

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña

IPT, 63/2019. V1

Fecha de publicación: 15 de noviembre de 2019¹

La migraña es una cefalea primaria caracterizada por episodios incapacitantes 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, empeorando con la actividad física; suele acompañarse de náuseas, fonofobia y fotofobia. En un 30% de los pacientes la cefalea es precedida por síntomas neurológicos focales transitorios (generalmente visuales o sensoriales) que suelen preceder o acompañar a la cefalea y se denominan aura (1). El diagnóstico de la migraña es clínico. Se manifiesta en forma de crisis o ataques, y entre éstos el paciente se encuentra asintomático. La frecuencia de los episodios es variable, pudiendo oscilar entre uno al año y varios por semana. En función de esta frecuencia 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).

Es un trastorno frecuente, con mayor prevalencia en mujeres (2-3 veces más frecuente que en hombres) que afecta al 11-13% de la población adulta occidental (3) y disminuye a partir de los 50 años de edad. 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 1 año (4), y más del 50% de los pacientes con diagnóstico de migraña crónica remitirán espontáneamente a migraña episódica en el transcurso de 3 años (5). El abuso de fármacos, la elevada frecuencia de crisis, la predisposición genética, la alteración de neuroreceptores nociceptivos, factores psicopatológicos y mecanismos de sensibilización central y periférica se han identificado entre los mecanismos de cronificación, que puede suceder en meses o años (6).

Con respecto al impacto que tiene tanto a nivel personal como en términos socioeconómicos, la migraña es la sexta enfermedad más prevalente de todas las causas de enfermedad de acuerdo al Estudio de la Carga Global de las Enfermedades 2016, y en términos de años de vida vividos con discapacidad ocupa el segundo lugar, suponiendo una especial carga para las mujeres jóvenes y adultas. (7). A pesar de ser una enfermedad con síntomas transitorios, representa un importante problema de salud. En primer lugar por su alta prevalencia, y por otro, por la limitación para la realización de las actividades habituales durante las crisis tanto en pérdida de días de trabajo y asistencia a la escuela, como en la reducción de la productividad en las funciones laborales y pérdida de tiempo en actividades no laborales (8,9). El abordaje terapéutico se fundamenta en el tratamiento sintomático de las crisis de migraña y en el tratamiento preventivo.

El objetivo del tratamiento sintomático es recuperar el estado funcional del paciente y se puede dividir en inespecífico (analgésicos y AINE), específico (triptanes y, menos utilizados, ergóticos) y coadyuvante (antieméticos y procinéticos) (10). Deben considerarse además la identificación y manejo de los factores de riesgo que pueden predisponer al desarrollo de una migraña crónica y plantear la deshabitación de analgésicos cuando existe abuso (6).

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 (10). Asimismo estaría indicado cuando existe riesgo de abuso de fármacos o éste ya está presente (11).

El tratamiento preventivo es similar para la migraña episódica y crónica. En las guías actuales (12) se recomienda como profilaxis en primera línea el tratamiento con betabloqueantes (propranolol, metoprolol), antiepilépticos (topiramato o ácido valproico), calcioantagonistas (flunarizina) o antidepresivos (amitriptilina). La selección de la opción idónea se hará en función de las características del paciente.

En los pacientes con migraña crónica, en caso de falta de respuesta al tratamiento con betabloqueante y topiramato u otro neuromodulador, si no se toleran dichos fármacos o están contraindicados se recomienda el tratamiento con toxina botulínica A (10,13).

Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico disponible para la profilaxis de la migraña dos anticuerpos monoclonales (erenumab y galcanezumab) que pertenecen a una nueva familia de medicamentos antimigrañosos dirigidos frente al receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP por sus siglas en inglés) o su ligando.

GALCANEZUMAB (EMGALITY®)

Galcanezumab (Emgality®) ha sido autorizado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes.

La dosis recomendada es de 120 mg de galcanezumab inyectado (vía subcutánea) una vez al mes, tras una dosis de carga inicial de 240 mg.

Se debe evaluar el beneficio terapéutico en un plazo de 3 meses y posteriormente se recomienda evaluar regularmente la necesidad de continuar con el tratamiento (13).

Farmacología

Galcanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4) que se une al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). El receptor del CGRP está localizado en lugares que son relevantes en la fisiopatología de la migraña, tales como el ganglio del trigémino. El CGRP es un neuropéptido que además de modular señales nociceptivas es un vasodilatador que se asocia a la migraña.

El galcanezumab se une al CGRP e inhibe su función. La inhibición de los efectos del CGRP podría teóricamente atenuar la vasodilatación compensatoria en situaciones de isquemia (13).

La exposición a galcanezumab aumenta de forma proporcional con la dosis.

Eficacia (14)

El desarrollo clínico de galcanezumab para la profilaxis de migraña incluyó 3 ensayos clínicos fase III, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, en los que se evaluaron dos

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de octubre de 2019.

pautas de galcanezumab (una dosis de carga de 240 mg seguida de 120 mg/4 semanas o 240 mg/4 semanas), administradas por vía subcutánea. En los ensayos se permitió utilizar medicación para el tratamiento sintomático de la migraña. Uno de los estudios se realizó en pacientes con migraña crónica (estudio CGAI; REGAIN), y los dos restantes en pacientes con migraña episódica (estudio CGAG; EVOLVE-1 y estudio CGAH; EVOLVE-2). Un estudio abierto de un año de duración evaluó la seguridad y eficacia a largo plazo (estudio CGAJ) en pacientes tanto con migraña episódica como crónica.

Se excluyó de los ensayos clínicos a pacientes con acontecimientos cardiovasculares agudos recientes (incluido infarto de miocardio, angina inestable, revascularización coronaria, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda) y/o aquellos que se consideró que tenían riesgo cardiovascular grave. También se excluyó a los pacientes < 18 años o > 65 años de edad.

Resultados de eficacia en la profilaxis de la migraña crónica: Estudio CGAI (REGAIN) (14, 15)

Se trata de un estudio fase III, en 1117 pacientes con migraña crónica (definida como la presencia de ≥ 15 días de cefalea al mes con ≥ 8 días de migraña al mes). Se administró galcanezumab 120 mg (n = 278), galcanezumab 240 mg (n = 277), o placebo (n = 558) cada 4 semanas durante 12 semanas (fase de doble ciego). Los pacientes tratados con la dosis de 120 mg recibieron una dosis de carga de 240 mg. El estudio se continuó con una extensión abierta de 9 meses. Los pacientes fueron estratificados por país (Norteamérica 576%), uso concomitante de medicación profiláctica (presente en el 14,5%) y por uso excesivo de medicación (presente en el 64%) a nivel basal. De los 1117 pacientes aleatorizados, 85% eran mujeres, 79,1% de raza blanca, y la edad media fue 41 años. El 53% tenían migraña con aura. Los pacientes tenían una historia de migraña (media) de 21 años. Presentaban una media mensual de 19,4 días de migraña, de carácter moderado-grave (2,16, de una escala donde 1 es leve, 2 moderado y 3 grave) y 21,3 días de cefalea. La mayoría habían recibido medicación profiláctica (77,8%), alrededor del 50% había fallado al menos a un tratamiento por falta de eficacia y el 29,5% a dos o más. El 10% estaban en tratamiento concomitante con topiramato y el 4,5% con propranolol. Ningún paciente había fallado a más de tres regímenes profilácticos (era criterio de exclusión).

De media, los pacientes tenían 14,81 y 15,51 días de migraña al mes (en los grupos de galcanezumab y placebo, respectivamente), que requerían tratamiento sintomático.

En general los grupos estaban equilibrados en las características basales. La mayoría de los pacientes (91,04% de los pacientes en placebo y 95,32% de los tratados con galcanezumab) completaron la fase doble ciego.

Los resultados de eficacia de este estudio se presentan en la tabla 1.

La variable principal fue el cambio respecto a la medida basal de los días de migraña al mes (*Migraine Headache Days*, MHD) durante la fase doble ciego de 3 meses. A las 12 semanas de tratamiento doble ciego, la reducción de MHD con respecto a la medida basal en los pacientes con galcanezumab 120 mg fue de -4,83 [SD 0,44], para la dosis de 240 mg -4,62 [SD 0,43], y para placebo -2,74 [SD 0,36]. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para galcanezumab respecto a placebo, tanto para la dosis de 120 mg (-2,09, IC95% -2,92, -1,26, $p < 0,001$), como para la dosis de 240 mg (-1,88, IC95% -2,71, -1,05, $p < 0,001$).

En los pacientes que recibieron tratamiento profiláctico concomitante con topiramato o propranolol (14,6% del total de pacientes incluidos) la reducción de días totales de migraña al mes fue de 1 día.

Las variables secundarias durante el período de 12 semanas doble ciego fueron:

-Pacientes con reducción de al menos 50% de los días de migraña al mes con respecto al valor basal: galcanezumab 120 mg 27,6%; galcanezumab 240 mg 27,5% y placebo 15,4%. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para ambos grupos activos ($p < 0,001$).

-Pacientes con reducción de al menos el 75% y 100% de los MHD. En los pacientes con reducción del 100% de los MHD no hubo diferencias significativas respecto a placebo. La dosis de 240 mg/mes fue estadísticamente significativa en comparación con placebo tras el ajuste por comparaciones múltiples en la reducción del 100% de los MHD.

-Reducción de MHD que requieren tratamiento sintomático: la diferencia respecto a placebo fue de -2,51 para galcanezumab 120 mg y de -2,01 para galcanezumab 240 mg, estadísticamente significativo para la dosis de 240 mg, tras el ajuste por multiplicidad.

Intensidad del dolor:

-Cambio con respecto al valor basal en el nº de días al mes con cefalea: galcanezumab 120 mg -4,84 (0,43); galcanezumab 240 mg -4,61 (0,43) y placebo -3,01 (0,35). Las diferencias fueron estadísticamente significativas para ambos grupos activos ($p < 0,001$).

- Cambio con respecto al valor basal en el número de días con cefalea moderada a grave al mes: galcanezumab 120 mg -4,90 (0,40); galcanezumab 240 mg -4,64 (0,39) y placebo -2,92 (0,33). Las diferencias fueron estadísticamente significativas para ambos grupos activos ($p < 0,001$).

-Cambio con respecto al valor basal en la gravedad media de los días en los que persistía la migraña: galcanezumab 120 mg -0,19 (0,02); galcanezumab 240 mg -0,19 (0,02); y placebo -0,12 (0,02);) Las diferencias fueron estadísticamente significativas para ambos grupos activos ($p < 0,001$).

- Valoración de gravedad del paciente (*Patient Global Impression Severity Rating*, PGI-S): las diferencias con respecto a placebo fueron para galcanezumab 120 mg de -0,14 y para galcanezumab 240 mg -0,28, estadísticamente significativo ($p < 0,025$) únicamente para la dosis de 240 mg.

También se evaluaron resultados comunicados por los pacientes (tabla 1):

-Cambio en la puntuación de restricción de actividades del cuestionario MSQ (*Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*), que mide la funcionalidad.

-Cambio en la puntuación del cuestionario MIDAS, de evaluación de la discapacidad por migraña (*Migraine Disability Assessment*).

En pacientes que fallaron a uno o más tratamientos preventivos por razones de eficacia, la diferencia entre tratamientos en la reducción de la media de los MHD mensuales observada entre galcanezumab 120 mg y placebo fue -3,54 días ($p < 0,001$) y entre galcanezumab 240 mg y placebo -1,37 días ($p < 0,05$). En pacientes que fallaron a dos o más tratamientos preventivos, la diferencia entre tratamientos fue -4,48 días ($p < 0,001$) entre 120 mg y placebo, y -1,86 días ($p < 0,01$) entre 240 mg y placebo.

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio REGAIN

	REGAIN –Migraña Crónica		
	Emgality		Placebo
	120mg N=273	240mg N=274	
Resultados de Eficacia^a			
MHD			
Estado Basal	19,36	19,17	19,55
Cambio Medio	-4,83	-4,62	-2,74
Diferencia entre Tratamientos	-2,09	-1,88	
IC _{95%}	(-2,92; 1,26)	(-2,71; -1,05)	
Valor de P	<0,001 ^c	<0,001 ^c	
Respondedores con reducción ≥50% MHD			
Porcentaje, %	27,6	27,5	15,4
Valor de P	<0,001 ^c	<0,001 ^c	
Respondedores con reducción ≥75% MHD			
Porcentaje, %	7,0	8,8	4,5
Valor de P	0,031 ^d	<0,001 ^c	
Respondedores con reducción 100%			
Porcentaje, %	0,7	1,3	0,5
Valor de P	>0,05 ^d	>0,05 ^d	
MHD con uso de tratamiento sintomático			
Estado Basal	15,12	14,49	15,51
Cambio Medio	-4,74	-4,25	-2,23
Diferencia entre Tratamientos	-2,51	-2,01	
IC _{95%}	(-3,27; 1,76)	(-2,77; -1,26)	
Valor de P	<0,001 ^d	<0,001 ^c	
Resultados Comunicados por los Pacientes^b			
Dominio de Restricción de Actividades del cuestionario MSQ			
N	252	253	494
Estado Basal	39,29	38,93	38,37
Cambio Medio	21,81	23,05	16,76
Diferencia entre Tratamientos	5,06	6,29	
IC _{95%}	(2,12; 7,99)	(3,03; 9,55)	
Valor de P	<0,001 ^d	<0,001 ^c	
Tasa de Respondedor basada en el Dominio de Restricción de Actividades del MSQ			
N	252	253	494
Porcentaje, %	64,3	64,8	54,1
Valor de P	0,003 ^e	0,002 ^e	
Puntuación Total MIDAS			
N	254	258	504
Estado Basal	62,46	69,17	68,66
Cambio Medio	-20,27	-17,02	-11,53
Diferencia entre Tratamientos	-8,74	-5,49	
IC _{95%}	(-16,39; 1,08)	(-13,10; 2,12)	
Valor de P	0,025 ^e	>0,05 ^e	

N = número de pacientes; IC_{95%} = intervalo de confianza del 95%

^aLos resultados de eficacia se evaluaron a lo largo de los Meses 1-3.

^bLos resultados comunicados por los pacientes se evaluaron en el Mes 3. La tasa de respondedores basada en el dominio de restricción de actividades del MSQ se definió como aquellos con una mejora $\geq 17,14$ puntos en el Mes 3 para Migraña Crónica

^cEstadísticamente significativos tras el ajuste por comparaciones múltiples.

^dNo estadísticamente significativos tras el ajuste por comparaciones múltiples.

^eNo ajustados por comparaciones múltiples.

Eficacia en la profilaxis de la migraña episódica: Estudios CGAG (EVOLVE-1) y CGAH (EVOLVE-2) (14,16,17)

Ambos estudios son ensayos en fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con historia de migraña episódica con o sin aura con una frecuencia de 4 a 14 días de migraña al mes.

En el estudio CGAG (EVOLVE 1) se incluyeron un total de 862 pacientes, de los que finalmente 858 recibieron al menos una dosis (placebo n= 433; galcanezumab 120 mg n = 213; galcanezumab 240 mg n = 212). Los pacientes en la dosis de 120 mg recibieron una dosis de carga de 240 mg. El 84% de los pacientes aleatorizados eran mujeres, el 80% de raza blanca, y la edad media fue 40,8 años. La duración media de la migraña era de 20 años. Tenían una media de 9,1 días de migraña al mes y 5,7 ataques de migraña al mes. El 60% de los pacientes habían recibido profilaxis previa, pero no se incluyeron pacientes que hubieran fallado a 3 o más regímenes profilácticos. El 81,9% de los pacientes completaron la fase doble ciego.

La variable principal fue el cambio respecto a la medida basal de los días de migraña al mes (MHD) durante la fase doble ciego de 6 meses. A los 6 meses la reducción en días de migraña al mes con respecto a la medida basal fue de -2,81 (IC 95% -3,28 a -2,34) en el grupo placebo, frente a la reducción experimentada por los grupos activos: -4,73 (IC 95% -5,31 a -4,16) en los pacientes tratados con galcanezumab 120 mg y -4,57 (IC 95% -5,15 a -3,99) en los tratados con galcanezumab 240 mg. Las diferencias con respecto a placebo (galcanezumab 120 mg -1,92 (IC95% -2,48a -1,37) y galcanezumab 240 mg -1,76 (IC95% -2,31a -1,20)) fueron estadísticamente significativas (p<0,001) (tabla 2).

Las variables secundarias fueron:

-Pacientes con reducción de al menos 50% de los días de migraña al mes con respecto a la basal: galcanezumab 120 mg 62,3%; galcanezumab 240 mg 60,9% y placebo 38,6%. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para ambos grupos activos (p<0,001). También las diferencias fueron estadísticamente significativas cuando se compararon las tasas de respondedores $\geq 75\%$ y 100%.

-Cambio en el n° de días al mes con tratamiento sintomático antimigrañoso (utilizando las medias de los 6 meses de la fase de doble ciego): galcanezumab 120 mg -1,81 días y galcanezumab 240 mg -1,61 días con respecto a placebo. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para ambos grupos activos (p<0,001).

-En el dominio de actividades restrictivas de la escala de calidad de vida (*Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire: MSQ*) ambos brazos activos mostraron superioridad estadísticamente significativa respecto a placebo. Con respecto a la valoración de gravedad del paciente (*Patient Global Impression Severity Rating: PGI-S*) las diferencias con respecto a placebo de galcanezumab 120 mg -0,32 y galcanezumab 240 mg -0,28 fueron estadísticamente significativas (p<0,025).

En el estudio CGAH (EVOLVE-2) se incluyeron un total de 992 pacientes, de los que se aleatorizaron 922 y 915 recibieron al menos una dosis (placebo n= 461; galcanezumab 120 mg n = 231; galcanezumab 240 mg n = 223). El 85% de los pacientes aleatorizados eran mujeres, el 70% de raza blanca, y la edad media

fue 42 años. La mitad de los pacientes eran de Norteamérica y el 26% europeos. La duración media de la migraña fue de 20,5 años. Tenían una media de 9,1 días de migraña al mes y 5,6 ataques de migraña al mes. El 65,5% de los pacientes habían recibido profilaxis previa (topiramato 23%, amitriptilina 10%, propranolol 7,1%, toxina botulínica 4,9%). No se incluyeron pacientes que hubieran fallado a 3 o más regímenes profilácticos. En total, 785 (85,8%) completaron la fase doble ciego.

La variable principal fue el cambio respecto a la medida basal de MHD durante la fase doble ciego de 6 meses. La reducción con respecto al valor basal en MHD fue mayor en los pacientes tratados con galcanezumab 120 mg (-4,29 días) y galcanezumab 240 mg (-4,18 días) que con placebo (-2,28 días). La diferencia respecto a placebo fue de -2,02 (IC 95% -2,55 a -1,48) para galcanezumab 120 mg y de -1,90 (IC95% -2,44 a -1,36) para galcanezumab 240 mg, estadísticamente significativas ($p < 0,001$) para ambas dosis.

Entre las variables secundarias, la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción de al menos el 50% en los días de migraña al mes durante el último mes de estudio fue de 36% para placebo, 59,3% para galcanezumab 120 mg y 56,5% para galcanezumab 240 mg, respectivamente (OR 2,597 y 2,314, $p < 0,001$ respectivamente), siendo también significativas las tasas de respondedores con reducción del 75% y 100%.

La reducción con respecto al número de días con medicación sintomática durante el último mes fue mayor para galcanezumab 120 mg y galcanezumab 240 mg que para placebo, con una diferencia de -1,82 días y -1,78 con respecto a placebo ($p < 0,001$).

En el dominio de actividades restrictivas de la escala de calidad de vida (cuestionario MSQ) ambos brazos activos mostraron superioridad estadísticamente significativa respecto a placebo. Con respecto a la valoración de gravedad del paciente (*Patient Global Impression Severity Rating, PGI-S*) las diferencias con respecto a placebo fueron de -0,29 para galcanezumab 120 mg y de -0,23 para galcanezumab 240 mg, estadísticamente significativas ($p < 0,025$).

Los resultados de eficacia de estos estudios se presentan en la tabla 2.

Tabla 2: Resultados de eficacia de los estudios EVOLVE-1 y EVOLVE-2 (ver al final del documento)

En los datos combinados de los ensayos EVOLVE-1 y EVOLVE-2, en pacientes que fracasaron a uno o más tratamientos preventivos por razones de eficacia, la diferencia entre tratamientos en la reducción de la media de los MHD mensuales observada entre galcanezumab 120 mg y placebo fue -2,69 días ($p < 0,001$) y entre galcanezumab 240 mg y placebo, -2,78 días ($p < 0,001$). En pacientes que fracasaron a dos o más tratamientos preventivos, la diferencia entre tratamientos fue -2,64 días ($p < 0,001$) entre 120 mg y placebo, y -3,04 días ($p < 0,001$) entre 240 mg y placebo (13).

Eficacia a largo plazo

En el estudio CGAI (REGAIN) de migraña crónica se llevó a cabo una extensión abierta de 9 meses de duración de la que se disponen de datos de un total de 795 pacientes a los 6 meses, 447 pacientes a los 9 meses y 145 a los 12 meses. A partir del mes 3 (última visita del periodo doble ciego) todos los pacientes recibieron una dosis de carga de 240 mg y a partir de ahí 120 mg siguiendo un esquema flexible a discreción del investigador de forma que 75,8% recibieron 240 mg.

Al mes 9 (3 meses de período doble ciego y 6 meses de extensión abierta) la reducción de MHD con respecto a la determinación basal fue de -7,88 (SD 0,52) en el grupo inicialmente asignado a placebo; -8,65 (0,70) en el grupo de galcanezumab 120mg (diferencia respecto a placebo -0,77, IC95% -2,32 a 0,78); y -

8,10 (0,69) en los que recibieron desde el inicio del estudio galcanezumab 240 mg (diferencia respecto a placebo -0,22, IC95% -1,76 a 1,32). Los pacientes respondedores (reducción al 50% de los días de migraña) fue de 53,9% de los pacientes que habían recibido previamente placebo, 56,5% de los que habían recibido previamente galcanezumab 120 mg y 54,1% de los que habían recibido previamente 240 mg.

Asimismo, la eficacia se mantuvo durante 1 año en un estudio abierto (estudio CGAJ), diseñado para determinar la seguridad de galcanezumab y en el que la eficacia era un resultado secundario, en el que los pacientes tanto con migraña episódica como crónica (con un estado basal promedio de 10,6 días con migraña mensuales) recibieron galcanezumab 120 mg/mes (con una dosis inicial de carga de 240 mg en el primer mes) o galcanezumab 240 mg/mes. El 77,8% de los pacientes completaron el periodo de tratamiento. La reducción media global desde el estado basal en el número de días con migraña mensuales, calculada durante el periodo de tratamiento fue 5,6 días para el grupo con la dosis de 120 mg y de 6,5 días para el grupo con la dosis de 240 mg. Más del 72% de los pacientes que completaron el estudio notificaron una reducción del 50% en días con migraña en el mes 12 (13).

Seguridad (14)

Los datos principales de seguridad de galcanezumab en pacientes con migraña proceden de un total de 3156 pacientes tratados con al menos una dosis de galcanezumab, de los que 1920 han recibido el medicamento a las dosis propuestas al menos 6 meses. Un total de 526 pacientes estuvieron expuestos durante más de 1 año.

En los estudios doble ciego (incluyendo el período de 6 meses de los estudios EVOLVE-1 (CGAG) y EVOLVE-2 (CGAH) y de 3 meses del estudio REGAIN (CGAI) el 62,5% de los pacientes tratados con la dosis de 120 mg y el 64,7% de los tratados con 240 mg presentaron acontecimientos adversos comparados con el 57% de los tratados con placebo.

Los efectos adversos más frecuentes fueron reacciones en el lugar de la inyección (galcanezumab 240 mg 22,8%, galcanezumab 120 mg 18,2%, placebo 12,8%), estreñimiento (galcanezumab 240 mg 1,51%, galcanezumab 120 mg 0,99%, placebo 0,55%), vértigo (galcanezumab 240 mg 1,2%, galcanezumab 120 mg 0,7% vs placebo 0,2%) y reacciones de hipersensibilidad (galcanezumab 4,8% vs placebo 3,3%).

Las reacciones en el lugar de inyección (dolor, reacción local, eritema, prurito) aparecieron el día de la administración, y tendieron a resolverse en el mismo día. El dolor en el sitio de la inyección se produjo en 9,51%, 10,07% y 11,64% en el grupo placebo, galcanezumab 120 mg y galcanezumab 240 mg, respectivamente. En general fueron de intensidad leve a moderada (un 9,6% de las reacciones de dolor fueron graves en el grupo de galcanezumab y un 13% en el de placebo), estando relacionadas con la dosis recibida. Ocurrieron con más frecuencia con la pluma autoinyectora que con la jeringa precargada (12,5% vs 2,5%).

Los casos de reacciones de hipersensibilidad más frecuentes fueron los relacionados con el lugar de inyección. Las reacciones de eritema y prurito locales se atribuyeron a este mecanismo. Se notificaron dos casos de urticaria grave entre los pacientes tratados con galcanezumab (ambos una urticaria no inmediata). Los casos de reacciones anafilácticas fueron más frecuentes entre los pacientes con anticuerpos anti-galcanezumab, aunque no se determinó una asociación temporal clara.

El estreñimiento fue de intensidad moderada sin que tuviera una relación clara con el momento de la inyección. Fue persistente en algunos casos.

Existe un riesgo teórico de que la acción inhibitoria sobre la vasodilatación pueda empeorar los acontecimientos isquémicos

(ictus, accidente isquémico-transitorio, infarto de miocardio). Adicionalmente, los pacientes con migraña tienen un riesgo cardiovascular elevado

En los ensayos clínicos se comunicaron acontecimientos adversos cardiovasculares, (incluidos episodios de infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio) así como un acontecimiento grave de fibrilación auricular que ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular o causa alternativa que lo justificara, por lo que no se puede excluir la relación causal con galcanezumab.

La revisión de los parámetros electrocardiográficos en los estudios controlados con placebo (de 12 y 24 semanas de duración) mostró una incidencia baja y similar entre placebo y los brazos activos pero cuando se analizaron todos los pacientes expuestos a galcanezumab se observó una tendencia a presentar una mayor frecuencia de prolongación del intervalo QT (corrección de Fridericia) con dosis crecientes de galcanezumab (incremento de 30 msegundos en QTcF: 120 mg 1,17%, 240 mg: 2,26%). Se observaron hallazgos similares cuando se analizaron los casos con QTcF >450 ms (120 mg: 2,93%, 240 mg: 3,22%). Sin embargo, cuando se analizó la relación entre la concentración alcanzada con galcanezumab y el efecto sobre QTcF (por modelización) se concluyó que galcanezumab a las dosis administradas en la fase 3 no producía prolongación del intervalo QTcF.

Con respecto al potencial incremento de la tensión arterial, no se observaron diferencias relevantes entre galcanezumab y placebo en los ensayos controlados con placebo. Los análisis adicionales en los que se han incluido todos los pacientes expuestos a galcanezumab han sugerido un efecto hipertensor asociado con la dosis, sin embargo debido al seguimiento limitado, número reducido de algunos grupos e inconsistencias entre los distintos análisis no se puede considerar concluyente.

Teniendo en cuenta que los pacientes con factores de riesgo cardiovascular se excluyeron de los estudios, la generalización de estos resultados de seguridad no pueden hacerse extensivos a la población con enfermedad cardiovascular. Por otro lado, las consecuencias de la inhibición crónica del CGRP son desconocidas. El número limitado de pacientes expuestos a galcanezumab hasta 12 meses, el hecho de que no se ha administrado durante un tiempo más prolongado, junto con el número reducido de pacientes que hayan recibido un número elevado de dosis no permite hacer una evaluación completa sobre el potencial riesgo asociado a la exposición a largo plazo. Por ello en la ficha técnica se ha incluido como advertencia la falta de datos de seguridad de los pacientes con enfermedades cardiovasculares graves

Por otro lado, y en relación con el riesgo cardiovascular, los datos disponibles señalan un mayor riesgo de acontecimientos adversos en los hombres tratados con galcanezumab (comparado con placebo 4,85/ 2,45= 1,98) con respecto a las mujeres (4,68/ 5,60= 0,83).

Se comunicó una trombosis arterial complicada grave en una mujer de 41 años diabética, con múltiples factores de riesgo cardíacos y tromboembólicos, de aparición a los 43 días de la última dosis de galcanezumab. Se consideró no relacionado. Otros 3 pacientes (uno en el ensayo a largo plazo) comunicaron acontecimientos relacionados con la enfermedad vascular periférica (fenómeno de Raynaud, frialdad periférica, claudicación intermitente)

Se comunicaron 2 casos de pancreatitis en los grupos de galcanezumab (frente a ninguno en placebo). El diagnóstico de uno de ellos era incierto y el otro caso se asoció con cálculos biliares. Se comunicó un caso de colelitiasis en un paciente tratado con galcanezumab 120 mg. El CGRP se ha establecido como regulador del flujo biliar y podría estar involucrado en la regulación del

esfínter de Oddi, por lo que no se puede excluir que su inhibición pueda tener un papel en la patogénesis de pancreatitis y trastornos de la vía biliar.

Con respecto a los riesgos potenciales de disfunción del tracto urinario se han comunicado casos aislados de cólico renal, nefrolitiasis, disfunción vesical, pielonefritis aguda. No se consideraron relacionados con el tratamiento.

Las neoplasias (benignas, malignas e inespecíficas, como quistes o pólipos) fueron más frecuentes entre los pacientes expuestos a galcanezumab con independencia de la dosis recibida (0,71% y 0,68%) comparada con placebo (0,28%). En su mayoría se trataron de casos aislados.

No se comunicó ninguna muerte en los estudios de migraña.

Se detectaron una serie de acontecimientos adversos relevantes en mayor frecuencia en el grupo de galcanezumab con respecto a placebo (aumento de peso (6,4%), úlcera gástrica (0,21%), neumonía (0,6%), aumento de las transaminasas, pérdida de audición (0,15%)) en los que debido al número limitado de pacientes en los que se observaron no pudo establecerse claramente una relación causal con galcanezumab y será objeto de seguimiento postcomercialización.

Con respecto a la inmunogenicidad y reacciones de hipersensibilidad, en los ensayos de fase III la incidencia de anticuerpos osciló entre 7,6-8,4%, siendo neutralizantes de 4,7-5,5%. La incidencia de hipersensibilidad y anafilaxia fue mayor en los sujetos con anticuerpos positivos que en los negativos aunque no se pudo demostrar una clara relación temporal, por lo que no puede concluirse sobre el impacto de dichos anticuerpos sobre la eficacia o la seguridad de galcanezumab.

En el estudio REGAIN (CGAI), el único en migraña crónica controlado con placebo, se permitió el uso concomitante con topiramato (10,1% de los pacientes) o propranolol (4,5%) sin que se detectaran diferencias relevantes en el perfil de seguridad. Por el contrario, con respecto al uso concomitante de triptanes hubo un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares (1,25) en los pacientes que los recibieron con respecto a los que no (0,68), aunque la interacción entre subgrupos no fue estadísticamente significativa. Asimismo, el riesgo de incremento potencialmente significativo de TA diastólica aumentó entre los pacientes con uso concomitante (2,49) comparado con los que no los administraron a la vez (0,37), siendo en este caso la interacción estadísticamente significativa.

No se detectaron diferencias en los pacientes incluidos en el desarrollo clínico que presentaban insuficiencia renal leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con deterioro de la función hepática.

Las mujeres embarazadas o en período de lactancia se excluyeron de los ensayos, y por tanto los datos en esta población son muy limitados. De los 16 casos de embarazo comunicados, 6 finalizaron con normalidad, 2 están aún pendientes, una paciente experimentó pre-eclampsia-(con parto prematuro), hubo dos abortos espontáneos y una finalización voluntaria o electiva. Cuatro pacientes se perdieron en el seguimiento.

En el desarrollo clínico existen datos limitados o ausentes en pacientes migrañosos con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular reciente (infarto de miocardio, ictus, ataque isquémico transitorio, angina inestable), ancianos, población pediátrica (niños y adolescentes), mujeres embarazadas o en período de lactancia, pacientes con insuficiencia renal grave y aquéllos con insuficiencia hepática grave.

Se llevará a cabo un estudio observacional postcomercialización para evaluar el uso de galcanezumab en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (actuales o recientes) y la incidencia de eventos cardiovasculares graves en todos los pacientes tratados con

galcanezumab así como la incidencia de neoplasias y episodios graves de hipersensibilidad en la práctica clínica.

DISCUSIÓN

En los pacientes con migraña, el objetivo fundamental del tratamiento preventivo es reducir la frecuencia, intensidad y duración de las crisis de migraña, de forma que se mejore la calidad de vida, reduciendo el impacto de la migraña en la funcionalidad del paciente (10). Se considera una profilaxis eficaz si a los tres meses se ha alcanzado una reducción al menos del 50% de los ataques mensuales (10,18).

Galcanezumab ha sido estudiado en dos estudios fase III para migraña episódica (EVOLVE-1 y EVOLVE-2) y un estudio fase III para migraña crónica (REGAIN), demostrando eficacia en reducir la frecuencia de la migraña frente a placebo, 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 (en el caso de migraña episódica) y la duración de las crisis de migraña.

Galcanezumab pertenece a una nueva familia de medicamentos antimigrañosos, en este caso dirigido frente al receptor del CRGP.

Migraña crónica

Su eficacia se ha estudiado en una población con una medida de 19 días de migraña al mes, que en su mayoría (77,8%) habían recibido tratamiento preventivo previo. El 50% de toda la población había fallado al menos a 1 tratamiento y el 29,5% al menos a 2. Un 64% de los pacientes comunicó cefalea por uso excesivo de medicación.

Galcanezumab a la dosis de 120 mg y 240 mg demostró superioridad frente a placebo en la reducción del número mensual de días de migraña a las 12 semanas de tratamiento, presentando la dosis de 120 mg 2,09 días menos que placebo ($p < 0,001$), y la de 240 mg 1,88 días ($p < 0,001$), reducción modesta aunque similar a la obtenida para otros tratamientos recomendados. Asimismo, el 27,6% de los pacientes tratados con galcanezumab 120 mg y el 27,5% de los tratados con galcanezumab 240 mg consiguieron de manera estadísticamente significativa reducir al menos a la mitad el número de días con migraña al mes, frente al 15,4% de los pacientes en el grupo placebo. Con estos datos el NNT obtenido fue de 8,2 (IC 95% 5,4-16,0) para la dosis de 120 mg y de 8,27 (IC 95% 5,5-16,0) para la de 240 mg. Sería necesario tratar a 8 pacientes con galcanezumab para lograr una reducción adicional del 50% en uno. Por tanto, de nuevo se confirma que la magnitud del efecto parece limitada.

El efecto sobre la intensidad del dolor mostró diferencias estadísticamente significativas aunque la relevancia de la magnitud respecto a placebo es cuestionable.

Asimismo, se desconoce si los ataques en sí respondieron mejor al tratamiento, aunque hubo menor consumo de medicación antimigrañosa durante el período doble ciego (-2,51 días menos en el grupo de 120 mg y 2,01 días menos en el grupo de 240 mg que en el grupo placebo).

En los pacientes que recibían tratamiento concomitante (topiramato, propranolol), que resultó ser el 14,6% de la población incluida, el beneficio frente a placebo fue de un día de reducción en el número total de días de migraña al mes, sin ser la interacción entre subgrupos (pacientes con o sin tratamiento concomitante) significativa.

En la percepción de la gravedad del paciente, a los tres meses la reducción experimentada por los pacientes tratados con galcanezumab fue mayor que la del placebo. Sin embargo la relevancia clínica de las diferencias es cuestionable, algo que se confirmó al estimar la tasa de respondedores en un *análisis post hoc* (23,8% y 25,1% para los grupos de galcanezumab comparado con 19,5% de los tratados con placebo).

Con respecto a los parámetros de calidad de vida estudiados (dominio de restricción de actividades del cuestionario MSQ), las diferencias con respecto a placebo medidas a los tres meses de tratamiento son superiores a los 3,2 puntos definidos como diferencia clínicamente relevante (19).

Migraña episódica

Su eficacia se estudió en una población que presentaba una media de 9 días de migraña al mes (entre 4 y 14 días), de los que más de la mitad eran pacientes previamente tratados.

Galcanezumab demostró superioridad frente a placebo en la reducción del número mensual de días de migraña a las 24 semanas de tratamiento, presentando la dosis de 120 mg 1,92 y 2,02 días menos que placebo ($p < 0,001$), y la de 240 mg 1,76-1,90 días menos ($p < 0,001$), respectivamente para los estudios EVOLVE-1 y EVOLVE-2. La magnitud del efecto en esta variable también parece limitada. Señalar que en el estudio CGAG (EVOLVE 1) las diferencias con el placebo en los cambios en los MHD moderadas a graves mensuales fueron: 1,35 y 1,36 para las dosis de galcanezumab de 120 mg y 240 mg. No hubo diferencias estadísticamente significativas con placebo en cuanto a cambios en la gravedad de los días con migraña restantes.

Asimismo, el 59,3%-62,3% de los pacientes tratados con galcanezumab 120 mg y el 56,5%-60,9% de los tratados con galcanezumab 240 mg consiguieron reducir a la mitad el número de días con migraña al mes, frente al 36%-38,6% de los pacientes en el grupo placebo ($p < 0,001$). La diferencia frente a placebo ha sido de 23,7 y 22,3 en el estudio EVOLVE 1 (NNT= 4,2 y 4,4) para la dosis de 120 y 240 mg. En el estudio EVOLVE 2 estas diferencias fueron de 23,3 y 20,5 (NNT=4,2 y 4,8). Esta respuesta parece ser independiente de la frecuencia de la migraña o con haber recibido o no previamente tratamiento. El porcentaje de respondedores con una reducción de $\geq 75\%$ y del 100% en MHD también fueron estadísticamente significativos para las dos dosis de 120 mg y 240 mg en comparación con placebo, en los dos estudios EVOLVE 1 y EVOLVE 2.

También se redujeron modesta pero significativamente las necesidades de tratamiento antimigrañoso agudo (1,8-días menos en el grupo de 120 mg (en ambos estudios) y 1,6-1,8 días menos en el grupo de 240 mg que en el grupo placebo, respectivamente en EVOLVE-1 y -2).

Discusión global

Respecto al efecto objetivado, en ambos tipos de migraña los pacientes tratados con galcanezumab redujeron la cefalea 2 días más que lo hace el placebo. Para establecer la relevancia clínica del efecto la variable de tasa de respondedores resulta de interés, ya que se considera una profilaxis eficaz si a los tres meses se ha alcanzado una reducción al menos del 50% de los ataques mensuales (10,18). En esta variable se observaron diferencias de aproximadamente el 12% de respondedores entre galcanezumab y placebo en la migraña crónica y del 23% en la migraña episódica, si bien debe tenerse en cuenta que se trata de una variable secundaria.

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

Con respecto a las comparaciones indirectas no ajustadas en migraña episódica, el metaanálisis publicado por Jackson (20) en el que se comparan las diferentes opciones terapéuticas, la mejoría expresada en términos de reducción de días de cefalea al mes (IC 95%) en comparación con placebo, en un período de tratamiento similar al de galcanezumab fue de -1,37 días para topiramato 200 mg/día (IC 95% -1,82 a -0,91), -0,5 días para propranolol (IC 95% -1,15 a 0,15), -0,58 para flunarizina (IC 95% -0,98 a -0,18), -1,2 para

amitriptilina (IC 95% -1,7 a -0,82). Aunque no corresponde exactamente a la misma variable, no representa un efecto muy diferente al que se observa con galcanezumab.

En el caso de la migraña crónica, la necesidad del tratamiento viene impuesta por la frecuencia de las crisis, la presencia de cefalea más de la mitad del mes y el elevado consumo de medicación sintomática, que a su vez es un factor de cronificación. La evidencia de eficacia para otros medicamentos en migraña crónica es menor que la disponible para la migraña episódica. Como referencia, la eficacia de topiramato frente a placebo en ensayos clínicos controlados en migraña crónica, mostró respuesta, tanto en términos de reducción de días de migraña al mes (21,22) como en tasa de respuesta del 50%. En el estudio de Silberstein (21), que incluyó 306 pacientes con 17 días de migraña al mes al inicio, los pacientes tratados con topiramato o placebo durante 16 semanas los redujeron -6,4 frente a -4,7, respectivamente ($p = 0,010$), con una tasa de respondedores de 32,9% frente a 25,2% (no significativa). El estudio más pequeño de Diener (22), de 16 semanas de duración, con 59 pacientes y un número basal de 16 días de migraña al mes mostró una reducción de -3,5 días en los pacientes tratados con topiramato frente a -0,2 días en los tratados con placebo ($p < 0,05$).

En el caso de la toxina botulínica, los datos proceden fundamentalmente de los estudios PREEMPT 1 y 2 en los que pacientes (alrededor del 60% pretratados) con una media de 19 días de migraña al mes experimentaron a las 24 semanas una reducción de 1,5 días y 2,4 días más que placebo, respectivamente (23,24).

Con estos datos, y las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas, no se puede considerar la superioridad de ninguna de estas opciones (toxina botulínica o topiramato) frente a galcanezumab en la migraña crónica, aunque se obtuvo a las 24 semanas en vez de 12 semanas (25,26).

Los ensayos clínicos y revisiones sistemáticas disponibles con otros medicamentos autorizados para el tratamiento profiláctico de la migraña sugieren que la eficacia es similar a la demostrada por galcanezumab, aunque no se han realizado comparaciones directas. Debe señalarse que en la mayoría de estos casos puede existir una limitación derivada de la tolerabilidad de estos medicamentos, que impacten en la adherencia al tratamiento y la efectividad de la profilaxis. En los ensayos con propranolol, amitriptilina y topiramato se han 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 efectos adversos (25). Los datos disponibles de galcanezumab indican datos similares, con 77,8% de los pacientes finalizando el tratamiento en el estudio de 1 año de duración. Erenumab ha sido autorizado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes basado en dos estudios principales, en migraña crónica y en migraña episódica, donde se observaron reducciones de 2-3 días y de 1-2 días en el cambio en días de migraña mensuales respectivamente (variable primaria de ambos estudios) frente a placebo en pacientes que presentaban de media 18 y 8 días de migraña al mes, respectivamente. El beneficio en términos de respuesta (reducción del 50% al menos de los días de migraña mensuales, que fue una variable secundaria), se produce en uno de cada 4-6 pacientes en migraña episódica y en uno de cada 6 en migraña crónica, si se compara con placebo. Se administra mensualmente como inyecciones subcutáneas.

Con respecto a la dosis de galcanezumab, los ensayos no fueron diseñados para evidenciar diferencias entre ambas. En general la dosis baja presentó resultados similares o ligeramente superiores a la dosis alta, por lo que la recomendación actual es administrar 120 mg, con una dosis de carga de 240 mg como dosis inicial).

Con respecto al mantenimiento de la respuesta no se dispone de datos controlados con placebo más allá del tratamiento durante 6 meses en migraña episódica y de 3 meses en migraña crónica. El resultado de un estudio a largo plazo no controlado indica que el

efecto persiste más allá de un año, pero la ausencia de control y la pérdida del 22% de los pacientes en el seguimiento no permite concluir que exista un mantenimiento de la respuesta de forma robusta. Pudiera ser que la eficacia a largo plazo mostrada fuera el resultado de la selección de sujetos respondedores al tratamiento.

Desde el punto de vista de la seguridad, los efectos adversos detectados con mayor frecuencia en los pacientes tratados con galcanezumab con respecto al grupo placebo fueron reacciones en el lugar de la inyección (mayor con la pluma autoinyectora que con la jeringa precargada), estreñimiento, vértigo y reacciones de hipersensibilidad.

La mayor incertidumbre de seguridad del galcanezumab 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) aunque en los estudios controlados con placebo no hubo un desequilibrio claro en los acontecimientos adversos cardiovasculares relacionados con el tratamiento, y sobre el embarazo (por un posible riesgo de eclampsia).

Respecto a los factores de riesgo cardiovasculares, no se aprecia de forma concluyente un incremento en la presión arterial a corto plazo. Con respecto a los acontecimientos isquémicos (infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio) la incidencia fue baja y similar a la del placebo. Pudiera existir un aumento del riesgo con la dosis administrada. Los pacientes con migraña tienen en general un mayor riesgo de enfermedad cardio o cerebrovascular y aunque los estudios excluyeron los pacientes con eventos cardiovasculares o cerebrovasculares recientes se identificó una proporción de pacientes baja (<20%) con factores de riesgo cardiovascular, el número de pacientes finalmente incluido fue bajo. Asimismo, los datos de seguridad a largo plazo son limitados y constituye uno de los compromisos de la compañía para su evaluación postcomercialización.

Existe también un riesgo teórico en las embarazadas de que la inhibición de CGRP pueda desencadenar una eclampsia. Los datos del desarrollo clínico son muy limitados. Basado en este riesgo teórico y en uno más general sobre el tratamiento durante el embarazo con un anticuerpo monoclonal, la ficha técnica incluye una advertencia en el sentido de evitar su uso.

Se han detectado anticuerpos positivos frente a galcanezumab en un porcentaje pequeño de pacientes sin que pueda concluirse sobre su efecto neutralizante, aunque las reacciones de hipersensibilidad fueron mayores en los pacientes que los presentaban que aquéllos sin anticuerpos.

Con respecto a erenumab, en general, ambos fármacos presentan un perfil de seguridad caracterizado principalmente por reacciones en la zona de inyección, estreñimiento y prurito. En ambos casos no se dispone de datos a largo plazo ni de información en pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves, lo cual debe tenerse en cuenta antes de plantear el tratamiento, debido a su mecanismo de acción inhibitoria de la acción vasodilatadora del CGRP.

CONCLUSIÓN

Galcanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al péptido relacionado con el gen de la calcitonina. A esta familia pertenecen también otros fármacos que se encuentran en desarrollo, habiéndose ya autorizado erenumab para esta misma indicación.

Galcanezumab ha sido autorizado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes basado en tres estudios principales, uno en migraña crónica y dos en migraña episódica, llevados a cabo en pacientes con migraña moderada a grave, donde se observaron reducciones de 2 días en los días de migraña mensuales (variable primaria de los estudios para ambas formas) frente

a placebo en pacientes que presentaban de media 19 y 9 días de migraña crónica y episódica al mes, respectivamente. El beneficio en términos de porcentaje de respuesta (reducción del 50% al menos de los días de migraña mensuales, que fue una variable secundaria), se produce en uno de cada 4-5 pacientes en migraña episódica y en uno de cada 8 en migraña crónica (NNT), si se compara con placebo.

El perfil de seguridad se caracteriza por reacciones en el lugar de la inyección, estreñimiento, vértigo y reacciones de hipersensibilidad. En general es un fármaco bien tolerado, si bien existe incertidumbre en pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves, lo cual debe tenerse en cuenta antes de plantear el tratamiento con galcanezumab, debido a su mecanismo de acción inhibitorio de la acción vasodilatadora del CGRP. Se desconoce el perfil de seguridad a largo plazo.

Se carece de datos comparativos directos con otras alternativas en profilaxis, como topiramato, toxina botulínica, betabloqueantes, flunarizina o amitriptilina. La limitada evidencia disponible no permite considerar la superioridad de una u otra opción en profilaxis de la migraña. Ante la ausencia de comparaciones directas y de beneficio añadido respecto a las alternativas de tratamiento, el uso de galcanezumab podría considerarse en pacientes en los que no exista mejoría o que presenten intolerancia a las otras opciones de profilaxis antimigrañosa, siendo en este escenario una alternativa a erenumab.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Galcanezumab ha sido financiado en 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 galcanezumab y las alternativas deberá tener en cuenta criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
2. Riesco N, García-Cabo C, Pascual J. Migraña. *Med Clin (Barc)* 2016; 146: 35-9
3. 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; 31:463-70.
4. Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology* Nov 2008; 71: 1821-8.
5. 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.
6. Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. *Rev Neurol* 2012; 54: 629-37.
7. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016; *Lancet Neurol* 2018; 17: 954–76.
8. Reuter U. GBD 2016: still no improvement in the burden of migraine. *Lancet Neurol* 2018; 17: 929–30.
9. Fernandez-Concepción O, Canuet-Delís L. Discapacidad y calidad de vida en pacientes con migraña: factores determinantes. *Rev Neurol* 2003; 36: 1105-12.
10. Sociedad Española de Neurología. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología, 2015. Disponible en: http://cefaleas.sen.es/pdf/GUIA_NEURO_2015.pdf
11. Pozo Rosich P, Castrillo Sanz A, Fabregat Fabra MN, Gago Veiga AB, Torres Ferrús M. Esquema terapéutico en Urgencias de las cefaleas primarias y neuralgias. En: Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2016. Guía práctica diagnóstico terapéutica de la Cefalea del adulto y el niño en Urgencias. Disponible en: <http://cefaleas.sen.es/pdf/GuiaCefalea-adulto-nino.pdf>
12. National Institute for Health and Care Excellence. Management of migraine (with or without aura). <http://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches> NICE Pathway last updated: 17 April 2018
13. Ficha Técnica de Emgality (galcanezumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information_es.pdf
14. European Public Assessment Report Emgality (galcanezumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emgality-epar-public-assessment-report_en.pdf
15. Detke HC(1), Goadsby PJ(2), Wang S(2), Friedman DI(2), Selzler KJ(2), Aurora SK(2). Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018 Dec 11;91(24):e2211-e2221. doi: 10.1212/WNL.0000000000006640
16. Stauffer VL(1), Dodick DW(2), Zhang Q(1), Carter JN(1), Ailani J(3), Conley RR(1)(4). Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018 Sep 1;75(9):1080-1088. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1212.
17. Skljarevski V(1), Matharu M(2), Millen BA(1), Ossipov MH(3), Kim BK(4), Yang JY(1). Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018 Jul;38(8):1442-1454. doi: 10.1177/0333102418779543. Epub 2018 May 31.
18. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16: 968–81.
19. European Public Assessment Report Aimovig (erenumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/aimovig-h-c-4447-x-0001-epar-assessment-report_en.pdf
20. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PloS ONE* 2015;10: e0130733
21. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47:170-80.



22. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, et al; TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27:814-23.
23. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, et al on behalf of PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010. Jul; 30: 793–803.
24. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, et al, on behalf of the PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010. Jul; 30: 804–14.
25. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic Review of Migraine Prophylaxis Adherence and Persistence. *J Manag Care Pharm*. 2014;20:22-33.
26. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN Guidelines for Prevention of Episodic Migraine: A Summary and Comparison With Other Recent Clinical Practice Guidelines. *Headache* 2012;52:930-45.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Comité de Medicamentos de Sacyl

Comunidad Autónoma de Andalucía

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de Salud

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Neurología, la Asociación Española de Migraña y Cefalea, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.

Tabla 2: Resultados de eficacia de los estudios EVOLVE-1 y EVOLVE-2

	EVOLVE-1 – Migraña Episódica			EVOLVE-2 – Migraña Episódica		
	Emgality		Placebo N = 425	Emgality		Placebo N = 450
	120 mg N = 210	240 mg N = 208		120 mg N = 226	240 mg N = 220	
Resultados de Eficacia^a						
MHD						
Estado Basal	9,21	9,14	9,08	9,07	9,06	9,19
Cambio Medio	-4,73	-4,57	-2,81	-4,29	-4,18	-2,28
Diferencia entre tratamientos	-1,92	-1,76		-2,02	-1,90	
IC ₉₅ %	(-2,48; -1,37)	(-2,31; -1,20)		(-2,55; -1,48)	(-2,44; -1,36)	
Valor de P	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Respondedores con reducción ≥50% MHD						
Porcentaje, %	62,3	60,9	38,6	59,3	56,5	36,0
Valor de P	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Respondedores con reducción ≥75% MHD						
Porcentaje, %	38,8	38,5	19,3	33,5	34,3	17,8
Valor de P	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Respondedores con reducción 100%						
Porcentaje, %	15,6	14,6	6,2	11,5	13,8	5,7
Valor de P	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
MHD con Utilización de Tratamiento Sintomático						
Estado Basal	7,42	7,34	7,38	7,47	7,47	7,62
Cambio medio	-3,96	-3,76	-2,15	-3,67	-3,63	-1,85
Diferencia entre tratamientos	-1,81	-1,61		-1,82	-1,78	
IC ₉₅ %	(-2,28; -1,33)	(-2,09; -1,14)		(-2,29; -1,36)	(-2,25; -1,31)	
Valor de P	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Resultados Comunicados por los Pacientes						
Dominio de Restricción de Actividades del cuestionario MSQ^b						
N	189	184	377	213	210	396
Estado Basal	51,39	48,76	52,92	52,47	51,71	51,35
Cambio Medio	32,43	32,09	24,69	28,47	27,04	19,65
Diferencia entre tratamientos	7,74	7,40		8,82	7,39	
IC ₉₅ %	(5,20; 10,28)	(4,83; 9,97)		(6,33; 11,31)	(4,88; 9,90)	
Valor de P	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Tasa de Responder basada en el Dominio de Restricción de Actividades del MSQ^c						
N	189	184	377	213	210	396
Porcentaje, %	63,5	69,6	47,2	58,2	60,0	43,4
Valor de P	< 0,001 ^f	< 0,001 ^f		< 0,001 ^f	< 0,001 ^f	
Puntuación Total MIDAS^c						
N	177	170	345	202	194	374
Estado Basal	32,93	36,09	31,84	30,87	32,75	34,25
Cambio Medio	-21,16	-20,06	-14,87	-21,17	-20,24	-12,02
Diferencia entre tratamientos	-6,29	-5,19		-9,15	-8,22	
IC ₉₅ %	(-9,45; -3,13)	(-8,39; -1,98)		(-12,61; -5,69)	(-11,71; -4,72)	
Valor de P	< 0,001 ^f	0,002 ^f		< 0,001 ^f	< 0,001 ^f	

N = número de pacientes; IC₉₅ = intervalo de confianza del 95%

^aLos resultados de eficacia se evaluaron a lo largo de los Meses 1-6.

^bEvaluado durante los Meses 4-6.

^cDefinidos como aquellos con una mejoría promedio ≥ 25 puntos en los Meses 4 a 6 para Migraña Episódica.



^dEstadísticamente significativos tras el ajuste por comparaciones múltiples.

^eEvaluado en el Mes 6.

^fNo ajustados por comparaciones múltiples.