

Migraña: últimos avances

PUNTOS CLAVE

- En la migraña, que afecta a más del 14% de la población adulta, se distinguen dos variantes clínicas, según el número de días de migraña al mes (DMM): migraña episódica (1-14 DMM) y migraña crónica (≥ 15 DMM).
- Las **variables** para evaluar la eficacia de antimigrañosos para el tratamiento agudo son: ausencia de dolor y ausencia del síntoma más molesto (SMM), ambas a las 2 horas postadministración. En los estudios de antimigrañosos para la prevención, las variables de medida son: reducción del número de DMM y porcentaje de pacientes con reducción $\geq 50\%$ en los DMM.
- Según las actuales guías, los **triptanes** se consideran de elección para el tratamiento agudo de la migraña episódica moderada/grave. Para la prevención, los **anticuerpos monoclonales anti-CGRP** dirigidos a bloquear el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) son la actual alternativa a los fármacos orales inespecíficos y a la toxina botulínica.
- Los **gepantes**, o antagonistas de los receptores CGRP, constituyen una nueva clase terapéutica, comparten mecanismo de acción con los monoclonales anti-CGRP, pero pueden administrarse vía oral. En nuestro país están comercializados rimegepant (para tratamiento y prevención) y atogepant (sólo para prevención).
- Los **ditanes** son otro nuevo grupo terapéutico, con lasmiditán como único fármaco comercializado indicado para el tratamiento agudo de la migraña por vía oral. Comparte mecanismo de acción con los triptanes, aunque actúa sobre otro receptor diferente de la 5-hidroxitriptamina y parece exento de efectos adversos cardiovasculares graves.
- Los **anticuerpos monoclonales anti-PACAP**, de los cuales actualmente hay un fármaco en fase avanzada de investigación, son otro nuevo grupo terapéutico que actuarían bloqueando la acción del péptido activador la adenilato-ciclasa pituitaria (PACAP).



INTRODUCCIÓN

La migraña es el dolor de cabeza primario grave más frecuente, caracterizado por ataques de dolor duraderos (4 a 72 horas), acompañados de náuseas, vómitos e hipersensibilidad a la luz y al sonido y discapacidad. Puede manifestarse con o sin aura, que consiste en síntomas neurológicos transitorios, con alteraciones visuales, somatosensoriales o del habla, que preceden, acompañan y/o continúan el dolor (1-3).

Es una de las enfermedades más comunes en todo el mundo, afectando a más del 14% de la población adulta, con una distribución mayor en mujeres (proporción 2:1). En España, como ya determinó el estudio PALM, se estima que la prevalencia es del 12,6% de la población adulta (2,4). La OMS estima que es el trastorno neurológico más incapacitante y la segunda causa principal de años vividos con discapacidad en todo el mundo que, combinada con la alta prevalencia, causa una significativa carga socioeconómica. En la Unión Europea, cada año cuesta ~111 mil millones de euros, de los cuales el 93% se debe a ausencia laboral y reducción de la productividad (2).

Con anterioridad se revisaron el diagnóstico y tratamiento de los diversos tipos de migraña ([Bol Ter Andal. 2017](#)), por lo que el objetivo de este boletín es realizar una actualización con los nuevos fármacos, destinados a la prevención o al tratamiento de la migraña, que se han incorporado en los últimos años, así como aquellos que están actualmente en fase de autorización o en investigación.

SUMARIO

- Introducción.
- Fisiopatología y nuevas moléculas.
- Anticuerpos monoclonales anti-CGRP.
- Gepantes.
- Ditanes.
- Metanálisis.
- Anticuerpos monoclonales anti-PACAP.
- Bibliografía.

FISIOPATOLOGÍA Y NUEVAS MOLÉCULAS

Según el número de días de migraña al mes (DMM) se pueden distinguir diversas **variantes clínicas** (5,6):

- **Migraña episódica (ME)** 1-14 DMM
 - ME de baja frecuencia < 8 DMM
 - ME de alta frecuencia..... 8-14 DMM
- **Migraña crónica (MC)** 15 DMM

La mayoría de los pacientes padecen ME, con ataques claramente definidos y períodos libres de ataques. Sin embargo, hasta el 5% de los pacientes pueden desarrollar MC, que puede ocurrir espontáneamente o debido a otros factores: frecuencia inicial de dolor de cabeza, uso excesivo de medicamentos para la fase aguda, consumo excesivo de cafeína, alodinia, náuseas persistentes y frecuentes, obesidad, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos y coexistencia de dolor (1,3).

El tratamiento sintomático o tratamiento agudo de las crisis está indicado en todos los pacientes, y debe individualizarse. El tratamiento preventivo, según la Sociedad Española de Neurología (SEN), estaría indicado en pacientes con ≥ 3 crisis al mes, pudiendo recomendarse en pacientes con menos de 3 crisis al mes, pero que tengan episodios prolongados, de gran intensidad o que no responden al tratamiento agudo. Los objetivos del tratamiento preventivo son reducir la frecuencia (disminución del número de DMM), reducir la intensidad y la discapacidad originada por las crisis (optimizar la calidad de vida), mejorando la capacidad de respuesta al tratamiento agudo y evitando el uso excesivo de medicación con riesgo de evolución a MC (1,3,5,7,8).

También hay que tener en cuenta la **migraña refractaria (MR)** que describe a pacientes con migraña que combinan una importante discapacidad e impacto en la calidad de vida, y la ausencia de respuesta o intolerancia a varios tratamientos preventivos, pautados en monoterapia o en terapia combinada. Para considerar la ausencia de respuesta, en EE.UU. se define el fracaso de al menos 2 de 4 grupos terapéuticos cuyo tratamiento se haya mantenido durante 2 meses a dosis óptima; sin embargo, las directrices europeas sólo aplican MR a la MC, estableciendo el fracaso en al menos 3 grupos terapéuticos (incluyendo la toxina botulínica) que deberían mantenerse durante un mínimo de 3 meses (9,10).

Los **fármacos convencionales**, destinados a aliviar los síntomas principales de la migraña como el dolor (analgésicos, especialmente AINE) y las náuseas y vómitos (antieméticos), así como los medicamentos utilizados para la prevención, no fueron expresamente diseñados para combatir la migraña, sino que su acción beneficiosa sobre esta patología se conoció tras la introducción en clínica para el tratamiento de otras enfermedades, como los antihipertensivos (IECA y betabloqueantes), antiepilépticos (p. ej. topiramato y gabapentina), y antidepresivos (p. ej. amitriptilina y venlafaxina) (ver algoritmo 1) (2). La ineficacia

de estos tratamientos, especialmente en la prevención, con un modo de acción lento y mala tolerabilidad, ha conducido a una baja tasa de adherencia (7).

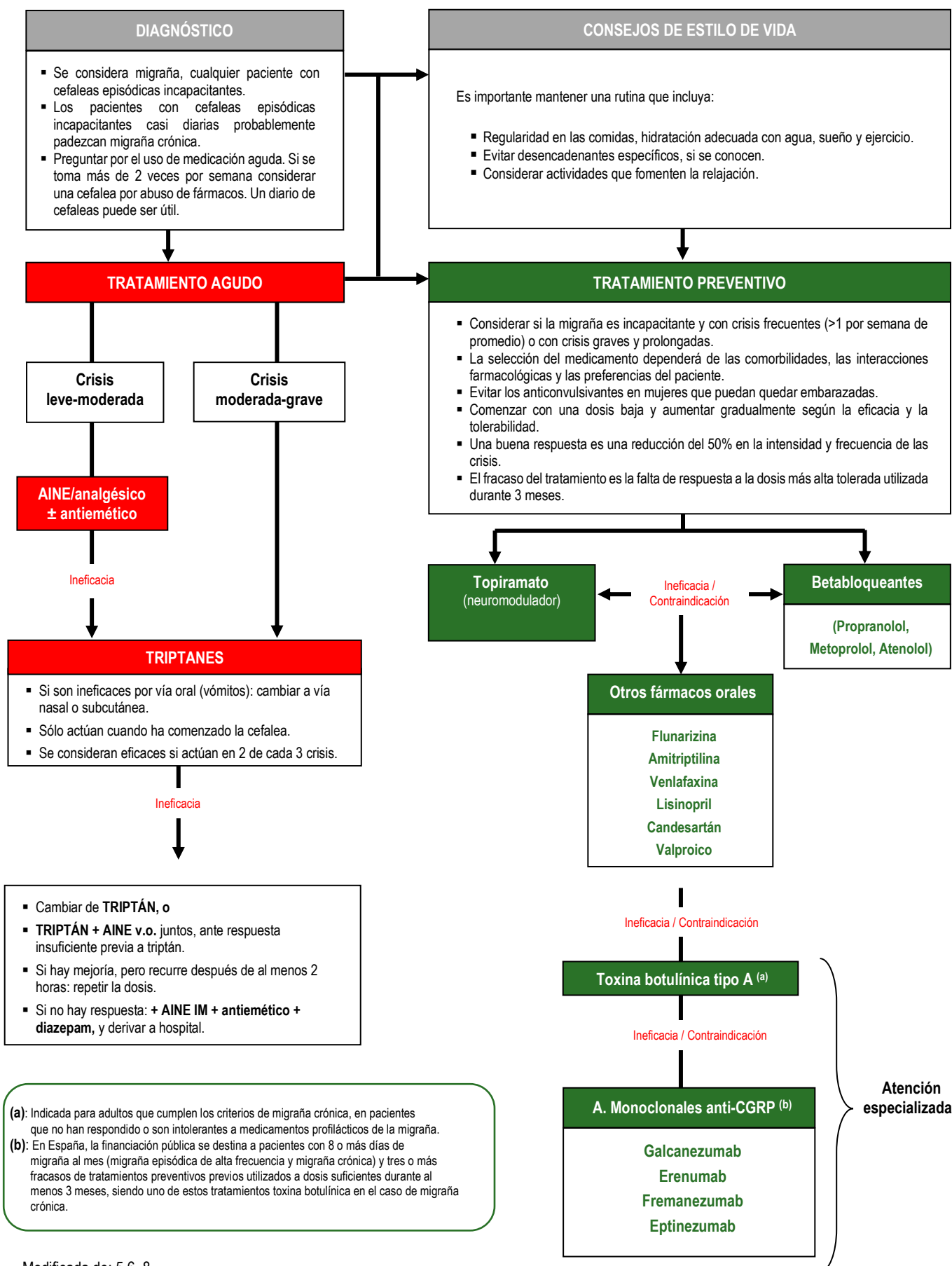
Desde hace unos años la investigación se ha centrado en la búsqueda de marcadores biológicos para entender la **fisiopatología** de esta entidad y a diseñar nuevas opciones terapéuticas, inaugurando lo que se ha denominado “medicina de precisión en migraña”. Aunque todavía no se conocen bien sus mecanismos multifactoriales y complejos, actualmente se considera la migraña como un 0 (2).

El CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) es un péptido endógeno considerado como el vasodilatador más potente conocido en la fisiopatología de la migraña, que actúa en el sistema nervioso central y periférico. La hipótesis que relaciona el CGRP con la migraña, se basa en: a) los niveles séricos de CGRP están elevados durante la migraña; b) el tratamiento con medicamentos (p. ej. con sumatriptán o rizatriptán) contra la migraña normaliza los niveles de CGRP, coincidiendo con el alivio del dolor; y 3) la infusión intravenosa (IV) de CGRP produce dolor duradero en no migrañosos y migrañosos. Además de estar implicado en la fase de dolor agudo e influir en la hipersensibilidad a la luz, se observó que también desempeñaba un papel relevante en la sensibilización y en la cronificación de la migraña (9,11).

Por otro lado, se sabe que la activación de los receptores de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) podría inducir la liberación de neuropéptidos proinflamatorios, participando en la generación del dolor y la sensibilización (12).

Los **triptanes** son agonistas selectivos de múltiples subtipos de receptores de 5-HT, actuando principalmente sobre los receptores vasculares 1B (5-HT_{1B}) y receptores neuronales 1D (5-HT_{1D}) causando vasoconstricción de los vasos cerebrales e inhibiendo la liberación de neuropéptidos, como el CGRP. Se desarrollaron en los 90, siendo los primeros antimigrañosos específicos, y actualmente se consideran de elección para tratar migraña episódica moderada/grave (incluso durante el embarazo). Se estima que un 30-40% de los pacientes no responden adecuadamente al tratamiento con triptanes; y que un 29% de los pacientes interrumpen el tratamiento debido a que no toleran los efectos secundarios. Esta falta de respuesta puede deberse al diferente perfil de eficacia y seguridad de los 7 triptanes disponibles y a la variabilidad inter e intraindividual de los ataques, entre otros factores (3,6,13,14).

Algoritmo 1. Algoritmo de tratamiento sintomático y preventivo de la migraña



Modificada de: 5,6, 8.

La vasoconstricción que causan los triptanes puede inducir efectos cardiovasculares graves y, aunque son de frecuencia rara, se han notificado casos de vasoespasma arterial coronario, angina, infarto agudo de miocardio y trastornos del ritmo entre otros. Por ello, los triptanes están contraindicados en pacientes con: accidente cerebrovascular previo, accidente isquémico transitorio, hipertensión grave/moderadamente grave o hipertensión leve no tratada, enfermedad vascular periférica y, cardiopatía isquémica, entre otras patologías (1,3,13,14).

La inhibición del CGRP o de su receptor ha sido la nueva vía para la prevención y tratamiento de la migraña, mediante los **anticuerpos monoclonales anti-CGRP** y antagonistas orales del CGRP (**gepantes**) (1,9). Se cree que el alivio de la migraña con estos fármacos se debe al bloqueo de la vasodilatación neurogénica y detener la cascada de la inflamación neurogénica, inducida por CGRP, inhibiendo las señales de dolor vía trigémino (ver figura 1) (15).

Otra posible vía sería actuar mediante los agonistas selectivos del receptor serotoninérgico 5-HT_{1F} (**ditanes**) que, a diferencia de los triptanes (agonistas de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}), no inducen vasoconstricción por lo que se les supone un perfil de seguridad vascular más favorable (1,3).

Se sabe que aproximadamente un tercio de los pacientes con migraña tienen niveles de CGRP similares a los de sujetos sin

cefalea, lo que indicaría que en algunos pacientes el CGRP no sería el mediador más importante. Por ello, la última línea de investigación en curso se dirige hacia la inhibición de otras posibles moléculas implicadas en la fisiopatología de la migraña, como el péptido activador de la adenilato-ciclase pituitaria (**PACAP**), cuyos niveles también pueden estar aumentados en pacientes con migraña, aunque en menor grado que el CGRP (9).

Los medicamentos que se han ido desarrollando para actuar sobre estas vías de señalización, se han estudiado mediante **ensayos clínicos aleatorios** (ECA) para la prevención y para el tratamiento de las crisis agudas. Además de las variables de seguridad, los ECA incluyen diversas variables de eficacia (primarias y secundarias) que permiten calcular el número necesario a tratar (**NNT**), como se indica en la tabla 1. Las principales variables de eficacia son:

- | | |
|-------------------------------|--|
| Tratamiento agudo | <ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de dolor, a las 2 horas postadministración. - Ausencia del síntoma más molesto (SMM), a las 2 horas postadministración. - Alivio del dolor, a las 2 horas postadministración. - Ausencia sostenida de dolor, de 2 a 48 horas postadministración. |
| Tratamiento preventivo | <ul style="list-style-type: none"> - Reducción del número de días de migraña al mes (DMM). - Porcentaje de pacientes con reducción $\geq 50\%$ en los DMM. |

Figura 1. Esquema del modo de actuación de los fármacos antimigrañosos específicos

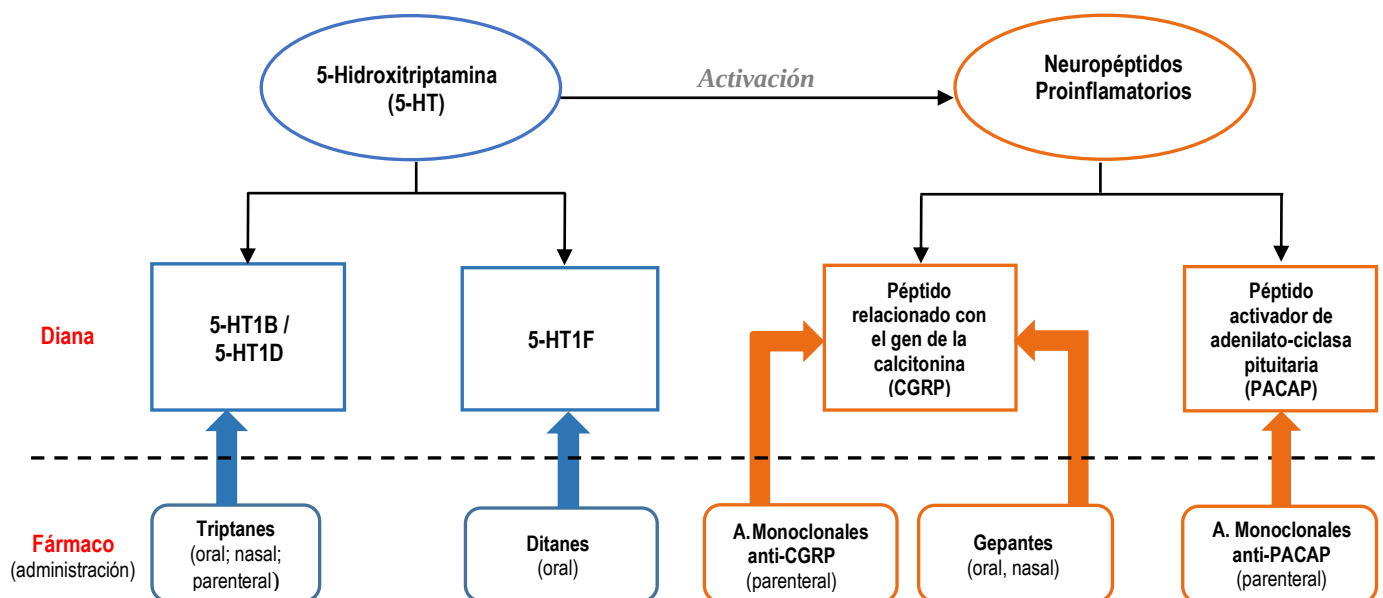


Tabla 1. Número necesario a tratar (NNT) de los nuevos medicamentos, según indicación

	Medicamento (dosis ensayada) ECA	TRATAMIENTO AGUDO		TRATAMIENTO PREVENTIVO
		Variable 1 ^a (Ausencia dolor 2h postadministración)	Variable 2 ^a (Ausencia SMM 2h postadministración)	Variable 2 ^a (Reducción ≥ 50% en los DMM)
TRIPTANES (a)	Almotriptán [oral] Eletriptán [oral] Frovatriptán [oral] Naratriptán [oral] Rizatriptán [oral] Zolmitriptán [oral, nasal] Sumatriptán [oral, nasal, SC]	- Oral Rango: 6,1 – 4,7 - Nasal Rango: 4,7 – 3,0 - Subcutánea (SC) 2,3		-----
ANTICUERPOS MONOCLONALES Anti-CGRP (b)	Galcanzumab (120 mg) EVOLVE-1 y EVOLVE-2 (ME) REGAIN (MC)	-----	-----	EVOLVE (ME): 5 REGAIN (MC): 8
	Erenumab (70, 140 mg) 20120296 o STRIVE (ME) 20120295 (MC)	-----	-----	STRIVE (ME): 4 20120295 (MC): 6
	Fremanezumab (225, 675 mg) 30050 o HALO-EM 30049 o HALO-EC	-----	-----	HALO-EM (ME): 6 (225 / 225 / 225 mg) 5 (675 mg / P / P) HALO-CM (MC): 4 (675 / 225 / 225 mg) 5 (675 mg / P / P)
	Eptinezumab (100, 300 mg) PROMISE-1 (ME)	-----	-----	PROMISE-1 (ME): 8 (100 mg) 5 (300 mg)
GEPANTES	Rimegepant (b) (75 mg) 301 / 302 / 303 (tratamiento agudo) 305 (tratamiento preventivo)	301/302/303: Rango: 10-20	301/302/303: Rango: 8-12	305: 13
	Atogepant (c) (10, 30, 60 mg) ADVANCE (ME) PROGRESS (MC)	-----	-----	ADVANCE (ME): 4 (10 mg) 3 (30 mg) 3 (60 mg) PROGRESS (MC): 6 (30 mg) 7 (60 mg)
	Ubrogepant (c) (50, 100mg) ACHIEVE-I	ACHIEVE-I: 13 (50 mg) 11 (100 mg)	ACHIEVE-I: 9 (50 mg) 10 (100 mg)	-----
	Zavegepant (c) (10 mg) NCT04571060	NCT04571060: 11	NCT04571060: 11	-----
DITANES	Lasmitidán (c) (50, 100, 200 mg) SAMURAI SPARTAN	SAMURAI / SPARTAN: 13 (50 mg) 7-10 (100 mg) 5 (200 mg)	SAMURAI / SPARTAN: 13 (50 mg) 9 (100 mg) 7-9 (200 mg)	-----
(a): NNT tomados de (6); (b): NNT tomados de "Informes de Posicionamiento Terapéutico –IPT"; (c): NNT calculado por los autores. DMM: días de migraña al mes; MC: migraña crónica; ME: migraña episódica; P: placebo; SMM: síntoma más molesto.				

ANTICUERPOS MONOCLONALES anti-CGRP

Estos medicamentos biológicos, que se han denominado popularmente “vacunas de la migraña” por su administración parenteral cada 1 ó 3 meses, han sido específicamente desarrollados para bloquear la vía del CGRP y están disponibles desde 2018. Según la mayoría de las guías de práctica clínica, son la alternativa a los fármacos orales inespecíficos y a la toxina botulínica para la **prevención** de la migraña (ver algoritmo 1).

Las guías actuales recomiendan como profilaxis de primera línea el tratamiento con antimigrañosos convencionales como: topiramato (NNT=4,95), betabloqueantes (p. ej. propranolol, NNT=4,95), antiepilépticos (valproato, NNT=3,95), calcioantagonistas (flunarizina) o antidepresivos (amitriptilina); seleccionando la opción idónea en función de las características del paciente. En los pacientes con MC, 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 tipo A (1,5,6,8,16).

Se dispone de cuatro monoclonales anti-CGRP: tres dirigidos a bloquear el neuropéptido CGRP (**galcanezumab**, **fremanezumab** y **eptinezumab**) y, uno que actuaría directamente sobre su receptor (**erenumab**) (ver tabla 2). Se han realizado numerosos ensayos, en los que han mostrado eficacia similar como tratamiento preventivo de ME o MC y posteriormente se han realizado otros estudios en MR (en casos de ME o MC), destinados a pacientes en los que habían fracasado tratamientos preventivos previos, en los que los anticuerpos monoclonales mostraron beneficios terapéuticos clínicamente relevantes frente a placebo (9,10,17,18).

Los ECA pivotaes en fase III son de diseño similar: multicéntricos, aleatorizados, doble ciego controlado con placebo. La variable principal fue la reducción de DMM y considerando que el paciente era respondedor si esta cifra se reducía como mínimo un 50% tras 12 semanas de terapia. La media de días de migraña/mes varió entre 8,3-9,1 en el período basal. En los diferentes ensayos los monoclonales anti-CGRP mostraron una **eficacia** significativamente superior al placebo en pacientes con ME o con MC. Es recomendable valorar la respuesta en los pacientes, después de las tres primeras dosis. En los pacientes que responden, la eficacia se instaura más rápido (pocas semanas) que la inducida con preventivos orales (hasta más de 1 mes), y se mantiene durante años. Se aconseja mantener el tratamiento con estos anticuerpos monoclonales durante 12 a 18 meses de forma continuada y pausarlo después, y reiniciar el tratamiento si la migraña empeora después de la suspensión (3,6,8,9,16,17,19-22).

En ficha técnica, la indicación aprobada para todos ellos es para pacientes con migraña con un mínimo de 4 crisis al mes, que hayan fallado a dos tratamientos preventivos o que no puedan usarlos debido a comorbilidades, efectos adversos o intolerancia. En el ámbito sanitario público están **financiados** para pacientes que sufran al menos 8 o más días de migraña al mes (ME de alta frecuencia y MC) y tres o más fracasos de tratamientos previos, utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos la toxina botulínica en el caso de MC. Son de dispensación hospitalaria, previa prescripción del neurólogo que, según criterios de eficiencia, determinará la elección del fármaco, dosis y tiempo a mantenerlo (6,8,16,19,20,21,23).

Presentan ciertas ventajas con respecto a los fármacos tradicionales: esquema de dosificación más fácil que favorece la adherencia, mecanismo de acción específico para migraña, y perfil de eficacia/seguridad más favorable. Pueden atravesar la placenta, por lo que se desaconsejan antes y durante el embarazo y en el periodo de lactancia. Tienen la ventaja de no atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que no es probable que induzcan efectos adversos sobre el SNC. Al no tener metabolismo hepático y no estar sujetos a transformaciones enzimáticas, no parecen estar expuestos a interacciones farmacológicas (1,3,6,8,9,11,18).

En líneas generales, presentan muy buena **tolerabilidad** a corto plazo y, además de lesiones leves en el punto de inyección, pueden inducir: estreñimiento (especialmente erenumab y galcanezumab), nasofaringitis y sinusitis, hipertensión y anafilaxia (especialmente con erenumab) y vértigo (galcanezumab) y fatiga (eptinezumab). Su buen perfil de seguridad se refleja en la baja tasa de abandonos en los ensayos debido a efectos adversos, muy por debajo de los registrados por tratamientos preventivos orales. No se han detectado efectos adversos graves, aunque como la duración de los ensayos es relativamente corta para una patología crónica como la migraña, es aconsejable evaluar el perfil de seguridad con el objetivo de conocer posibles efectos adversos infrecuentes a largo plazo no detectados en los ensayos (1,3,6,9,18,24).

La mayor incertidumbre en seguridad de estos anticuerpos monoclonales está relacionada con los riesgos potenciales derivados de la inhibición de la acción vasodilatadora del CGRP, en especial los **efectos cardiovasculares** porque puedan empeorar una enfermedad presente o latente. En los ensayos realizados, no se aprecia de forma concluyente un incremento en la presión arterial a corto plazo. Con respecto a los acontecimientos isquémicos, la incidencia fue baja y similar a la del placebo, aunque pudiera existir un aumento del riesgo con la dosis administrada. Los estudios excluyeron a pacientes con eventos recientes cerebrovasculares o cardiovasculares (incluido infarto de miocardio, angina inestable, revascularización coronaria, accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda); así como aquellos considerados con riesgo cardiovascular grave. 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 en los pacientes con enfermedades cardiovasculares graves (16,18,19,20), recomendándose evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales para los pacientes con alto riesgo de sufrir enfermedad vascular isquémica antes de prescribirlos (6).

En cuanto a la **justificación de la secuenciación** de diferentes anticuerpos monoclonales como prevención de la migraña, en el Informe de Posicionamiento Terapéutico del fremanezumab de 2020, se citaba que “actualmente no se dispone de evidencia que apoye el cambio de tratamiento entre erenumab, galcanezumab o fremanezumab por razones de fracaso terapéutico” (16). Pero en ese mismo año la SEN, refiriéndose a la MC, mencionaba que: “si un monoclonal anti-CGRP es ineficaz, habría de retirarse y se podría plantear el uso de otro monoclonal anti-CGRP” (10). Desde entonces se han publicado diversos análisis retrospectivos y estudios prospectivos (25-30), que carecen de grupo placebo y con escaso número de pacientes, en los que se ha administrado un segundo –e incluso un tercer monoclonal anti-CGRP– ante la ineficacia del primer monoclonal administrado.

Tabla 2. Características de los anticuerpos monoclonales anti-CGRP

Características	Medicamento			
	GALCANEZUMAB Emgality® 120 mg	ERENUMAB Aimovig® 70 mg o 140 mg	FREMANEZUMAB Ajovy® 225 mg	EPTINEZUMAB Vyepti® 100 mg
Diana	CGRP	Receptor CGRP	CGRP	CGRP
Tipo de molécula	humanizado IgG4	humano IgG2	humanizado IgG2	humanizado IgG1
Vía de administración	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Intravenosa
Vida media	27 días	28 días	30 días	32 días
Dosificación	Mensual	Mensual	Mensual / Trimestral	Trimestral
Ensayos	MC: REGAIN ME: EVOLVE-1, EVOLVE-2 MR: CONQUER	MC: 20120295 ME: 20120296 o STRIVE, 20120297 o ARISE, 20120178 MR: LIBERTY	MC: 30049 o HALO-CM ME: 30050 o HALO-EM MR: FOCUS	MC: PROMISE-2 ME: PROMISE-1 MR: DELIVER
Incidencia de efectos adversos (%)	3,0 - 12,0	2,0 - 8,0	0,3 - 2,0	16,0 - 18,0
Anticuerpos antifármaco (%)	12,5 (*)	6,3 (70 mg) 2,6 (140 mg)	2 (*)	14
Tasa de abandonos (%)	1,8	1,3	1,7	1,9
Efectos adversos frecuentes	Dolor en punto de inyección; prurito; vértigo; estreñimiento	Dolor en punto de inyección; estreñimiento; prurito; espasmos	Dolor en punto de inyección; eritema; prurito	Mareo; Infección respiratoria; infección urinaria; fatiga, náuseas, sinusitis

(*): A un año; MC: migraña crónica; ME: migraña episódica; MR: migraña refractaria.

Modificada de: (6,9,10,17,24)

Estos estudios “en el mundo real” tienen múltiples inconvenientes, ya que en muchas ocasiones las variables de medida para comprobar la eficacia no son las mismas, ni entre los diferentes estudios ni tampoco frente a los ensayos pivotaes, como la reducción en los DMM (p. ej, reducción $\geq 30\%$, en pacientes con MC y reducción $\geq 50\%$, en pacientes con ME) (27,29). Además, la expresión en forma de porcentajes de respondedores puede resultar falsamente alentadora en estudios que incluyen pocos pacientes: 64% de respondedores (9 de 14 pacientes), tras tres meses de tratamiento y 25% (3 pacientes de 12) tras 6-12 meses; y, además la eficacia disminuye en el tiempo (25). En otros estudios, la tasa de respuesta observada (p. ej, 15%, en 10 de 66 pacientes) (30) es inferior a la observada para el placebo en los ensayos pivotaes, lo cual puede deberse a un posible efecto de regresión de la media, de modo que la mejora percibida puede no ser atribuible al tratamiento en sí. Por tanto, es inviable evaluar la eficacia de medicamentos antimigrañosos en ausencia de un grupo control y una comparación estadística, siendo imperativo un diseño aleatorio para mitigar sesgos y garantizar que los dos grupos son comparables.

Por ello, actualmente se carece de una base de evidencia sólida y el cambio de monoclonal anti-CGRP puede generar mayor coste para el paciente y el sistema de salud por una falta de interpretación de resultados adecuada (31). En la misma línea, la guía de la *European Headache Federation* de 2022 establece que puede realizarse un cambio debido a un efecto adverso inaceptable a un monoclonal anti-CGRP, pero es más complejo realizar un cambio por motivos de eficacia, ya que no hay ECA que avalen el beneficio derivado de estos cambios, y la información procedente de estudios observacionales puede no ser suficiente, por lo que actualmente se considera que no existe evidencia

científica adecuada, aunque se reconoce que para algunos pacientes con migraña el cambio de monoclonal anti-CGRP puede ser la mejor opción terapéutica (17).

Aunque eptinezumab no tiene aprobada la indicación para el **tratamiento sintomático**, recientemente se ha ensayado, frente a placebo, a dosis de 100 mg vía intravenosa, en las 1-6 horas posteriores al inicio de un ataque de migraña moderada/grave. La ausencia del dolor 2 horas después de su administración, se logró en un 23,5% de los pacientes tratados con eptinezumab frente a un 12% del grupo placebo; siendo también eficaz en la ausencia de SMM (55,5% frente a 38,5% en el grupo placebo). La reacción de hipersensibilidad fue el efecto adverso más frecuente, siendo dos de ellas moderadas y una grave (32).

GEPAENTES

A diferencia de los anticuerpos monoclonales, los gepantes no son productos biológicos y pueden administrarse por vía oral. Son moléculas pequeñas, que actúan como antagonistas de los receptores de CGRP. Aunque inicialmente la investigación de gepantes se detuvo debido a la hepatotoxicidad que inducían (p. ej, telcagepant), los de nueva generación se han desarrollado para la prevención y el tratamiento agudo de la migraña, considerándose fármacos con buen perfil de eficacia y seguridad, según los ensayos clínicos realizados (9).

Para el tratamiento agudo, los gepantes pueden suponer una alternativa cuando los triptanes son ineficaces, mal tolerados o cuando están contraindicados. Entre sus posibles ventajas, se cita la baja incidencia de efectos adversos menores (boca seca, náuseas, estreñimiento) con el uso frecuente. Su principal desventaja sería que atraviesan la barrera hematoencefálica,

generando algunos efectos adversos centrales (somnolencia). Queda por ratificar la ausencia de actividad vasoconstrictora que limita el uso de triptanes (1,3,9).

El **rimegepant** fue aprobado por la EMA en 2022 y está disponible en España, tanto para el tratamiento de la migraña aguda como para la prevención, con el nombre de **Vydura®** (12,13). La financiación como tratamiento preventivo es en condiciones similares a las de los monoclonales anti-CGRP, aunque está centrada en la prevención de ME (8-14 días de migraña/mes), por lo que no se contempla el uso previo de toxina botulínica (23).

Para el **tratamiento agudo**, se ha evaluado principalmente en 3 ECA en fase III (BHV300-301/302/303) de diseño similar, realizados en más de 3.000 pacientes, en los que rimegepant (dosis única de 75 mg) mostró ser significativamente más eficaz que placebo en las dos covariables principales: desaparición del dolor a las 2 horas post-administración y en la ausencia del síntoma más molesto (SMM) asociado a la migraña 2 horas después de su administración. La significación estadística de los resultados, suponen un beneficio clínico modesto (ver tabla 1) (12,13).

En un ensayo previo de búsqueda de dosis, el porcentaje de pacientes sin dolor a las 2 horas de la dosis fue mayor con rimegepant 75 mg (31,4%, $p=0,002$) y con sumatriptán 100 mg (35%, $p<0,001$) que con placebo (15,3%), aunque el diseño del ensayo no tiene poder estadístico suficiente para permitir una comparación adecuada. Con respecto a la eficacia, los resultados de varios metanálisis muestran que rimegepant (y otros gepantes) parecen menos eficaces que los triptanes; y también parece mostrar menor eficacia que lasmiditán (a dosis de 100mg y 200 mg) (13,22).

Como **tratamiento preventivo**, rimegepant (a dosis de 75 mg/48 horas) se ha evaluado en 1 ECA (BHV305) realizado en 747 pacientes que tuvieron entre 4 y 18 crisis de migraña al mes (de intensidad moderada o grave), en 3 meses anteriores a la visita de cribado. Rimegepant mostró ser eficaz frente a placebo reduciendo el número de DMM y el porcentaje de pacientes con reducción $\geq 50\%$ en los DMM. Aun teniendo significación estadística, los resultados muestran un beneficio clínico muy modesto. Con respecto a otros tratamientos preventivos, mientras que los monoclonales anti-CGRP son de administración mensual o trimestral, el rimegepant precisa ser administrado en días alternos, lo cual no favorecería la adherencia (13,22).

En cuanto a la **seguridad** de rimegepant, tanto en los ECA pivotaes como de extensión, los efectos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales (náuseas, diarrea, estreñimiento) y mareos. En todos los estudios de dosis única, se observó elevación de transaminasas hepáticas ($<1\%$ y similar en ambos grupos), pero dado su bajo número se puede concluir que no hay evidencia de riesgo de hepatotoxicidad con el uso de rimegepant (12,13,32). La incidencia de efectos adversos con rimegepant puede ser menor que con los triptanes, lo que indica un mejor perfil de seguridad; y tan sólo un 2% de los pacientes abandonaron el tratamiento con rimegepant debido a los efectos adversos (22).

Los gepantes en general, y el rimegepant en particular, se contemplaban como la alternativa en pacientes que tenían contraindicaciones cardiovasculares a los triptanes. En los ECA realizados no se han observado **efectos adversos**

cardiovasculares destacables, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular previos si bien, en los ECA 301/302/303 se excluyeron pacientes con enfermedades cardiovasculares no controladas, inestables o de reciente diagnóstico, como cardiopatía isquémica, vasoespasma arterial coronario, isquemia cerebral, infarto de miocardio y síndrome coronario agudo, entre otras; lo cual no permitiría posicionar el rimegepant como una opción válida para estos pacientes hasta no disponer de evidencia al respecto. El titular de la autorización de comercialización ha propuesto realizar un estudio de seguridad postcomercialización para caracterizar mejor el riesgo en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Tampoco existen datos de su uso en embarazadas (12,13,22).

El **atogepant** comercializado en España desde 2024, como medicamento de diagnóstico hospitalario, con el nombre comercial de **Aquipta®**, está indicado como tratamiento **preventivo** de la migraña en pacientes adultos con al menos 4 DMM, estando financiado con las mismas condiciones que los monoclonales anti-CGRP (12,13,23,33,34).

Se dispone de dos ECA pivotaes en fase III frente a placebo, cuya variable principal fue el cambio en la media de DMM durante 12 semanas de tratamiento a doble ciego, seguido de 4 semanas de seguimiento para valorar la seguridad. En ambos ECA se excluyeron, entre otros, a pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular clínicamente significativa (infarto de miocardio, ictus o accidentes isquémicos transitorios, etc.), los que hubieran tenido una respuesta inadecuada a más de 4 tratamientos preventivos (presentando al menos 2 mecanismos de acción distintos) (33,34).

El ensayo **ADVANCE (3101-301-002)** se realizó en 910 pacientes con ME que presentaban entre 4 y 14 DMM, que fueron aleatorizados a recibir atogepant a dosis diarias de 10 mg, 30 mg o 60 mg. La diferencia frente a placebo en el cambio en la media de DMM durante las 12 semanas fue desde -1,22 días para atogepant 10 mg, -1,38 días con atogepant 30 mg y, -1,66 días con atogepant 60 mg. La reducción del $\geq 50\%$ en los DMM (variable secundaria) se produjo en el: 54,6% de los pacientes tratados con atogepant 10 mg, el 58,5% de los tratados con 30 mg, el 59,3% de los tratados con 60 mg y el 29,2% de los del grupo placebo. En todas las variables medidas, no hubo diferencias significativas ($p<0,0001$) para todas las comparaciones con placebo (13,33,34).

En el ensayo **PROGRESS (3101-303-002)** se aleatorizó a 778 pacientes con MC (≥ 15 días/mes) a recibir atogepant a dosis de: 30 mg/12h o 60 mg/24h. En este ECA fueron excluidos también los pacientes que hubieran tomado previamente atogepant, más de 3 dosis de rimegepant o ubrogepant, o monoclonales anti-CGRP en los últimos 6 meses. En cuanto a los resultados, la diferencia frente a placebo en el cambio en la media de DMM durante las 12 semanas fue desde -2,24 días para atogepant 30 mg/12h ($p<0,0001$) y, -1,66 días con atogepant 60 mg/24h ($p<0,0024$). La reducción del $\geq 50\%$ en los DMM (variable secundaria) se produjo en el: 42,1% de los pacientes tratados con atogepant 30 mg/12h ($p<0,0006$), el 40,1% de los tratados con 60 mg/24h ($p<0,0024$) y el 26,5% de los del grupo placebo. En todas las variables medidas, no hubo diferencias significativas ($p<0,0001$) para todas las comparaciones con placebo (33,34).

Las tasas de respuesta en el PROGRESS fueron ligeramente más bajas (rango de NNT= 6-7) que en el ensayo ADVANCE (rango de NNT= 3-4) (ver tabla 1), lo cual podría deberse a que la población del ensayo PROGRESS estaba más gravemente afectada por tratarse de pacientes con MC. No obstante, la probabilidad de lograr una reducción del $\geq 50\%$ en el promedio de 3 meses de DMM fue aproximadamente el doble para atogepant en comparación con placebo (34).

Los datos de **seguridad** de atogepant se han obtenido de ensayos de establecimiento de dosis y de ECA pivotales, así como del ECA de extensión a largo plazo durante 52 semanas (3101-302-002), que han mostrado que su perfil de seguridad se caracteriza principalmente por efectos adversos gastrointestinales (náuseas y estreñimiento), fatiga e infección del tracto respiratorio superior. La incidencia de **efectos adversos cardiovasculares** fue baja, no detectándose efectos destacables; así, en el estudio de extensión del ensayo ADVANCE, se observaron: $<2\%$ de hipertensión (leve o moderada), $6,8\%$ de aumento de la frecuencia cardíaca y, $<4\%$ de cambios en el electrocardiograma (siendo más frecuente los referidos al intervalo QT). La seguridad hepática suscitó preocupación ya que se detectaron elevaciones de enzimas hepáticas y ciertos casos puntuales graves, aunque no se ha podido demostrar la causalidad por atogepant (12,13,33,34).

En resumen, el atogepant presenta una eficacia moderada según los resultados obtenidos, que son clínicamente relevantes, y además presenta una aparición temprana del efecto dentro del primer mes de tratamiento y una persistencia del efecto durante 52 semanas. Podría ser otra opción terapéutica en la profilaxis de la migraña en pacientes con crisis de migraña moderadas/graves, que hayan fracasado a otros tratamientos de profilaxis oral o que presenten intolerancia a los mismos, excepto aquellos con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares clínicamente significativas, que fueron excluidos de los ECA (33,34).

El **ubrogepant** fue aprobado por la FDA en 2019 (Ubrelyv®) para el **tratamiento agudo** de la migraña, y está pendiente su aprobación por la EMA. Ha demostrado su eficacia en 2 ECA en fase III a doble ciego frente a placebo: **ACHIEVE-I** (a dosis de 50 y 100 mg) y **ACHIEVE-II** (a dosis de 25 y 50 mg), realizados en más de 3.000 pacientes, con o sin aura, incluyendo aquellos con factores de riesgo cardiovascular (dislipidemia, diabetes, sobrepeso, hipertensión, etc.), pero no con enfermedad cardiovascular significativa (12,35). En el ensayo ACHIEVE-I, ubrogepant fue significativamente superior a placebo; sin embargo, en el ACHIEVE-II los resultados coprimarios de ausencia de dolor y ausencia de SMM dos horas después de la administración oral se cumplieron con la dosis de 50 mg, pero no con la de 25 mg (32). Aunque no se han realizado comparaciones directas, ubrogepant parece menos eficaz que los triptanes (35).

En cuanto a la **seguridad**, los efectos adversos más frecuentes fueron: náuseas, somnolencia, sequedad de boca, y mareo. No se informó de efectos adversos cardiovasculares destacables (12,32). Posteriormente, se realizó un estudio de extensión para evaluar la seguridad del uso intermitente (a dosis de 50 o 100 mg) de ubrogepant en pacientes que completaron ACHIEVE I o II, mostrando que su utilización durante 1 año fue seguro y bien tolerado, siendo el efecto adverso emergente más frecuente la infección de vías respiratorias altas. Un estudio de cohorte prospectivo, para analizar su seguridad y eficacia en 106

pacientes, confirmaron los datos previos, aunque se informó de efectos adversos emergentes en un porcentaje $39,6\%$ mayor que en los ensayos clínicos, pero no se informó de efectos adversos graves o cardiovasculares (12). También se ha demostrado la ausencia de hepatotoxicidad del ubrogepant y su seguridad en pacientes con insuficiencia hepática, en ensayos en fase I (32).

Para demostrar la seguridad de combinar varios fármacos antimigrañosos, se ha realizado un estudio en fase Ib en 40 pacientes, que ha demostrado que ubrogepant es seguro combinado con anticuerpos anti-CGRP (galcanezumab, erenumab), aunque otros autores consideran que es un aspecto poco claro. Por otro lado, un análisis post hoc de ACHIEVE I y II, ha puesto de manifiesto que la seguridad no se modificó por exposición previa a triptanes, ni por uso previo o actual de medicación preventiva (12,35).

El **zavegepant** (anteriormente denominado vazegepant), es considerado el primer gepante de tercera generación, altamente soluble y con posibles actividades analgésicas e inmunomoduladoras. Se administra vía intranasal y fue aprobado por la FDA en 2023 con el nombre comercial de Zavzpret®, para el **tratamiento agudo** de crisis de migraña, pero aún no ha sido aprobado por la EMA.

El zavegepant mostró resultados positivos frente al placebo en un ECA en fase II/III ([NCT03872453](#)) destinado a comparar dosis; y posteriormente se ha realizado un ECA en fase III frente a placebo ([NCT04571060](#)), en casi 2.000 pacientes, a dosis intranasales de 10 mg, con buenos resultados de eficacia y seguridad. Los **efectos adversos** más frecuentes fueron disgeusia, molestias nasales y náuseas, sin efectos adversos cardiovasculares destacables (12,32).

Actualmente, está en fase de reclutamiento otro ensayo de fase II/III ([NCT04804033](#)), que evaluará el zavegepant oral como tratamiento **preventivo** (12).

DITANES

El **lasmiditán** está disponible en España como **Rayvow®** desde 2022, y está indicado (con visado), para el **tratamiento agudo** de la migraña, con o sin aura en adultos con al menos 3 crisis de moderadas/graves al mes y: a) que hayan utilizado al menos dos triptanes diferentes (durante periodos de tiempo y a dosis suficientes) y se haya constatado falta de respuesta y/o, b) en los que es tratamiento con triptanes se encuentre contraindicado por enfermedad cardiovascular (23).

Es el primer medicamento del nuevo grupo farmacológico de los ditanes, y actúa como un agonista selectivo del receptor serotoninérgico 5-HT_{1F}, con una unión 440 veces más potente para este receptor que para otros receptores de la serotonina, lo cual se traduce en la ausencia del efecto vasoconstrictor mediado por el 5-HT_{1B} por lo que, según los estudios publicados, no induce vasoconstricción de las arterias coronarias (12,32).

Se estima que su eficacia antimigrañosa es similar o menor que los triptanes, pero supuestamente con mejor perfil de seguridad cardiovascular, ya que a diferencia de los triptanes no tiene actividad vasoconstrictora (3).

Para evaluar su eficacia y seguridad se han realizado 3 ECA en fase III multicéntricos, a doble ciego y controlados frente a placebo: SAMURAI (301/LAHJ, según la EMA), SPARTAN (o 302/LAHK, según la EMA) y, CENTURION (o LAIJ, según la EMA); en un total de 6.869 pacientes, con o sin aura (12,14,32).

Los estudios SAMURAI (a dosis de 100 y 200 mg) y SPARTAN (a dosis de 50, 100 y 200 mg) son de diseño similar y se realizaron en pacientes con ME (<15 días de cefalea al mes), que presentaban 3-8 DMM, y discapacidad moderada, evaluando la eficacia y seguridad sobre 1 sola crisis de migraña. En ambos ensayos, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos frente a placebo tanto para variables primarias como secundarias, siendo la eficacia mayor a dosis más elevadas. Entre los SMM, la reducción fue mayor para fotofobia y fonofobia, pero el lasmiditán parece no afectar a las náuseas y los vómitos (14).

CENTURION (a dosis de 100 y 200 mg) es el tercer estudio pivotal en el que, además de la eficacia, se analizó la consistencia de la respuesta al lasmiditán en el tratamiento de 4 ataques de migraña. Los resultados fueron positivos frente a placebo, y comparables a los de estudios previos, mostrando la efectividad de lasmiditán en la respuesta a múltiples ataques (12,14,32).

Además, se dispone del estudio GLADIATOR, un ensayo en fase III abierto que evaluó la eficacia y seguridad del uso de lasmiditán (100 y 200 mg) a un año, que incluyó a 2.171 participantes que habían completado los estudios SAMURAI y SPARTAN. Los resultados corroboraron el perfil de eficacia y seguridad de lasmiditán previamente observado, mostrándose que la frecuencia de efectos adversos fue mayor con el primer uso y disminuyó posteriormente (12,14). No se pudo corroborar la eficacia y seguridad con dosis de lasmiditán de 50 mg, que es la dosis con mayor tolerabilidad (14).

En cuanto a su **seguridad**, la mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve o moderada, siendo los más frecuentes: mareo, parestesias y somnolencia; y su proporción fue significativamente superior con lasmiditán que con placebo y con mayores dosis del fármaco. Teniendo en cuenta los potenciales efectos del fármaco sobre el SNC, se estableció que los pacientes no deben conducir ni operar maquinaria durante al menos 8 horas después de cada dosis (1,12,14,32).

Respecto a la **seguridad cardiovascular**, ambos estudios incluyeron a pacientes con factores de riesgo cardiovascular: edad >40 años, diabetes, colesterol total ≥ 240 mg/dL, lipoproteínas de alta densidad < 40 mg/dL para hombres o <50 mg/dL para mujeres, tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o antecedentes médicos de tensión arterial alta. Los estudios SPARTAN y CENTURION incluyeron a pacientes con enfermedad coronaria, arritmia cardíaca clínicamente significativa o hipertensión arterial no controlada; pero fueron excluidos en el estudio SAMURAI. Tanto en SPARTAN como en SAMURAI la incidencia de efectos secundarios cardiovasculares fue similar a placebo, y únicamente la frecuencia de aparición de arritmias cardíacas (palpitaciones y taquicardia) fue significativamente superior a placebo, aunque con incidencia <1%. No se observó riesgo asociado a vasoconstricción en forma de accidente isquémico transitorio, ictus, infarto agudo de miocardio o angina (12,14,32). Un análisis *post hoc* de los estudios SAMURAI, SPARTAN y GLADIATOR, para evaluar la eficacia y seguridad en ≥ 65 años de edad, constató que no había diferencias

en cuanto a la seguridad según edad y ningún paciente mayor de 65 años experimentó efectos adversos cardiovasculares relacionados con el tratamiento, independientemente de los factores de riesgo cardiovasculares basales (12).

Se han realizado 2 subestudios de los ensayos SAMURAI, SPARTAN y CENTURION comparando la respuesta al lasmiditán en pacientes con respuesta insuficiente o intolerancia a triptanes, o aquellos con respuesta satisfactoria a triptanes. En el primer estudio se incluyó a un 31% de pacientes con fallo a triptanes, y en el segundo, a un 67%, y se observó que el lasmiditán es eficaz en pacientes con fallo a triptanes (32). De hecho, en uno de los ensayos pivotaes, en el subgrupo de pacientes con respuesta insuficiente a triptanes (aproximadamente el 45% de los pacientes incluidos), lasmiditán mostró superioridad significativa frente a placebo en la variable de ausencia de dolor a las 2 h. (13).

Por todo ello, lasmiditán sería otra opción de tratamiento que podría considerarse en pacientes con crisis de migraña moderadas/graves, especialmente en aquellos que no puedan recibir triptanes por contraindicaciones, o ineficacia (13).

METANÁLISIS

Ya que no existen estudios comparativos directos entre los diferentes fármacos para el tratamiento o la prevención de la migraña, se han publicado diferentes metanálisis para establecer comparaciones indirectas del perfil de eficacia y seguridad de ditanes y gepantes frente a antimigrañosos previamente disponibles. Algunas fuentes han listado las conclusiones más relevantes de estos metanálisis, aunque no hay que olvidar que los metanálisis pueden presentar limitaciones ofreciendo conclusiones inadecuadas (24,32).

Con respecto al **tratamiento agudo**, puede resumirse que (13,32):

- Los gepantes (rimegepant, ubrogepant) y ditanes (lasmiditán) serían menos efectivos que los triptanes en la ausencia y mejoría del dolor a las 2 horas.
- Rimegepant y lasmiditán muestran tasas de eficacia similares; pero, lasmiditán (a dosis de 200 mg) es ligeramente más eficaz que los gepantes, y parece ofrecer un inicio de acción más rápido.
- Lasmiditán ha mostrado ser eficaz en pacientes en los que han fracasado los triptanes.
- Los gepantes son mejor tolerados que lasmiditán.
- Lasmiditán presenta mayor probabilidad de efectos adversos (a todas las dosis), principalmente neurológicos (somnolencia, mareo o parestesia) que rimegepant y ubrogepant. Ubrogepant parece presentar mejor tolerancia.
- Lasmiditán ha demostrado ser un fármaco seguro en pacientes con riesgo cardiovascular; pero no se dispone de suficiente información en el caso de los gepantes.

En cuanto al **tratamiento preventivo** (24,33):

- Los monoclonales anti-CGRP mostraron eficacia comparable a topiramato.
- Erenumab mostró tolerabilidad superior al topiramato, ya que un menor porcentaje de pacientes abandonaron el tratamiento.
- Tanto los monoclonales anti-CGRP como rimegepant y atogepant mostraron reducir el número de DMM (variable principal), mostrando erenumab y rimegepant menor eficacia.
- En cuanto a la reducción $\geq 50\%$ en los DMM (variable secundaria), los monoclonales anti-CGRP mostraron resultados estadísticamente significativos frente a placebo; pero no fueron estadísticamente significativos para los orales (rimegepant y atogepant).
- Atogepant parece mostrar mayor eficacia que rimegepant, tanto en variable principal como secundaria.

ANTICUERPOS MONOCLONALES anti-PACAP

En la actualidad, las investigaciones para la **prevención** de la migraña están enfocadas a evaluar la eficacia de nuevos anticuerpos monoclonales dirigidos al péptido activador de la adenilato-ciclasa pituitaria (PACAP), existiendo dos formas biológicamente activas: PACAP-38 (predominante) y PACAP-27.

Se sabe que PACAP comparte importantes similitudes anatómicas con el CGRP en las regiones del sistema nervioso asociadas con la fisiopatología de la migraña; y, también se ha comprobado que la administración intravenosa de PACAP provoca cefalea y crisis similares a la migraña (36,37).

Los PACAP ejercen su acción uniéndose a su receptor (PAC1) o a los receptores del péptido intestinal vasoactivo o VIP (VPAC1 y VPAC2); aunque, el receptor PAC1 tiene una afinidad 1.000 veces mayor por PACAP que por VIP. Por lo tanto, se sugirió que tanto el neuropéptido PACAP como el receptor PAC1 podrían ser nuevos objetivos para el tratamiento de la migraña (36,37).

- **AMG 301.** Es un anticuerpo monoclonal dirigido al receptor PAC1, desarrollado por laboratorios Amgen que se estudió en un ECA (NCT03238781) en fase IIa frente a placebo, a doble ciego en 3 brazos paralelos (a dosis de: 210 mg cada 4 semanas o 420 mg cada 2 semanas) para evaluar la eficacia y seguridad, durante un periodo de tratamiento de 12 semanas. Los resultados no mostraron diferencias significativas frente a placebo, ni en las variables primarias ni secundarias; y, en cuanto a los efectos adversos, los más comunes fueron: nasofaringitis, fatiga, síndrome pseudogripal y estreñimiento (37,38). El fracaso de este ensayo puso de manifiesto que se precisaba más información sobre este mecanismo de acción y, en última instancia determinar si los anticuerpos anti-PACAP podrían ser útiles en pacientes que no responden a los fármacos anti-CGRP (37).

- **LY3451838**, desarrollado por laboratorios Eli Lilly, es un anticuerpo monoclonal dirigido al ligando PACAP, que comenzó a estudiarse en 2020, según un ECA (NCT04498910) a doble ciego en fase II en 38 pacientes que no respondieron a tratamientos preventivos previos y a los que se asignó a recibir una infusión intravenosa única de 1.500 mg de LY3451838 o placebo. El cambio del número de DMM durante 1 mes fue de -3,8, frente a -2,7 en el grupo placebo; sin embargo, el porcentaje de participantes con una reducción $\geq 50\%$ respecto al valor inicial de DMM fue de 21,1% en el brazo de tratamiento y de 26,3% en el grupo placebo (36,39).
- **LuAG09222** (previamente ALD1910). Con la denominación de ALD1910, fue desarrollado por laboratorios Alder Biopharmaceuticals este anticuerpo monoclonal que es 400 veces más selectivo para PACAP38 y PACAP27 que para VIP (37,40). Se realizó un ensayo en fase I en población sana (NCT04197349), a doble ciego frente a placebo, para determinar su seguridad y farmacocinética además de estudiar dosis únicas ascendentes (36).

A finales de 2021, y con la denominación de LuAG09222, Lundbeck anunció el comienzo del estudio **HOPE** (NCT05133323), un ECA en fase IIa, en 237 adultos con migraña que no habían respondido a 2-4 tratamientos preventivos previos, diseñado a doble ciego con tres grupos paralelos: dosis bajas (100 mg) y dosis altas (750 mg) de LuAG09222 frente a placebo. El objetivo de HOPE fue determinar la eficacia y seguridad de una única infusión intravenosa, y los resultados han mostrado que a dosis de 750 mg mostró ser superior a placebo reduciendo la frecuencia de la migraña durante las 4 semanas siguientes. Estos resultados lo han posicionado como el primer PACAP con posible eficacia en clínica (36,41,42).

Recientemente Lundbeck ha anunciado el inicio del ensayo **PROCEED**, un ECA en fase IIa multicéntrico, a doble ciego frente a placebo en grupos paralelos en el que se administrarán por vía subcutánea cuatro dosis diferentes de medicamento, una vez al mes durante 3 meses. El objetivo es establecer la dosis óptima, según criterios de eficacia y seguridad, para futuros ensayos pivotaes. Está previsto que incluya 498 pacientes que no hayan respondido a 2-4 diferentes tratamientos preventivos de migraña en los últimos 10 años, se espera que se complete para 2025 (43).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Zhang N et al. Migraine. [Ann Intern Med. 2023;176\(1\): ITC1-ITC16.](#)
- 2.- Benemi S et al. TRP Channels and Migraine: Recent Developments and New Therapeutic Opportunities. [Pharmaceuticals \(Basel\). 2019; 12\(2\): 54. doi: 10.3390/ph12020054.](#)
- 3.- Ferrari MD et al. Migraine. [Nat Rev Dis Primers. 2022; 8\(1\): 2.](#)
- 4.- Millán Vázquez M et al. Análisis de la situación actual de la cefalea en Andalucía. [Neurología. 2023; 38:S1-S12.](#)
- 5.- Belvis Nieto R et al. Recomendaciones prácticas de cefaleas para Atención Primaria. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. [SEN. 2022.](#)
- 6.- Pharmacological management of migraine. [SIGN 155. 2018. \(Update 2023\).](#)
- 7.- Lee MJ et al. New migraine prophylactic drugs: Current evidence and practical suggestions for non-responders to prior therapy. [Cephalalgia. 2023;43\(2\): 1-15.](#)
- 8.- AEMICE, SEFH, SEDENE, SEMERGEN, SEMES, SEN, Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Libro Blanco de la Migraña en España. [Lilly. 2021.](#)
- 9.- Santos-Lasaosa S et al. CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. [Neurología. 2022; 37\(5\):390-402.](#)
- 10.- Santos Lasaosa L et al. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. [SEN. 2020.](#)
- 11.- Wattiez AS et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. [Expert Opin Ther Targets. 2020;24\(2\):91-100.](#)
- 12.- Pérez Rodríguez A et al. Seguridad cardiovascular de los nuevos fármacos para el tratamiento agudo y preventivo de la migraña: gepantes y ditanes. [Rev Neurol. 2023;76\(9\):295-308.](#)
- 13.- Informe de Posicionamiento Terapéutico de rimegepant (Vydura®) en tratamiento agudo de la migraña y profilaxis de migraña episódica. [IPT-166/V1/18092023. AEMPS. 2023.](#)
- 14.- EMA. EPAR Rayvow: lasmiditan. [EMA/622555/2022.](#) 2022.
- 15.- EMA. EPAR Vydura: rimegepant. [EMA/CHMO/172260/2022.](#) 2022.
- 16.- Informe de Posicionamiento Terapéutico de fremanezumab (Ajovy®) en la profilaxis de migraña [IPT, 11/2020. V1. AEMPS. 2020.](#)
- 17.- Sacco S 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\(1\):67.](#)
- 18.- Viguera Romero J et al. Uso de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento preventivo de la migraña. [SANCE. 2020.](#)
- 19.- Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña. [IPT, 63/2019. V1. AEMPS. 2019.](#)
- 20.- Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de migraña. [IPT, 62/2019. V1. AEMPS. 2019.](#)
- 21.- Informe de Posicionamiento Terapéutico de eptinezumab (Vyepti®) en la profilaxis de migraña. [PT 126-2023/V1/05042023. AEMPS. 2023.](#)
- 22.- Rimegepant. Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos y tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que tienen al menos 4 ataques de migraña por mes. [Informe GENESIS-SEFH. 2023.](#)
- 23.- Ministerio de Sanidad. [BIFIMED. Nomenclátor 2024 \(julio\).](#)
- 24.- Tzankova V et al. Pharmacologic prevention of migraine. [CMAJ. 2023;195\(5\): E187-E192.](#)
- 25.- López-Moreno Y et al. Fracaso de un anticuerpo monoclonal anti-CGRP en el tratamiento de la migraña. ¿Tiene sentido probar otro? [Rev Neurol. 2022;75\(4\):87-91.](#)
- 26.- Kaltseis K et al. Monoclonal antibodies against CGRP (R): non-responders and switchers: real world data from an austrian case series. [BMC Neurol 2023;23\(1\):174. doi: 10.1186/s12883-023-03203-9.](#)
- 27.- Straube A et al. Real-world effectiveness of fremanezumab in patients with migraine switching from another mAb targeting the CGRP pathway: a subgroup analysis of the Finesse Study. [J Headache Pain. 2023;24\(1\):59. doi: 10.1186/s10194-023-01593-2.](#)
- 28.- Fresán-Restituto D et al. Efecto beneficioso del cambio a un segundo anticuerpo monoclonal anti-CGRP en pacientes con migraña no respondedores a un primero. [Rev Neurol. 2023; 76\(6\): 213-6](#)

- 29.- Overeem LH et al. Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. [Cephalalgia. 2022; 42\(4-5\):291-301.](#)
- 30.- Talbot J et al. Switching anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine: real-world observations of erenumab, fremanezumab and galcanezumab. [Eur J Hosp Pharm. 2024;ejhpharm-2023-003779.](#)
- 31.- Alegre-Del Rey EJ et al. Switching of anti-migraine antibodies: effectiveness or regression to the mean? [Eur J Hosp Pharm. 2024; Feb 13;ejhpharm-2024-004102.](#)
- 32.- Mínguez-Olaondo A et al. Nueva era terapéutica para el ataque de migraña con los recientemente aprobados anticuerpos monoclonales, ditanes y gepantes. [Rev Neurol. 2024; 78\(2\):47-57.](#)
- 33.- Informe de Posicionamiento Terapéutico de atogepant (Aquipta®) en profilaxis de la migraña en adultos que tengan al menos 4 días de migraña al mes. [IPT-239/V1/08022024. AEMPS. 2024.](#)
- 34.- EMA. EPAR Aquipta: atogepant. [EMA/CHMP/326142/2023.](#) 2023.
- 35.- #367 Oral Calcitonin Gene-related Peptide Antagonists: A painfully long name for the acute treatment of migraines. What are the risks and benefits of ubrogepant for the acute treatment of episodic migraines? [Tools Practice. 2024; \(Jun\).](#)
- 36.- Guo s et al. Role of PACAP in migraine: An alternative to CGRP? [Neurobiol Dis. 2023 enero; 176: 105946.](#)
- 37.- Rustichelli C et al. Targeting pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) with monoclonal antibodies in migraine prevention: a brief review. [Expert Opin Investig Drugs. 2020;29\(11\):1269-1275.](#)
- 38.- Ashina M et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of AMG 301, a pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide PAC1 receptor monoclonal antibody for migraine prevention. [Cephalalgia. 2021; 41\(1\):38-44.](#)
- 39.- Un estudio de LY3451838 en participantes con migraña. [NIH/Clinical Trials. NCT04498910. 2023.](#)
- 40.- Loomis CM et al. Pharmacologic Characterization of ALD1910, a Potent Humanized Monoclonal Antibody against the Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide. [J Pharmacol Exp Ther. 2019;369\(1\):26-36.](#)
- 41.- Ashina M et al. A monoclonal antibody to PACAP for migraine prevention. [N Engl J Med. 2024; 391\(9\): 800-9.](#)
- 42.- Un estudio con Lu AG09222 en adultos con migraña que no han recibido ayuda de tratamientos preventivos previos. [NIH/Clinical Trials. NCT05133323. 2024.](#)
- 43.- Lundbeck's potential first-in-class therapy for migraine prevention enters advanced clinical stage (Press release). [Lundbeck 2024](#)

Centro Andaluz de Información de Medicamentos.
CADIME
Programa de la Consejería de Salud dirigido por la
Escuela Andaluza de Salud Pública

ISSN: 0212-9450
INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES:
Escuela Andaluza de Salud Pública.
Cuesta del Observatorio nº 4
18080 Granada
Tfno: 958027400
E-MAIL: cadime.easp@juntadeandalucia.es
WEB: www.cadime.es

SECRETARIO DE REDACCIÓN: María Teresa Nieto Rodríguez.
REDACCIÓN CADIME: María Teresa Nieto Rodríguez, Beatriz
Nucete Gallego, Antonio Olry de Labry Lima, Marta Roldán Rubio.
DOCUMENTACIÓN: María Victoria Mingorance Ballesteros
COMITÉ EDITORIAL: Emilio Alegre del Rey, Sonia Anaya Ordoñez,
Idoia Arrillaga Ocampo, Regina Sandra Benavente Cantalejo, Jose
Luis Castro Campos, Beatriz García Robredo, Pedro Martín Muñoz,
María Jesús Ordoñez Ruiz, Isabel Rodríguez Bravo, María Dolores
Sánchez Mariscal, Ismael Tinoco Racero.



Queda expresamente prohibida la reproducción de este
documento con ánimo de lucro o fines comerciales.



El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es
una publicación destinada a los profesionales sanitarios de
Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el
uso adecuado de los medicamentos. Este boletín es
miembro de la Sociedad Internacional de Boletines
Independientes de Medicamentos (I.S.D.B)