



---

# TRABAJO FIN DE GRADO

---

ANTICUERPOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA PARA  
EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA



**Universidad**  
de La Laguna

CURSO 2019-2020

ALUMNA: TALÍA CURY VERANO  
TUTORA: CARMEN MARÍA ÉVORA GARCÍA

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. CONCEPTO DE MIGRAÑA</b> .....	<b>2</b>
<b>1.2. TIPOS DE MIGRAÑA</b> .....	<b>2</b>
<b>2. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>3</b>
<b>3. OBJETIVO DEL TRABAJO</b> .....	<b>3</b>
<b>5. TRATAMIENTOS DISPONIBLES</b> .....	<b>5</b>
<b>5.1. TERAPIA PREVENTIVA</b> .....	<b>5</b>
<b>6. NUEVAS TERAPIAS</b> .....	<b>6</b>
<b>6.1. PÉPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA (CGRP)</b> .....	<b>6</b>
<b>7. ANTICUERPOS MONOCLONALES</b> .....	<b>7</b>
<b>7.1. ERENUMAB</b> .....	<b>8</b>
<b>7.2. GALCANEZUMAB</b> .....	<b>12</b>
<b>8. DISCUSIÓN</b> .....	<b>14</b>
<b>9. CONCLUSIÓN</b> .....	<b>15</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>15</b>

## **Resumen**

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica sobre los anticuerpos monoclonales comercializados en España para el tratamiento de la migraña. Estos son Erenumab y Galcanezumab, anticuerpos que se unen de forma competitiva al receptor y al propio péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) el cual se encuentra presente en la fisiopatología de la migraña. El galcanezumab presenta una farmacocinética lineal mientras que el erenumab presenta una farmacocinética más compleja que parece ser que tiene un componente no lineal en la eliminación, consecuencia de la saturación del receptor. Finalmente, se ha demostrado con distintos estudios que ambos reducen los días mensuales con migraña.

## **Abstract**

The purpose of this work is to carry out a bibliographic review of the monoclonal antibodies marketed in Spain for the treatment of migraine. These are Erenumab and Galcanezumab, antibodies that competitively binding with the receptor and to the peptide related to the calcitonin gene (CGRP) involved in the pathophysiology of migraine. The Galcanezumab has linear pharmacokinetics while the Erenumab has a lot more complex pharmacokinetics, which appears to have a non-linear component in the elimination due to the saturable binding with the receptor. Finally, several studies have shown that both reduce monthly the migraine days.

## **1. Introducción**

La migraña es una enfermedad de alta prevalencia que en ocasiones es difícil de manejar. Se han planteado diversas teorías que expliquen su curso, su componente genético y la asociación a distintos factores de riesgo, sin embargo, aún no se conoce la causa exacta que explique la globalidad de los eventos que cursan en esta enfermedad. No obstante, a lo largo del tiempo se han estudiado distintos mecanismos que, en conjunto, nos permiten comprender las alteraciones presentes en la migraña (1). Datos de estudios clínicos y ciencias básicas han establecido un papel fundamental del gen de la calcitonina puesto que se encuentra ampliamente distribuido en el sistema nervioso y en aquellas estructuras implicadas en el curso de la migraña. Esto hace de este gen una diana hacia nuevas terapias dirigidas específicamente a los mecanismos fisiopatológicos de la migraña. De ahí resultan las terapias innovadoras y específicas como los anticuerpos monoclonales

(2). En España se comercializan el erenumab y el galcanezumab que son anticuerpos monoclonales que se usan en la prevención de la migraña crónica (3)(4).

### 1.1. Concepto de migraña

Se define la migraña como un trastorno neurológico común e incapacitante caracterizado por ataques episódicos de dolor de cabeza unilateral de carácter pulsátil, que aumenta con la actividad física, sensibilidad a la luz y sonido, así como náuseas y vómitos (5).

La migraña es la segunda causa más común de cefalea, la etiología neurológica más importante de incapacidad en el mundo (6) y el trastorno neurológico más consultado en Atención Primaria (7) que afecta casi al 15% de las mujeres y al 6% de los varones en el periodo de un año (6). En España se sitúa en torno al 12%, el 17% en mujeres y el 7% en hombres (7).

### 1.2. Tipos de migraña

La migraña es una cefalea primaria frecuente (8) que podemos dividir en migraña episódica y migraña crónica ya que presentan diferencias desde el punto de vista fisiopatológico (tabla 1) (1).

Características	Migraña episódica	Migraña crónica
Número de crisis	1 día a menos de 15 días/mes	Más de 15 días/mes, más de 180 días al año
Duración	4-72 horas	Más de 3 meses
Características de la cefalea	Unilateral pulsátil moderada a severa intensidad	Unilateral pulsátil moderada a severa intensidad
Síntomas	Al menos uno de los siguientes: náuseas o vómitos, fotofobia y/o fonofobia	Al menos uno de los siguientes: náuseas o vómitos, fotofobia y/o fonofobia
Etiología	Primaria	Primaria
Prevalencia	17.1% en mujeres 5.6% en hombres	1.3% en mujeres 0.5% en hombres
Factores asociados	Enfermedades psiquiátricas (especialmente depresión), dolorosas, cardiovasculares y	Enfermedades psiquiátricas (especialmente depresión), dolorosas, cardiovasculares y

	respiratorias, HTA, dislipidemia, enfermedad cerebrovascular, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma.	respiratorias, HTA, dislipidemia, enfermedad cerebrovascular, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma, obesidad, consumo de cafeína.
Respuesta al tratamiento	Responden menos a los triptanes	En cuanto a la profilaxis, el topiramato y la aplicación de toxina botulínica tipo A son los únicos medicamentos que han demostrado eficacia.

**Tabla 1.** Características principales que diferencian la migraña episódica y crónica (1).

## 2. Materiales y métodos

La información utilizada para la realización de este trabajo se basa en la búsqueda bibliográfica de diferentes artículos de carácter científico, en la cual han sido empleados diferentes buscadores como NCBI y SCHOOL SCOLAR. Asimismo, se han usado distintas palabras claves para acotar la búsqueda como: migraña, migraña episódica, migraña crónica, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, anticuerpos monoclonales, erenumab y galcanezumab.

## 3. Objetivo del trabajo

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los anticuerpos monoclonales comercializados en España para el tratamiento de la migraña.

## 4. Migraña crónica

“La Clasificación Internacional de los Trastornos de Dolor de Cabeza define la migraña crónica como la presencia de dolor de cabeza  $\geq 15$  días por mes durante  $\geq 3$  meses, en los que  $\geq 8$  días por mes cumplen los criterios para la migraña con o sin aura, o responda al tratamiento específicamente para la migraña” (5).

Asimismo, los criterios para la migraña con o sin aura quedan definidos en la 3ª edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD-3) (8), de la siguiente forma:

Sin aura:

- a) Al menos cinco ataques que cumplan los criterios B-D.
- b) Ataques de dolor de cabeza que duran de 4 a 72 h (con o sin tratamiento).
- c) El dolor de cabeza tiene al menos dos de las siguientes cuatro características:
  - 1. Ubicación unilateral.
  - 2. Calidad pulsante.
  - 3. Intensidad de dolor moderada o severa.
  - 4. Agravación o evitación de la actividad física de rutina como caminar o subir escaleras.
- d) Durante el dolor de cabeza, al menos uno de los siguientes síntomas:
  - 1. Náuseas y/o vómitos.
  - 2. Fotofobia o fonofobia.
- e) No se explica mejor por otro diagnóstico de ICHD-3.

Con aura:

- a) Al menos dos ataques que cumplan los criterios B y C
- b) Uno o más de los siguientes síntomas de aura totalmente reversibles
  - 1. Visual
  - 2. Sensorial
  - 3. Habla y/o lenguaje
  - 4. Motor
  - 5. Tallo cerebral
  - 6. Retina
- c) Al menos dos de las siguientes características:
  - 1. Al menos un síntoma de aura se propaga gradualmente durante  $\geq 5$  minutos, y/o dos o más síntomas ocurren sucesivamente
  - 2. Cada síntoma individual de aura dura 5-60 minutos
  - 3. Al menos un síntoma de aura es unilateral
  - 4. El aura se acompaña o se sigue en 60 minutos con dolor de cabeza
- d) No se explica mejor por otro diagnóstico de ICHD-3, y el ataque isquémico transitorio ha sido excluido.

## 5. Tratamientos disponibles

El tratamiento convencional de la migraña incluye tanto la terapia preventiva, cuyo objetivo principal es reducir la frecuencia y la intensidad de los ataques; como la terapia aguda, que reduce la duración de las crisis de migraña (9).

### 5.1. Terapia preventiva

La “terapia preventiva” se basa en la identificación y el manejo de los factores de riesgo que predisponen el desarrollo de la migraña crónica, los cuales se clasifican como no modificables, modificables y putativos (Tabla 2) (10).

No modificables	Edad avanzada
	Género femenino
	Etnia caucásica
	Factores genéticos
	Estatus socioeconómico bajo: - ↓ Bajos ingresos económicos - ↓ Trabajo a tiempo completo
	Nivel educativo bajo
Modificables	Ansiedad, depresión, estrés
	Trastornos o alteración del sueño
	Abuso de medicación, abuso de cafeína
	Obesidad
	Elevada frecuencia de crisis
Putativos	Factores proinflamatorios y protrombóticos.

**Tabla 2.** Factores de riesgo para desarrollar migraña crónica (10).

Las medidas recomendadas en la prevención se basan en la modificación del estilo de vida incluyendo ritmo de vida regular, dormir y comer adecuadamente, no consumir cafeína, realizar actividad física regularmente, tratar la ansiedad y la depresión, no abusar de la medicación y evitar circunstancias reconocidas como posibles desencadenantes de las crisis. Con estas medidas se pretende reducir al menos el 50% de la frecuencia y gravedad de las crisis, mejorando así la calidad de vida de las personas con migraña. Por otro lado, se utilizan fármacos preventivos de la migraña, los cuales se recogen en la tabla 3 (10).

Betabloqueantes	Atenolol, mesoprolol, nadalol, propranolol, nebivolol
Antiepilépticos/neuromoduladores	Valpropato sódico, topiramato, gabapentina, Zonisamida
Otros antihipertensivos	Lisinopril, candesartán
Antagonistas del calcio	Flinarizina
Antidepresivos	Amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, fluoxetina, venlafaxina
Otros fármacos	Tizanidina (relajante del músculo esquelético), vitamina B2 (riboflavina), coenzima Q10, magnesio
Onabotulinumtoxin A	

**Tabla 3.** *Fármacos preventivos que pueden utilizarse en la migraña crónica (10).*

## 6. Nuevas terapias

Teniendo en cuenta la inespecificidad y dudosa eficacia de los tratamientos disponibles para la migraña crónica, se necesitan nuevas terapias basadas en mecanismos y en nuevos objetivos farmacológicos. Actualmente, el más prometedor es el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el cual se reconoce como crucial en la fisiopatología de la migraña (11).

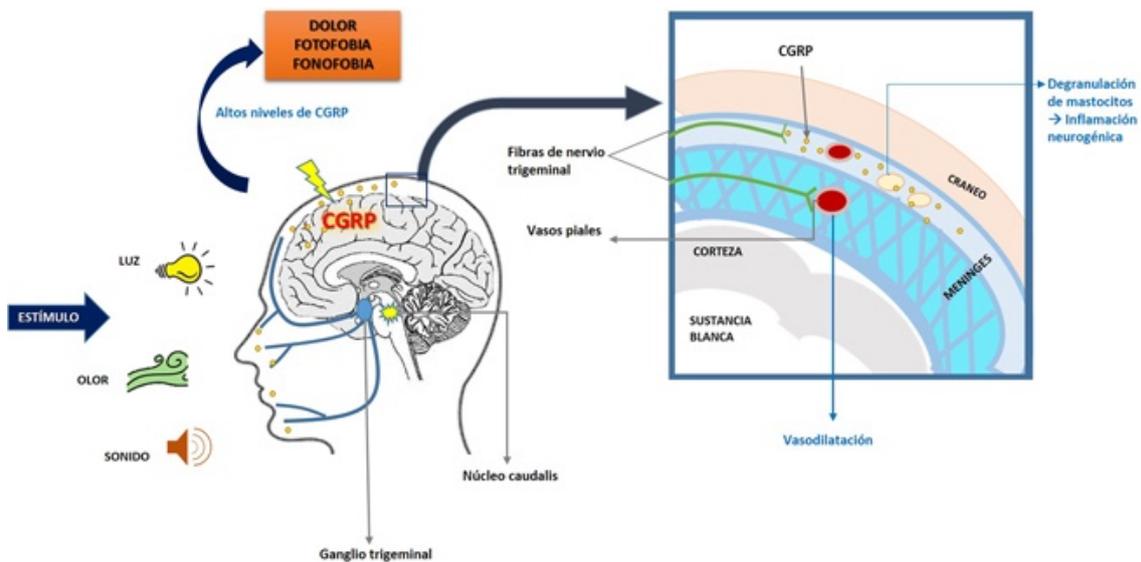
### 6.1. Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)

Es un neuropéptido multifuncional de 37 aminoácidos (1), identificado en 1982 (12) miembro de la familia de la calcitonina (1). Además, se expresa en un subgrupo de neuronas del ganglio de la raíz dorsal, trigeminal y el vagal, que responden a diversos estímulos (nociceptivos, térmicos y viscerales) y que dispone de funciones tanto en la periferia como en el Sistema Nervioso Central (SNC) (figura 1). Así pues, se observó un aumento de los niveles de CGPR durante los ataques de migraña tanto en pacientes con migraña episódica como crónica (1).

En la actualidad, se conoce por su importante papel en la regulación del sistema cardiovascular (tono vascular), la mediación de la inflamación neurógena y la sensibilización periférica, las cuales son, probablemente, las acciones más relevantes en la migraña (1).

En cuanto a la inflamación neurógena, podemos decir que se trata de un proceso en el que se genera vasodilatación y extravasación de plasma, aumentando así la liberación de sustancia P y la desgranulación de los mastocitos dando lugar a una cascada inflamatoria

en las neuronas sensoriales del ganglio trigeminal. Asimismo, podemos decir que el CGRP actúa como neuromodulador tanto en el sistema periférico como en el central. Aludiendo a los procesos centrales, hay que destacar la fofobia la cual es una sensación subjetiva donde los estímulos normales de la luz son percibidos como molestos, por lo que se puede decir que el CGRP tiene un papel importante ante el comportamiento aversivo de la luz (1).



**Figura 1.** Acción del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en la migraña (1).

## 7. Anticuerpos monoclonales

El papel fundamental que desempeña el CGRP en la fisiopatología de la migraña, ha originado un enfoque novedoso en el desarrollo de un tratamiento dirigido específicamente a los mecanismos de la migraña, dando lugar a los antagonistas del receptor de CGRP y los anticuerpos monoclonales frente a los mecanismos del CGRP (11).

Primero se probaron los antagonistas del receptor CGRP, que demostraron ser eficaces en el tratamiento de la migraña aguda en varios ensayos, pero se suspendieron debido a la hepatotoxicidad producida en la administración a largo plazo. Posteriormente se desarrollaron anticuerpos monoclonales frente a CGRP o su receptor (11).

Los anticuerpos monoclonales tienen una vida media larga lo que los hace idóneos para terapias que requieren actividad crónica como es el caso de la migraña. Al ser macromoléculas, no son aptos por vía oral pero sí por vía intravenosa o subcutánea. Su larga duración de acción permite una dosificación con una frecuencia relativamente baja, cada mes, o incluso trimestralmente, lo que mejora el cumplimiento de los pacientes.

Finalmente, los anticuerpos son altamente específicos lo cual permite una selección específica de CGRP o de su receptor (11).

En 2018 se aprobaron las primeras autorizaciones de la terapia con anticuerpos para la migraña en Estados Unidos y en la Unión Europea (tabla 4) (13).

Anticuerpo	Nombre del medicamento	Diana	Indicación aprobada por primera vez	Fecha de la primera aprobación de la UE	Fecha de la primera aprobación de EE.UU
Erenumab IgG2 humana	Aimovig	Receptor CGRP	Prevención de migraña	27/07/2018	17/05/2018
Fremanezumab IgG2 humanizada	Ajovy	CGRP	Prevención de migraña	En revisión	14/09/2018
Galcanezumab IgG4 humanizada	Emgality	CGRP	Prevención de migraña	14/11/2018	27/09/2018

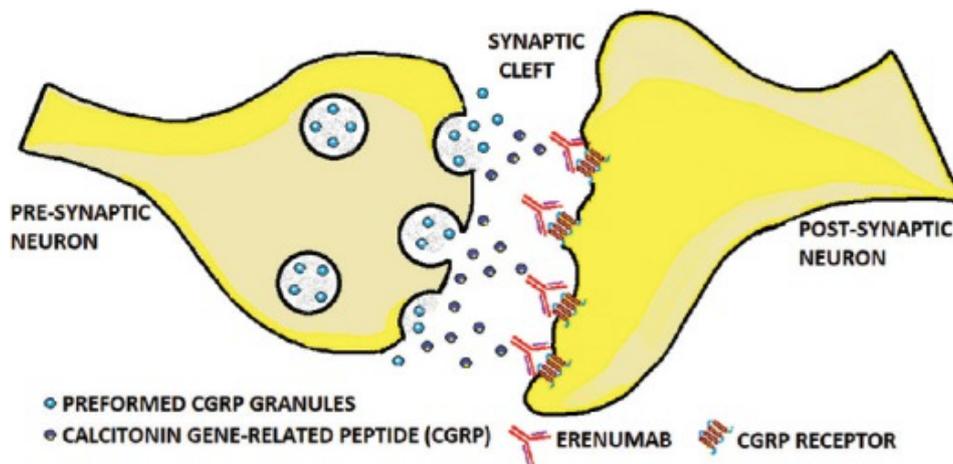
**Tabla 4.** *Aprobación de la terapia con anticuerpos para la migraña en la Unión Europea y los Estados Unidos durante 2018 (13).*

Actualmente en España, existen dos anticuerpos monoclonales autorizados para el tratamiento de la migraña crónica: Erenumab y Galcanezumab (3) (4).

### 7.1. Erenumab

Erenumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor del CGRP, bloqueando su actividad involucrada en la migraña. Lo lleva a cabo mediante el bloqueo competitivo, con alta afinidad y especificidad, del receptor de CGRP antagonizando así la acumulación de AMPc (figura 2) (14).

Así pues, se ha demostrado que Erenumab reduce la cantidad de ataques mensuales de migraña al bloquear los receptores CGRP-R en los vasos sanguíneos cerebrales, responsables del desarrollo de la migraña (14).



**Figura 2.** Mecanismo de acción de Erenumab (14).

#### *Dosificación y vía de administración*

El Erenumab se comercializa con el nombre de Aimovig. Se presenta en jeringa precargada o pluma de un solo uso diseñadas para administrar todo el contenido. La dosis recomendada es de 70 mg una vez al mes, sin embargo, algunos pacientes requieren de una dosis de 140 mg al mes (15).

Se administra vía subcutánea (SC) en el abdomen, muslo o parte superior del brazo en solución inyectable (15).

#### *Eficacia y seguridad*

La aprobación de este novedoso medicamento se basó en datos recogidos de tres ensayos clínicos en los que se comparó erenumab con placebo (14).

Un ensayo multicéntrico de fase II, realizado por Tepper et al. 2017 (16), doble ciego y controlado con placebo, incluyendo a 677 pacientes entre 18 y 65 años que presentaban antecedentes de migraña crónica (14). Los pacientes tratados con erenumab mostraron una reducción de los días mensuales de migraña con un perfil de seguridad similar al placebo (16).

El siguiente ensayo (STRIVE) realizado por Goadsby et al. 2017 (17), fue un estudio aleatorizado de fase II, doble ciego, controlado con placebo, participaron 955 personas con antecedentes de migraña episódica y se compararon dosis de erenumab de 70 y 140 mg (14). Se concluyó que erenumab redujo la frecuencia de las migrañas, su efecto en las actividades diarias y el uso de medicación específica para la migraña (17).

Finalmente se llevó a cabo un tercer ensayo (ARISE) por Dobick et al. 2018 (18), que se basó en un estudio aleatorizado, de fase III, doble ciego, controlado con placebo, que

incluyó a 577 adultos con migraña episódica. Los pacientes tratados con 70 mg de erenumab experimentaron una disminución de días mensuales con migraña (14).

También podemos citar otros estudios como:

Los estudios de Fase III EMPOWER (19) basados en un metanálisis que incluye ocho ensayos aleatorios controlados concluyendo que los anticuerpos monoclonales frente a CGRP o su receptor no solo ayudan a reducir el promedio de días con migraña mensuales, sino que también contribuyen a la reducción de la ingesta aguda de medicamentos específicos para la migraña (14). También un estudio realizado por Sussman et al. 2018 (20) sugiere que el uso de erenumab es un enfoque más rentable para prevenir los días mensuales de migraña entre pacientes con migraña crónica versus onabotulinumtoxin A (14).

Basándonos en los resultados obtenidos en los ensayos anteriores se puede observar la evidencia de que erenumab podría ser una terapia potencial para la prevención de la migraña (16).

#### Propiedades farmacocinéticas

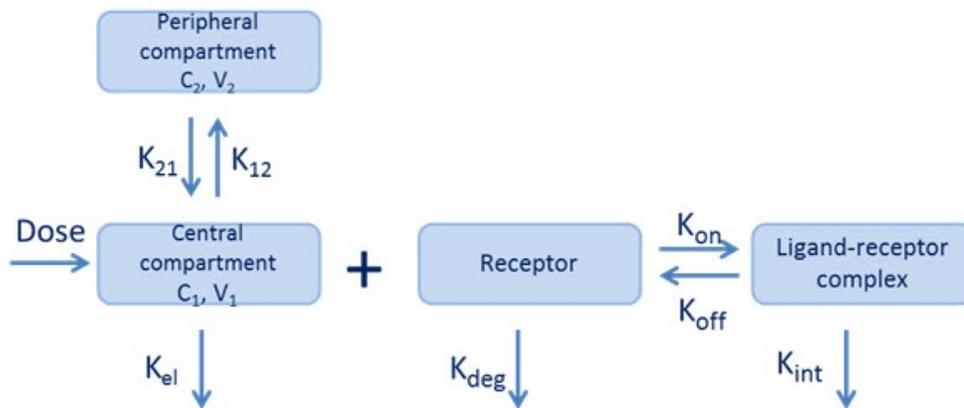
Erenumab presenta una cinética no lineal como resultado de su unión al receptor CGRP (3).

#### *Absorción*

Tras la administración SC de una dosis única de 140 mg de erenumab se alcanzan concentraciones máximas a los 4-6 días, con una biodisponibilidad del 82% y un tiempo para alcanzar el estado estacionario de 12 semanas. Las concentraciones máximas alcanzadas tras dosis de 70 mg o 140 mg una vez al mes se sitúan en 6,1 y 15,8 mcg/ml (15).

#### *Disposición*

Erenumab funciona como un inhibidor competitivo del ligando nativo CGRP que se une a los receptores CGRP de forma reversible. Presenta cinética de primer orden y propiedades farmacocinéticas no lineales dando lugar a un comportamiento típico de la disposición de fármacos mediada por diana (TMDD) (figura 3) (21).



**Figura 3.** Modelo de la disposición de fármacos mediada por diana (TMDD).  $C_1$ : concentración de fármaco que constituye el compartimento central,  $V_1$ : volumen compartimento central,  $C_2$ : concentración de fármaco que constituye el compartimento periférico,  $V_2$ : volumen compartimento periférico,  $K_{12}$ : constante de velocidad de transferencia del paso del compartimento 1 al 2,  $K_{21}$ : constante de velocidad de transferencia del paso del compartimento 2 al 1,  $K_{el}$ : constante de velocidad de eliminación del fármaco,  $K_{deg}$ : constante de velocidad de degradación del receptor sólo,  $K_{on}$ : constante de asociación,  $K_{off}$ : constante de disociación,  $K_{int}$ : constante de velocidad de internalización del complejo (22).

Este es un fenómeno en el que el fármaco llega a unirse al receptor con tanta afinidad que afecta a sus características farmacocinéticas (22). En la figura 3 se muestra el modelo TMDD introducido por Levy, en el que se describe un fármaco que se une a la diana para formar un complejo. El fármaco y la diana constituyen el compartimento central. Como se expresa en dicha figura, la distribución incluye el paso del fármaco a un compartimento menos accesible, compartimento periférico en el que podría o no eliminarse y la formación del complejo anticuerpo-receptor que se internaliza y supone también una disminución de los niveles de anticuerpo libre en plasma (23). En cuanto a la eliminación este modelo incluye dos vías de eliminación paralelas: una vía de eliminación proteolítica donde el aclaramiento es lineal y una vía de eliminación saturable mediada por la unión-degradación del complejo en el que el aclaramiento es no lineal (21).

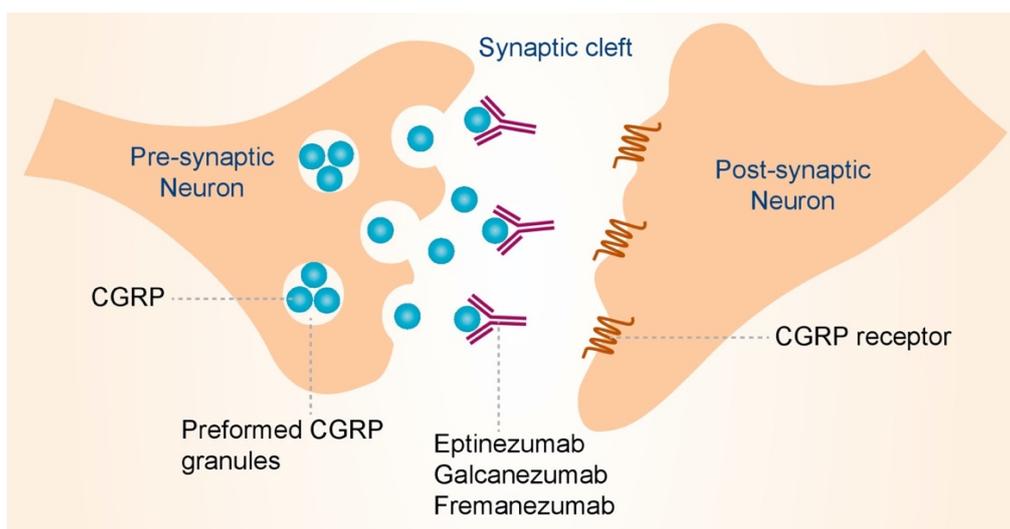
Así pues, el aclaramiento sistémico total de erenumab se calculó con la siguiente ecuación (21):

$$CL_{total} = CL_{lineal} + CL_{no\ lineal}$$

La estimación del aclaramiento lineal es independiente de las concentraciones de erenumab y se mantiene aproximadamente constante en 0,214 L / día y el volumen de distribución central fue de 4,27 L. Por el contrario, el aclaramiento no lineal depende de la densidad del receptor diana y de la cantidad de erenumab unido a los receptores (21). Finalmente, en consecuencia, de lo descrito anteriormente se puede decir que, a dosis altas la farmacocinética de erenumab es predominantemente lineal debido a la saturación de la unión al receptor (3).

## 7.2. Galcanezumab

Galcanezumab es un anticuerpo monoclonal que se une al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y evita su actividad biológica (figura 4) (24).



**Figura 4.** Mecanismo de acción de Galcanezumab (25).

### *Dosificación y vía de administración*

El galcanezumab está comercializado con el nombre de "Emgality" para el tratamiento preventivo de la migraña en adultos desde 2018 (13). Se presenta como solución inyectable en pluma precargada (cada pluma precargada contiene 120 mg de galcanezumab en 1 ml), para su administración SC en abdomen, muslo, parte posterior del brazo o región glútea (4).

La dosis de Emgality recomendada es una dosis de carga inicial de 240 mg administrada en dos inyecciones consecutivas de 120 mg cada una, seguida de dosis mensuales de 120 mg (24).

### *Eficacia y seguridad*

La eficacia y seguridad de Emgality se demostró en dos ensayos clínicos de fase III en pacientes con migraña episódica EVOLVE-1(26), EVOLVE-2 (27) y un ensayo clínico de fase III en pacientes con migraña crónica REGAIN (28) (13).

El ensayo EVOLVE-1 consistió en un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en el que se evaluaron un total de 1.617 pacientes entre 18 y 65 años con antecedentes de migraña de al menos 1 año. Los pacientes recibieron tratamiento con dosis mensuales de 120 mg y 240 mg durante 6 meses y se les hizo un seguimiento 5 meses después de su última inyección. Según los resultados obtenidos se observó que el tratamiento con galcanezumab redujo significativamente los días mensuales de migraña en 4,7 días (120 mg) y 4,6 días (240 mg) en comparación con el placebo 2,8 días (26).

Estos resultados se replicaron en el ensayo EVOLVE-2, un estudio en el que se seleccionaron 915 personas al azar para tratarlos con galcanezumab a dosis de 120 mg.

El promedio de reducción de días sin migraña pasa de 4,3 días para Emgality 120 mg en comparación con 2,3 días para el placebo (29).

El tercer ensayo realizado, es el REGAIN, un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego de tres meses y controlado con placebo en pacientes con migraña crónica. El estudio se realizó con 558 pacientes al azar entre 18 y 65 años que padecen migraña crónica. A los pacientes asignados se les sometió a inyecciones mensuales de galcanezumab de 120 mg o 240 mg. Atendiendo a los resultados de dicho estudio, se observó cómo ambos grupos de dosis de galcanezumab demostraron tener una mayor reducción general en el número de días con migraña mensuales en comparación con el placebo (28).

Observando los resultados adquiridos en los ensayos anteriores, se puede deducir la certeza de que galcanezumab, por su eficacia, perfil de seguridad y buena toleración del tratamiento, podría ser una terapia viable para la prevención de la migraña crónica (28).

### Propiedades farmacocinéticas

Este anticuerpo presenta una farmacocinética lineal (4).

### *Absorción*

“A partir de un análisis farmacocinético (PK) poblacional, la concentración máxima (C<sub>max</sub>) de galcanezumab tras una dosis de 240 mg, fue de 30 µg/ml, y el tiempo hasta alcanzar la C<sub>max</sub> fue de 5 días tras la administración de la dosis. Dosis mensuales de 120 mg o 240 mg alcanzaron una C<sub>max</sub> del estado estacionario (C<sub>max,ss</sub>) aproximadamente 28 µg/ml y 54 µg/ml respectivamente” (4).

### *Disposición*

El galcanezumab se metaboliza por vía proteolítica en pequeños péptidos y aminoácidos de forma similar a las IgGs endógenas. Según el PK poblacional anterior, el aclaramiento de galcanezumab fue aproximadamente 0,008L/h, la vida media de 27 días y el volumen aparente de distribución fue de 7,3 L (4).

### *Efectos adversos*

Los tratamientos con erenumab o galcanezumab no causan reacciones adversas relevantes. Las de mayor incidencia observadas para erenumab fueron: prurito y eritema en la zona de inyección y sinusitis (3). En cambio, para galcanezumab, las reacciones adversas más frecuentes fueron: reacción en el lugar de inyección, estreñimiento y espasmos musculares (4).

## **8. Discusión**

Teniendo en cuenta las fuentes habituales de búsqueda podemos decir que las propiedades farmacocinéticas de ambos anticuerpos no están claramente explicadas. Existe escasa bibliografía disponible, de hecho, no podemos dar el dato de la biodisponibilidad del galcanezumab. También se puede ver como el modelo farmacocinético de erenumab es bastante complejo y se ajusta al TMDD el cual es típico de la disposición de los anticuerpos. No obstante, en cuanto a la distribución, en su ficha técnica se dan valores de volumen de distribución en la fase terminal (V<sub>z</sub>) de 3,86 (0,77) L, el cual no sería un valor coherente desde el punto de vista farmacocinético teniendo en cuenta que valores similares (4,27 L) son aportados por otros autores para el volumen central. De acuerdo con la teoría de los modelos compartimentales el volumen central es menor que el resto de los volúmenes de distribución implicados en los modelos multicompartimentales. Por tanto, consideramos que es un valor excesivamente pequeño para identificarlo como de fase terminal y que encajaría mejor con el concepto de volumen central.

Asimismo, tras la realización del análisis bibliográfico se puede observar la cierta incertidumbre que aún presenta la migraña como enfermedad y su fisiopatología.

La terapia con anticuerpos monoclonales presentaba una expectativa esperanzadora pero finalmente los resultados mostraron que la mejoría bajo este tratamiento fue apenas significativa, puesto que, aunque su tratamiento produce una mejoría de entorno a 4 días menos de migraña al mes, se esperaba una mejoría mayor ya que actúan frente a mecanismos específicos de la migraña. También hay que destacar que se administran por vía subcutánea lo cual no es lo idóneo, pero al tener una vida media larga, la frecuencia de administración de dichos tratamientos es menor y eso es una ventaja.

Aún así, estos fármacos presentan la ventaja de estar basados en una diana terapéutica de la migraña lo cual es un gran avance con respecto a la terapia y conocimiento de la misma.

## 9. Conclusión

Finalmente, se puede concluir que la terapia con anticuerpos monoclonales para la prevención de la migraña parece presentar cierto beneficio a determinados pacientes. No obstante, teniendo en cuenta la revisión bibliográfica del tema, se prevé que dicha terapia no será la definitiva para el tratamiento de dicha patología.

## 10. Bibliografía

- 1) Benavides D, Rodríguez L. C, Restrepo J, Vargas B. D. Fisiopatología de la migraña: Teoría vascular, ¿Cierta o no? Acta Neurol Colomb. 2015; 31(1):84-91
- 2) Ramos Romero M.L, Sobrino Mejía F.E. Péptido relacionado con el gen de la calcitonina: un neuropéptido clave en la migraña. Rev Neurol. 2016; 63 (10): 460-468
- 3) Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [consultado en julio 2020]. Disponible en : [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181293004/FT\\_1181293004.html#7-titular-de-la-autorizaci-n-de-comercializaci-n](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181293004/FT_1181293004.html#7-titular-de-la-autorizaci-n-de-comercializaci-n)
- 4) Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [consultado en julio 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181330001/FT\\_1181330001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181330001/FT_1181330001.pdf)

- 5) Diener HC, Solbach K, Holle D, Gaul C. Integrated care for chronic migraine patients: epidemiology, burden, diagnosis and treatment options. *Clin Med (Lond)* 2015 August 01;15(4):344-350.
- 6) Goadsby, Peter J. Cefaleas. Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Principios de medicina interna. 20ª edición. Ohio, Estados Unidos: McGraw-Hill; 2018. 7535-7565
- 7) Sempere Fernández J, Gallardo Tur A, Heras Pérez JA. Migraña episódica. En: González Oria C, Jurado Cobo C, Viguera Romero J. Guía Oficial de Cefaleas 2019. 1ª edición. España: Medea, Medical Education Agency S.L.; 2019. p. 12-33.
- 8) Headache Classification Committee of the International Headache Society, (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1-211. [citado el 21/08/20]. Disponible en: <https://ichd-3.org/wp-content/uploads/2019/07/ICHD-III-Español-2019.pdf>
- 9) Antonaci, F., Ghiotto, N., Wu, S. *et al.* Recent advances in migraine therapy. *SpringerPlus*5, 637 (2016). [citado el 21/08/20]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2211-8>
- 10) Carod-Artal F. J, Irimia P, Ezpeleta D. Chronic migraine: Definition, epidemiology, risk factors and treatment. *Rev. Neurol.* 2012; 54(10):629-637
- 11) Tso AR, Goadsby PJ. Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the Next Era of Migraine Prevention? *Curr Treat Options Neurol* 2017 August 01;19(8):27-4
- 12) Schou WS, Ashina S, Amin FM, Goadsby PJ, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review. *J Headache Pain* 2017 December 01;18(1):34-2. Epub 2017 Mar 16
- 13) Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2019. *MAbs* 2019 March 01;11(2):219-238.
- 14) Garg S, Vij M, Edward N, Vij B. Erenumab: A novel calcitonin gene-related peptide receptor antagonist developed specifically for migraine prevention. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2020 March 01;36(1):104-109.
- 15) ERENUMAB para profilaxis de migraña en pacientes con cuatro o más crisis mensuales. Informe GENESIS-SEFH (BORRADOR PÚBLICO). 12/02/2019-28/03/2019
- 16) Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Dolezil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised,

double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017 June 01;16(6):425-434.

17) Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med* 2017 November 30;377(22):2123-2132.

18) Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018 May 01;38(6):1026-1037.

19) Zhu Y, Liu Y, Zhao J, Han Q, Liu L, Shen X. The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis. *Neurol Sci* 2018 December 01;39(12):2097-2106.

20) Sussman M, Benner J, Neumann P, Menzin J. Cost-effectiveness analysis of erenumab for the preventive treatment of episodic and chronic migraine: Results from the US societal and payer perspectives. *Cephalalgia* 2018 September 01;38(10):1644-1657.

21) Vu T, Ma P, Chen JS, de Hoon J, Van Hecken A, Yan L, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship of Erenumab (AMG 334) and Capsaicin-Induced Dermal Blood Flow in Healthy and Migraine Subjects. *Pharm Res* 2017 September 01;34(9):1784-1795.

22) Dua P, Hawkins E, van der Graaf, P H. A Tutorial on Target-Mediated Drug Disposition (TMDD) Models. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2015 June 01;4(6):324-337.

23) López-Palacios Sánchez LD. Sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias en farmacología [trabajo de fin de grado en Internet].[La Laguna]: Universidad de La Laguna, 2018 [Citado el 04/09/2020]. Disponible en: <http://riull.ull.es/xmlui/handle/915/8684>

24) Kielbasa W, Quinlan T. Population Pharmacokinetics of Galcanezumab, an Anti-CGRP Antibody, Following Subcutaneous Dosing to Healthy Individuals and Patients With Migraine. *J Clin Pharmacol* 2020 February 01;60(2):229-239.

25) Eptinezumab Overview. Creative Biolabs. Disponible en: <https://www.creativebiolabs.net/eptinezumab-overview.htm>

26) Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018 September 01;75(9):1080-1088.

- 27) Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018 July 01;38(8):1442-1454.
- 28) Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018 December 11;91(24):e2211-e2221.
- 29) Stauffer VL, Wang S, Voulgaropoulos M, Skljarevski V, Kovacic A, Aurora SK. Effect of Galcanezumab Following Treatment Cessation in Patients With Migraine: Results From 2 Randomized Phase 3 Trials. *Headache* 2019 June 01;59(6):834-847.