12 (6; 71)

DMM = días con migraña al mes; IC= intervalo de confianza; RAR= reducción absoluta de riesgo;
^a Valor de p no ajustado; no estadísticamente significativo por la jerarquía de análisis
*La dosis de 30 mg no ha sido autorizada por la EMA.

Tabla 3. Resultados de eficacia en el estudio ALD403-CLIN-011 (PROMISE-2) en profilaxis de migraña crónica

Variable de eficacia	Placebo (n=366)	Eptinezumab 100 mg/12 semanas (n=356)	Eptinezumab 300 mg/12 semanas (n=350)
DMM1-12 Variación media sobre el nivel basal	-5,6	-7,7	-8,2
RAR diferencia frente a placebo (IC 95%)	-	-2,03 (-2,88; -1,18)	-2,60 (-3,45; -1,74)
Valor de p (frente al placebo)	-	<0,0001	<0,0001
Pacientes con reducción de ≥75% DDM semanas 1-4	57 (15,6%)	110 (30,9%)	129 (36,9%)
RAR diferencia frente a placebo (IC 95%)	-	15,3% (9,3%; 21,4%)	21,3% (15,0%; 27,6%)
Valor de p (frente al placebo)	-	<0,0001	<0,0001
NNT (IC 95%)	-	7 (5; 11)	5 (4; 7)
Pacientes con reducción de ≥75% DDM semanas 1-12	55 (15,0%)	95 (26,7%)	116 (33,1%)
RAR diferencia frente a placebo (IC 95%)	-	11,7% (5,8%; 17,5%)	18,1% (12,0%; 24,3%)
Valor de p (frente al placebo)	-	0,0001	<0,0001
NNT (IC 95%)	-	9 (6; 17)	6 (4; 8)
Pacientes con reducción de ≥50% DDM semanas 1-12	144 (39,3%)	205 (57,6%)	215 (61,4%)
RAR diferencia frente a placebo (IC 95%)	-	18,2% (11,1%; 25,4%)	22,1% (14,9%; 29,2%)
Valor de p (frente al placebo)	-	<0,0001	<0,0001
NNT (IC 95%)	-	5 (4; 9)	5 (3; 7)
% pacientes con migraña el día tras la administración	42,3%	28,6%	27,8%
RAR diferencia frente a placebo	-	13,7%	14,5%
Valor de p (frente al placebo)	-	<0,0001	<0,0001
NNT (IC 95%)	-	7 (5; 15)	7 (5; 13)
Reducción en el porcentaje diario medio de pacientes con migraña en semana 4 respecto del basal	-18,8%	-27,1%	-29,8%
RAR diferencia frente a placebo (IC 95%)	-	-8,26% (-11,48%; -5,05%)	-11,0% (-14,22%; -7,77%)
Valor de p (frente al placebo)	-	p<0,0001	p<0,001

DMM = días con migraña al mes; IC= intervalo de confianza; RAR= reducción absoluta de riesgo