

# ANTIGORPUTZ MONOKLONALEN ERABILERA MIGRAINAREN TRATAMENDU PROFILAKTIKOAN

FARMAZIAKO GRADUA  
2021-2022 ikasturtea

Gradu amaierako lana

**Egilea:** Amaia Dulce Achondo

# AURKIBIDEA

LABURPENA .....	1
1. SARRERA .....	1
1.1. Migraina motak .....	3
1.2. Migrainaren diagnostikoa .....	3
2. HELBURUAK.....	4
3. GARAPENA .....	5
3.1. Migrainaren etiologia .....	5
3.2. Migrainaren fisiopatologia .....	5
3.3.Tratamendu klasikoa .....	6
3.3.1. Tratamendu sintomatikoa .....	7
3.3.2. Prebentziozko tratamedua .....	8
3.4.Tratamendu berriak.....	9
4. ANTIGORPUTZ MONOKLONALAK .....	10
4.1. Galcanezumab .....	13
4.2. Fremanezumab .....	15
4.3. Erenumab .....	16
4.4. Garabidean: Eptinezumab .....	16
4.5. Segurtasuna .....	18
4.6. Gaur egungo aplikazioa terapeutikan .....	19
5. ONDORIOAK .....	20
6. BIBLIOGRAFIA .....	21
7. ANEXOAK .....	24

## LABURPRENA

Migraina gaixotasun neurologikorik prebalenteena da mundu-mailan. Buruko min handia eragiten duen patologia da, krisietan agertzen dena, iraupen aldakorra duena, eta kronifikatzeko joera duena. Kasu hauetan, oso ezintzailea da sufritzen duen pazientearentzat, eta bizi-kalitatea asko baldintzatu dezake. Orain arte 2 tratamendu ezberdin erabili dira migrainak tratatzeko: abortiboa, sintomak agertzen diren momenturako, eta prebentiboa, krisien maiztasuna murrizteko. Hala ere, gaixotasunaren fisiopatologia zehatza ez da guztiz ezagutzen, eta erabiltzen diren tratamenduen eraginkortasuna zalantzazkoa da, krisiak murrizteko erakusten duten gaitasun eskasa dela eta.

Azken urteotan, ikerketa-ildo nagusienetarikoa gaixotasunean inplikaturik dauden markatzaile biologikoak deskubritzea izan da, migrainaren fisiopatologia hobeto ulertzeko eta aldi berean, aukera terapeutiko berriak diseinatu ahal izateko. Ikusi denez, migraina-krisietan kaltitoninaren genearekin lotutako peptidoaren (CGRP) mailak pertsona osasuntsuetan baino altuagoak dira, eta horrek, bide terapeutiko berri bat bideratzea ahalbidetu du. Horrela, CGRP-aren eta bere hartzailaren aurkako lau antigorputz monoklonal berri garatu dira: Galcanezumab, Fremanezumab, Erenumab eta Eptinezumab. Antigorputz horiekin egindako saiakuntza klinikoek migrainaren tratamenduan erabiltzearen aldeko ebidentzia erakutsi duten arren, oraindik ez dago epe-luzera eragin ditzaketen efektuen informaziorik.

Immunoterapia berri hau alternatiba gisa aurkezten da ohiko tratamenduetara erantzuten ez duten pazienteentzat. Merkatuan urte gutxi batzuk daramatzatenez soilik, oraindik ezjakintasuna dago epe luzera izango duten eraginen inguruan; horregatik, hurrengo urteetan zehar jarraipen eta ebaluazio zehatzak egin beharko dira, eraginkortasuna eta segurtasuna bermatu ahal izateko.

## 1. SARRERA

Zefaleak, buruko minarekin agertzen diren nerbio-sistemako nahasmendu ohikoenetarikoa dira, eta arreta anbulatorioan egiten diren kontsulten kausarik ohikoenak izaten dira. Buruko mina gaixotasun neurologiko zein sistemiko askoren sintoma denez, askotan zaila izaten da diagnostiko on bat egitea. Horregatik, 1988an International Headache Society-k (IHS) zefaleak sailkatzeko lehen sistema sortu zuen, "International Classification of Headache Disorders (ICHD)" izenekoa (1). Medikuntzan egindako aurrerapenak direla eta, sailkapen horrek hainbat berrikuspen behar izan ditu, eta gaur egun, 2018an eguneratutako 3. edizioa erabiltzen da diagnostikoa egiteko irizpide estandar gisa. Azken edizio honen arabera, bi zefalea mota bereizten dira: primarioak eta

sekundarioak (2). Zefalea primarioan, ez dago buruko minaren sintomatologia azaltzen duen kausarik; zefalea berez da gaixotasuna. Kategoria honetan sartzen dira migraina, zefalea tentsionala eta zefalea sortatan. Zefalea sekundarioan, aldiz, buruko mina beste patologia baten sintoma besterik ez da, etiologia neurologikoa izan dezakeena, infekziosoa, edo farmakoek eragindakoa (3).

Osasunaren Mundu Erakundearen (OME) arabera, prebalentziari dagokionez, migraina munduko seigarren gaixotasun prebalenteena da (4). Gainera, bigarren gaixotasun ezintzaileena da, lunbalgiaren atzetik, kontuan hartzen bada desgaitasunagatik galtzen diren urteen kopurua, eta lehenengoa da emakume gazteen artean (5, 6). Emaizta hauen aurrean, azken urteotan, OME-ek hainbat ekimen sustatu ditu migrainaren ikusgarritasuna eta migraina duten pertsona guztiei eskaintzen zaien osasun-arreta hobetzeko (7).

Migraina buruko min handia edo larria eragiten duen gaixotasun neurologikoa da, oso ezgaitzailea dena sufritzen duen pertsonarentzat. Buruko mina taupakaria izaten da, aldi bati eragiten diona eta krisi moduan agertzen dena. Krisi hauek 4 eta 72 ordu arteko iraupena izaten dute, eta batzuetan, aurretik aura batekin edo sintoma neurologiko iragankorrekin azal daitezke, ohikoena aura bisuala delarik (eskotomak, dirdirak, uhin-lerroen ikuskapena...) (2). Normalean, beste sintomekin batera agertzen da, hala nola, gorako eta goragale bezalako digestio-sintomekin batera. Sintomatologiak okerrera egiten du ariketa fisikoa egiten denean, argi gehiegi dagoenean eta usain edo zarata biziak daudenean; eta horrek, gaixoaren eguneroko bizimoduaren eta lanaren jarduerak egitea zailtzen ditu (8).

Migraina-krisien intzidentzia oso aldakorra izaten da gizabanakoen artean; horregatik gaixotasunak eragiten duen ezgaitasun-maila ezberdina izaten da indibiduo bakoitzean. Gradu ezberdinak egonda ere, argi dagoena da pertsona guztien bizi-kalitatea kaltetzen dela. Gehienek, gizarte-jardueraz gozatzeko ezintasuna adierazten dute, familia edo lagun-harremanak bideratzeko zailtasunak dituzte, eta askok, lan egiteko ahalmena galtzen dute. Migrainak eragindako ondoeza eta bizi-kalitatean eragindako eraginak okerragoak dira asaldura psikiatrikoak dituzten pazienteengan, ez dutenengan baino (9). Klinikari oinarritutako azterketek iradokitzen dute komorbilitate psikiatrikoak, bereziki antsietatea, depresioa eta estresa, arrisku-faktoreak direla migraina kronifikatzeko (10). Garrantzitsua da gaixotasun psikiatriko hauek behar bezala identifikatzea eta tratatzea, migrainarekin lotutako inpaktua areagotzen lagundu dezaketelako, pazientearen klinikari, tratamenduan eta pronostikoan eraginez.

Espainiako Neurologia Elkartearen (SEN) arabera, migrainak biztanleriaren % 12-13ri eragiten dio; horrek esan nahi du 5 milioi biztanle baino gehiagok pairatzen dutela gaixotasuna,

eta, beraz, gaixotasun neurologikorik nagusia dela gure herrialdean. Gainera, % 80 inguru emakumeak dira, oro har 20 eta 40 urte bitartekoak. Espainian, migraina duten pertsonen % 50ek baino gehiagok desgaitasun larria edo oso larria dute, eta desgaitasun oso larria migraina kronikoa dutenen ia % 70ek dute (4). Horregatik, migrainaren diagnostiko goiztiarra egitea ezinbestekoa da gaixoen bizi-kalitatea hobetzeko eta komorbilitateak murrizteko.

## **1.1 Migraina motak**

Migraina sailkatzeko 2 irizpide erabiltzen dira: sintomatologia eta maiztasuna. Sintomatologia kontuan hartuta, ICHD 3. edizioaren arabera, migraina aurarekin edo aurarik gabe sailkatzen da (2). Auradun migraina buruko min errepikakorra da, aura izeneko asaldura sentitiboaren ondoren agertzen dena: ikusmenaren asaldurak, inurridura sentazioak... Aurarik gabekoan ez dira asaldura horiek ematen, eta iraupen luzeagoa izaten du. Azken hau ohikoena izaten da, kasuen % 75 gutxi gorabehera suposatuz (11). Aldi berean, maiztasunaren arabera migrainak noizbehinkakoak izan daitezke, zefaleak hilean 15 egun baino gutxiagotan gertatzen direnean, edo kronikoak, hilean 15 egun edo gehiagotan agertzen direnean, haueetatik 8 egun migraintsuak direlarik. Kroniko bezala sailkatzeko, gainera, gutxienez hiru hilabeteetan zehar bete behar dira aipatutako baldintzak.

Estimaten da noizbehinkako migraina duten pertsonen % 3 inguruk migraina kronikoa garatzen dutela urtebeteko epean (12). Migraina kronikoaren garapena hainbat arrisku-faktoreekin lotu da, alde batetik faktore aldaezinekin (sexu femeninoa, maila sozioekonomiko eta hezkuntza-maila baxua) eta beste aldetik aldagarriak direnekin (antsietatea, depresioa, loaren apnea, obesitatea, analgesikoen eta kafeinaren kontsumoa) (13). Gainera, zefalea akutuaren tratamendu desegokiak gaixotasunaren kronifikazioan eragina duela ikusi da (14). Beraz, gaixotasunaren kronifikazioa geldiarazteko, arrisku-faktoreak ekidin behako lirateke, bereziki pazienteen esku daudenak (aldagarriak), eta aldi berean, aukera terapeutiko akutu egokia eta profilaxi eraginkorra egin beharko litzateke.

## **1.2 Diagnostikoa**

Migrainaren diagnostikoa egitea zaila izaten da, ez dagoelako azterketa espezifikorik buruko mina benetan migraina dela egiaztatzeko. Kasu gehienetan, ez da azterketa berezirik behar, eta diagnostikoa pazientearen sintometan oinarritzen da. Horretarako, medikuek anamnesia egokia eta miaketa zehatz bat egiten dute, buruko mina beste patologiarene ondorio ez dela ziurtatzeko. Migrainan-krisien maiztasuna eta intentsitateari buruz galdetzen zaie pazienteei, eta horrela

paziente bakoitzaren historia klinikoa osatzen da. Askotan, zaila izaten da pazienteentzat buruko minen krisiak gogoratzea, batez ere oso sarritan izaten dituztenentzat; horregatik, askotan azpi diagnostikatuta geratzen da. Hala ere, alarma-seinaleak dauden kasuetan edo irizpide-diagnostikoak betetzen ez dituzten zefaleen kasuetan, proba gehigarriak egiten dira, hala nola, garunaren tomografia konputerizatua, erresonantzia magnetikoa edo ziztada errakidea.

Buruko minaren aurrekariak dituzten paziente guztiak ebaluatu behar dira migraina modu goiztiarrean detektatzeko. Hala ere, diagnostiko goiztiarra egitea oso zaila izaten da. 2018ko Migraina Atlasak egindako inkestaren arabera, Espainia mailan, gaixoen % 75ek 2 urte baino gehiago behar izaten ditu behinbetiko diagnostikoa lortzeko (15). Atzerapen honen arrazoi nagusia izan daiteke pazienteek beranduegi joaten direla medikuarenera, eta kontsultzen dutenerako, migraina jada kronifikatuta dagoela. Gainera, lehen mailako zefalea askok antzeko ezaugarri klinikoak dituztenez, eta migraina-krisien sintomak aldakorrak direnez pertsonen artean, diagnostiko egokia egitea zaila da, eta horrek, denboran luzatzea eragiten du (4).

## **2. HELBURUAK**

Lanaren helburu orokorra migraina kronikoaren profilaxirako erabiltzen diren antigorputz monoklonalen inguruko bilaketa bibliografiko bat egitea da. Horretarako, azken urteetan argitaratutako informazio eguneratua eta fidagarria erabiliko da: Pubmed, Medline edo Cochrane datu baseak kontsultatzeaz gain, Munduko Osasun Erakundea (OMS), Sendagaien Europako Agentzia (EMA) eta AEMPS bezalako erakundeak publikatzen dituzten oharrek ere kontsultatuko dira. Lan honetan, antigorputz ezberdinen entsegu klinikoak berrikusiko dira, eraginkortasuna eta segurtasuna bermatzeko egindakoak, eta publikatutako artikuluetatik informazio eguneratua bildu, interpretatu eta baloratuko da. Gaur egun, baimenduta dauden antigorputzen artean, Galcanezumab, Fremanezumab eta Erenumab dira erabiltzen direnak. Hauek, migrainaren fisiopatologian agertzen den kaltzitoninaren genearekin lotutako peptidoari (CGRP) eta bere hartzaileari lotzen dira, buruko minen maiztasuna eta intentsitatea murrizteko.

Helburu partzialen artean, migrainaren fisiopatologia zein den jakitea, antigorputz monoklonalen ekintza mekanismoa ezagutzea, zein kasutan onartuta dagoen erabilera eta zer-nolako abantaila terapeutikoa suposatuko duen immunoterapia berri honen erabilera izango dira. Komertzializatuak izan zirenetik, eraginkortasunari eta segurtasunari buruzko datuak berrikusiko dira, ondorioak ateratzeko.

### **3. GARAPENA**

#### **3.1 Migrainaren etiologia**

Migraina eragiten duen kausa ezezaguna izan arren, badakigu neurona batzuek behar bezala funtzionatzeari uzten diotela, eta ondorioz, mezu okerrak bidaltzen dituztela. Horrek mina erregulatzen duen nerbio-sistemari eragin diezaioke (16).

Arrazoia edozein izanda ere, migraina-krisiak izatera bultzatzen duten zenbait faktore deskribatzen dira. Faktore garrantzitsuenak hurrengoak dira:

- Psikologikoak: estresa, antsietatea, depresioa
- Ingurumenekoak: usainak, zarata handiak, argi bizia, presio-aldaketak
- Elikagaiak: alkohola, txokolata, kafeina, tabakoa, glutamatoa, etab.
- Hormonalak: ziklo menstruala, haurdunaldia, aldaketa hormonalak
- Farmakoak: medikazioa gehiegi erabiltzea

Migrainak osagai genetiko garrantzitsua du; migraina duten paziente gehienek familiako aurrekariak dituzte (17). Gene askotako aldaketen ondorio dira, hau da, desordena poligenikoa da, eta migraina-mota desberdinen garapenean inplikaturako gero eta gene gehiago deskribatzen ari dira.

Estrogeno-kontzentrazioaren fluktuazioa migrainaren sustatzaile indartsua da. Emakume askotan, migraina menarkiarekin batera agertzen da, krisi gogorrek ematen dira hilekoarekin (hilekoaren migraina deritzona) eta okerrera egiten dute menopausian (18). Emakume gehienetan, migrainak haurdunaldian gutxitzen dira, nahiz eta batzuetan okerrera egin lehenengo eta bigarren hiru hilekoetan; erditu ondoren okerrera egiten du, estrogeno-mailak azkar jaisten direnean. Ahoko antisorgailuek eta beste tratamendu hormonal batzuek migraina okertu dezakete, eta auradun migraina duten emakumeen kasuetan, istripu zerebrobaskularrak izateko arriskuarekin lotu dira. Sexu-hormona femeninoak modulatzaile garrantzitsuak izanda, ulertzekoa da emakumeetan prebalentzia gizonezkoetan baino hiru aldiz altuagoa izatea (7).

#### **3.2 Migrainaren fisiopatologia**

Orain arte ez da ezagutzen migrainaren gertaera guztiak barne hartzen dituen fisiopatologia zehatzik. Teoria zaharretarikoak, teoria baskularrak, proposatzen zuen garun-barneko arterien basokonstriktzioa ematen zela, ondoren garun-kanpoko basodilatazioa, eta ondorioz migrainarekin

lotutako buruko mina agertzen zela (19). Baina hipotesi horrek ez zituenez gertaera guztiak azaltzen, baztertuta geratu da, eta beste teoria batzuk garatzen joan dira.

Gaur egun, onartzen den mekanismoa hipotesi neurobaskularrean oinarritzen da. Teoria honen arabera, buruko minaren eragilea sistema trigemino-baskularra da. Sistema hau osatuta dago, alde batetik, meningeetan dauden odol-hodiz (duramaterrekoak eta piamaterrekoak) eta beste aldetik, odol-hodi horiek inguratzen dituzten nerbio-zuntzez (trigeminoaren adar oftalmikotik datozen zuntz sensitibo aferentez). Nerbio-trigeminoaren proiektio aferenteek hodi meninge pialak eta duralak inerbatzen dituzte, eta proiektio eferenteek bigarren mailako neuronekin sinapsia egiten dute trigeminoaren nukleo-kaudalean (20).

Migrainaren krisia pizten duen estimulua ezezaguna izan arren, proposatu da migrainak dituzten pazienteek neuronen hiperkitxikagarritasuna dutela, horregatik, seinale batzuen aurrean trigeminoaren nerbio-zuntzak aktibatzen direla. Aktibazio honek 2 ondorio ditu:

1. Alde batetik, neuropeptido basoaktiboen askapena eragiten du, horien artean kaltitoninagenearekin lotutako peptidoa (CGRP), neurozinina A, substantzia P eta glutamatoa (21). Neuropeptido horien askapenak meningeetan inflamazioa eragiten du, eta duramaterreko plasmaren basodilatazioa eta estrabasazioa eragiten dute, hantura neurogenikoa sortuz. Fenomeno honen ondorioz, nerbio-zuntzak sensibilizatzen dira, eta hori dela eta, mingarriak ez diren estimuluei, mingarriak izango balira bezala erantzuten zaie.
2. Beste aldetik, zuntz hauek informazio nozizeptiboa bidaltzen dute meningeetatik trigeminoaren nukleo kaudalera, gero talamora, eta azkenik, kortexera, non minaren estimulua integratzen den (21, 22).

Migrainaren fisiopatologiaren ikuspegi argiagoa izateak, gaixotasuna tratatzeko aukera berriak ikertzea ahalbidetu du. Honek, CGRP-ren kontrako antigorputz monoklonalen garapena ekarri du.

### **3.3 Tratamendu klasikoa**

Patogeniaren konplexutasuna dela eta, gaixotasuna azpi-tratatuta dago gaur egun (12). Tratamendu-aukerak nahiko mugatuak dira, eta gutxi batzuk daude soilik ebidentzian ondo oinarrituta. Migraina kronifikatzen denean, zailagoa izaten da tratatzea; horregatik, helburu garrantzitsuena kronifikazio hori saihestea da. Horretarako, faktore-abiarazleak ekidin behar dira,



tratamendu farmakologiko profilaktiko egokia erabili, gogo-aldartearen manei u eraginkorra egin eta beste komorbilitate batzuk kontrolatu.

Migraina duten pazienteei errutina bat jarraitzea gomendatzen zaie, hala nola, loaldian erregulartasuna izatea, nahikoa hidratatzea, ordu berdinean jatea, eta baita ere prebentziorako lagundu dezaketen neurri ez-farmakologikoak jarraitzea: ariketa aerobikoa praktikatzea, terapia kognitibo-konduktualak, akupuntura, eta azalean zeharreko nerbio estimulazio elektrikoa egitea (5). Hala ere, paziente gehienentzat, ez da nahikoa, eta tratamendu farmakologikoa beharrezkoa izaten da nolana ere, neurri ez farmakologikoekin konbinatzen dena.

Tratamendu farmakologikoari dagokionez, bi terapia mota erabiltzen dira: tratamendu abortiboa eta tratamendu prebentiboa (3). Edozein kasutan, farmakoak aukeratzeko orduan kontuan hartu behar da krisien maiztasuna eta larritasuna, beste sintomen agerpena, aurreko tratamenduei erantzuna, tolerantzia eta pazientearen ezaugarriak (haurdunaldia, gaixotasun kronikoak...) (19).

### **3.3.1 Tratamendu sintomatikoa**

Sintomak agertzen direnean erabiltzen da. Fase goiztiarrean hastea gomendatzen da, neurona trigeminobaskularren estimulazio fasean, alegia (horrela, krisia desegin daiteke). Helburua da zefalearen kontrola bi ordutan lortzea, berragertzeak ekidinez. Hainbat aukera daude tratamendu sintomatikoa gauzatzeko; kasu bakoitza aztertu behar da, migraina mota, intentsitatea, sintomak eta pazientearen ezaugarriak balioetsiz.

- **Analgesikoak eta antiinflamatorio ez-esteroideoak (AIEE):**

Zehaztugabeko tratamendua izan arren, lehenengo aukerako farmakoak dira krisi arinak eta neurritsuak tratatzeko (24). Gehien erabiltzen direnak parasetamola eta azido azetilsalizilikoak (AAS) dira. Pazienteak gorakoak baditu, antagonista dopaminergikoak erabil daitezke (metoklopramida eta klopromazina). AAS, parasetamol eta kafeinaren konbinazioa eraginkorragoa da krisi baten aurrean, kafeinak AIEE-en xurgapena faboratzeaz gain, maila-zentralean basouzkurdura eragiten duelako. Kafeina duten sendagaiak erabiltzen dituzten pazienteak kontu handiz monitorizatu behar dira, erreboteko buruko mina garatzeko probabilitatea handiagoa baita; kafeinak kronifikazio-prozesuan lagundu dezakeelako.

- **Triptanak**

Eraginkorrak dira goiz ematen direnean, mina arina edo neurritzkoa den bitartean. Tratamendu espezifikoa da migrainetarako, 2.lerrokoa. Bi mekanismoen bidez jarduten dute

migrainan: alde batetik, basouzkurdura intrakraneala eraginez, eta beste aldetik, trigeminoaren bukaera nozizeptiboetan neurotransmisoreen askapena inhibituz, batez ere serotoninaren 5-HT 1B/1D hartzaileen bidez. Horien efektua 20-60 minutuan hasten da, eta antiemetiko eta AIEEekin batera hartuz efektua areagotzen da. Zefalearen berragertzea lehenengo 24 orduetan ematen bada, triptanaren dosia 2-4 orduetan errepika daiteke. Farmako hauen erabilera kontraindikaturak dago bihotzeko gaixotasun iskemikoa eta gaixotasun baskular periferikoa duten pazienteetan.

Familia honetako farmakorik erabiliena Sumatriptana da; triptanen artean zaharrena, oraindik ere *gold standar*-tzat hartzen dena (23). Hala ere, hainbat eragozpen ditu: bioerabilgarritasun txikia, erdibizitza plasmatico laburra eta lipodisolbagarritasun txikia. Bigarren belaunaldiko triptanoek (zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, almotriptan, eletriptan eta frovatriptan), propietate farmakozinetiko hobekak dituzte. Triptan baten porrotak ez du beste triptan baten arrakasta baztertzen, eraginkortasun-profil ezberdinak dituztelako.

- **Ergotaminikoak**

Migraina tratatzeko erabili ziren lehenengo farmako espezifikokoak dira, gaur egun 3. lerrokoak direlarik. Errepikakorrak eta iraupen luzeak diren krisietan erabiltzen dira. Eragin basouzkurtzailea dute, triptanen antzera, baina eraginkortasun eta segurtasun-maila txikiagoarekin. Farmakologia konplexua dute, hainbat hartzaileekin elkar eragiten dutelako (5-HT,  $\alpha$ -adrenergikoak eta D2). Ondorioz, eragin desiragaitz ugari eragiten dituzte, hala nola, goragaleak eta gorakoak, arazo baskularrak, muskuluetako mina, karranpak... Baina arazorik garrantzitsuena ergotaminikoek induzituriko buruko mina edo gehiegizko erabileraren ondoriozko errebote-efektua da. Horregatik, ergotaminikoen erabilera asko murriztu da.

### **3.3.2 Prebentziozko tratamendua**

Migrainaren maiztasuna eta intentsitatea murrizteko erabiltzen da. Era berean, helburua ezgaitasuna murriztea, tratamendu akutuaren eraginkortasuna areagotzea eta analgesikoen gehiegizko erabilera murriztea da. Espainiako Neurologia Elkarteareak gomendatzen du tratamendu prebentiboa erabiltzea hilean 3 krisi baino gehiago pairatzen badira, krisien intentsitatea oso altua bada, eta tratamendu sintomatikoarekiko erantzun eza edo intolerantzia agertzen bada. Hasiera batean, monoterapia erabiltzen da, dosi eraginkor minimoekin. Ez bada erantzunik lortzen, dosia igo daiteke efektu terapeutikoa lortu arte edo albo ondorioak larriak agertu arte, beti ere pazientearen komorbilitateak kontuan hartuta (25). Terapia gutxienez 3 hilabetez eta gehienez 12 hilabetez mantendu behar da, eta 6-8 astez hartu behar dira, eraginkorrak ez direla jo aurretik. Paziente gehienek 6 hilabeteko tratamendua behar dute migrainak kontrolatzeko; ordutik aurrera, farmakoa pixkanaka erretiratu daiteke. Farmako

erabilienak dira beta-blokeatzaileak, kaltzio antagonistak, antiepileptikoak, antidepressiboak (hobe inhibitzaile selektiboak erabiltzea triziklikoak erabiltzea baino, azken horien albo-ondorioak nabarmenagoak baitira) eta A toxina botulinikoa. Monoterapiarekin kontrolik lortzen ez bada, biterapian beta-blokeatzaileak amitriptilinarekin edo neuro-modulatzaileekin konbinatzea gomendatzen da.

Aukera terapeutiko guzti hauek krisiak kontrolatzeko erabiltzen dira. Azpimarratu behar da, gaur egun, migrainaren gaixotasuna sendatzen duen tratamendurik ez dagoela. (23)

### 3.4 Tratamendu berriak

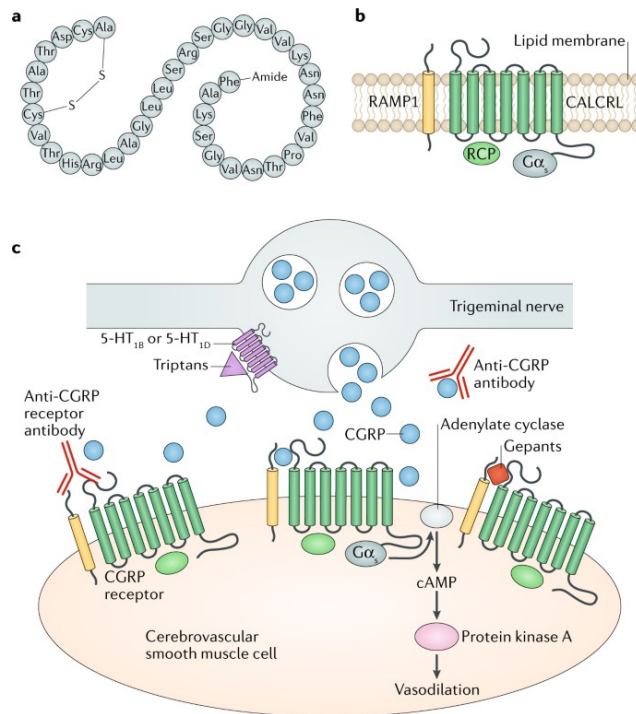
Migrainaren fisiopatologiaren aurkikuntza berriek aukera eman dute gaixotasunari buruzko ikuspegi berriak izatera, eta horrek, itu farmakologiko berriak proposatzeko orduan lagundu du. Migrainan inplikaturik dauden molekulen artean, kaltzitoninaren genearekin lotutako peptidoa (CGRP) funtsezko papera duen molekula garrantzitsuenetariko bat da (26).

CGRP 37 aminoazidoko neuropeptido bat da, kaltzitonina izeneko familiakoa (1a irudia). Nerbio-sistema periferiko zein zentralako neuronetan adierazten da (22), eta paper garrantzitsua dauka sistema kardiobaskularraren erregulazioan, nerbio-bulkada nozeptiboetako modulazioan eta inflamazio neurogenikoaren bitartekaritzan (24). Nerbio-trigeminoa aktibatzen denean, CGRP askatzen da; ondorioz, hartzaiak aktibatzen dira eta basodilatazio intrakraneala ematen da. Aldi berean, CGRParen askapenak meningeen inflamazioa eragiten du (12) eta nozizepzioaren sensibilizazioaren ondoren, minaren pertzepzioa areagotzen du (26, 27).

Azken bi hamarkadetan, agerian geratu da CGRPk berebiziko garrantzia duela migrainaren patogenesisian. Ebidentzia klinikoko hiru lerroetatik lortutako emaitzek babesten dute ondorio hori (24):

1. Migraina-krisietan, CGRP maila-altuak adierazten dira.
2. CGRP exogenoaren zain barneko injekzioak migraina bezalako koadroa eragiten du.
3. CGRP hartzaiaren antagonista selektiboak eraginkorrak dira migrainaren tratamenduan.

Beraz, CGRP molekularen ekintza blokeatzea itu-terapeutiko berritzaile moduan proposatu da azken urteetan. Hasieran, hartzaiaren antagonistak ikertzen hasi ziren, *gepanteak*, eta eraginkorrak izan arren, alde batera utzi behar izan ziren epe luzera hepatotoxikotasuna eragiten zutelako. Ondoren, antigorputz monoklonalak garatu zituzten, CGRP eta hartzaiaren kontrakoak. (28, 1c irudia).



1. irudia. CGRPren transmisioan parte hartzen duten osagaiak eta CGRPekin lotutako migrainaren terapiarako ekintza-guneak. a) Giza kaltzitoninaren genearekin lotutako peptidoaren aminoazidoen egitura. b) CGRP hartzailaren konplexua, mintz-zeharreko bi proteinaz eta beste bi proteina zitoplasmatikoz osatuta. c) CGRPekin lotutako migraina-terapien iturriak, CGRP duen nerbio-trigeminoaren zain dilatatu batean ilustratuak, muskulu-leun zerebrobaskularren zelula bat inberbatzen duena (32).

#### 4. ANTIGORPUTZ MONOKLONALAK

Antigorputzak (Ab), immunoglobulinak ere deituak, immunitate humoralean parte hartzen duten glukoproteina espezializatuak dira. Organismoaren B linfzitoek ekoizten dituzte, odolean eta sistema-linfatikoan zirkulatzen dute eta antigeno izeneko molekulak ezagutzeko eta lotzeko gaitasuna dute, hauek suntsituz edo neutralizatuz.

Antigorputz monoklonalak (mAb, ingelesetik *monoclonal antibody*), B linfzito klon bakar batek sortutako antigorputzak dira. Antigorputz hauek berdin-berdinak dira, guztiak zelula ama klon beretik datoztelako. mAb diseinatu daitezke intereseko antigeno edo itu zehatz bati aurre egiteko, prozesu patologiko jakin bat eteteko edo zelula-ekintza jakin bat suspertzeko. 1975ean deskubritu ziren, Khöllerrek eta Milsteinek hibridomaren teknologia garatu zutenean. Aurkikuntza honi esker, Fisiologia eta Medikuntzako Nobel saria jaso zuten 1984an (29). Teknologia hori aurrerapen garrantzitsua izan zen, antigorputz berdin-berdinen eta espezifikoen iturri ia agortezina lortzeko aukera eman zuelako.

Hibridomaren teknologia erabilia, sagu-jatorriko antigorputz monoklonalak sintetizatu ziren, baina gizakietan errefuxa-immunologikoa ematen zela ikusi zen. Hori ekiditeko, ingeniariak genetikoaren garapenari esker, mAb errekonbinanteak sintetizatu ziren, non, DNA birkonbinatzailearen bidez, immunoglobulinen sagu-jatorrizko zatiak giza-jatorrizko zatiekin ordezkatu ziren. Gaur egun, klinikan erabiltzen diren antigorputz monoklonal mota gehienak era honetakoak dira.

Jatorriaren arabera, lau antigorputz monoklonal mota bereiz daitezke, batez ere konposizioagatik eta espezifitateagatik ezberdintzen direnak:

- Murinoak: saguetatik eratorriak. Erabili diren lehenengoak izan dira, baina eraginkortasun terapeutiko eskasa dute. Era honetakoak diren antigorputz monoklonalek -omab atzizkia daramate.
- Kimerikoak: sagu eta gizaki jatorrizkoak. Antigorputz antikimerikoen sorrera bultzatzen dute. Era honetakoak diren mAb-ak -ximab atzizkia daramate.
- Humanizatuak: % 90 gizakiarena eta % 10 saguarena. Era honetakoak direnak -zumab atzizkia daramate.
- Guztiz gizakiratuak: hoberen toleratzen direnak; ez da ia errefusarik ematen. Era honetakoak direnak -umab atzizkia daramate.

CGRP-aren ekintza blokeatzeko, peptidoaren eta bere hartzailearen kontrako antigorputz monoklonalak garatu dira. Gaur egun, EMA-k hiru mAb onartu ditu migrainaren prebentziorako: Galcanezumab, Fremanezumab eta Erenumab. Horietatik, lehenengo biak peptidoari espezifikoki lotzen dira, antigeno-antigorputz konplexua eratzen dute eta ondorioz peptidoa ezin da hartzaileetara lotu. Aldiz, Erenumab peptidoaren hartzailera lotzen da, eta horrela, ezin da bere lotugaia den CGRP lotu (30). Badago laugarren antigorputz monoklonal bat, Eptinezumab izenekoa, FDAk 2020. urte hasieran onartu zuena Estatu Batuetan, eta komertzializatu dagoena merkatu estatubatuarrean (31). 2022.urtearen hasieran, EMA-k autorizazioaren eskaera onartu zuen European, baina Espainian komertzializatu aurretik, Europar Batzordearen onarpena behar du. Aurreikusten da 2023.urterako Eptinezumab eskuragai egongo dela gure herrialdean, baina hori, aldeztu aurreko erregulazio-prozesuaren arabera izango da. Eptinezumab CGRP-ra lotzen da, baina beste farmakoak ez bezala, administrazioa zain-barnekoa da. Lau antigorputz ezberdinen ezaugarriak eta berezitasunak 1.taulan laburbiltzen dira.

1. taula. Migrainaren prebentziorako antigorputz monoklonalen ezaugarri nagusiak (24).

	<b>Galcanezumab</b>	<b>Fremanezumab</b>	<b>Erenumab</b>	<b>Eptinezumab</b>
Itua	CGRP	CGRP	CGRP hartzailea	CGRP
FDA onarpena	2018	2018	2018	2020
EMA onarpena	2018	2019	2018	2022
Administrazio-bidea	Larruazalpekoa	Larruazalpekoa	Larruazalpekoa	Zain-barnekoa
Dosia (mg)	-1. dosia: 240 -Hurrengoak: 120	-225/hilean -675/hiru hilabetero	70-140	100 (max. 300)
Maiztasuna	Hilabetero	Hilabetero edo hiru hilez behin	Hilabetero	Hiru hilez behin
Antigorputz mota	Humanizatua	Humanizatua	Guztiz gizakiratua	Humanizatua
IgG mota	IgG4	IgG2	IgG2	IgG1

Antigorputz monoklonalak bereziki egokiak dira migrainaren tratamendu profilaktikorako, abantaila asko baitituzte beste tratamendu-aukera batzuen aldean (32). Erdibizitza seriko luzea dutenez (20-50 egun), pazienteek gutxiagotan har dezakete medikamentua, hau da, administrazioen artean denbora gehiago igaro daiteke. Horrek, pazientearen atxikimendua eta tolerantzia hobetzen ditu tratamenduarekiko. Gainera, beren itura afinitate eta selektibitate handiarekin lotzen direnez, albo-ondorio eta efektu desiragaitz asko saihesten dira. Beste molekula exogenoak ez bezala, antigorputzak ez dira gibeletik metabolizatzen, baizik eta, proteinak izanik, aminoazidoetan degradatzen dira. Ondorioz, gibelesko eta giltzurrunetako metabolismoa saihesten denez, ez dute interakziorik beste farmakoekin, eta aldi berean, gibelesko toxikotasuna ekiditen dute. Konposizioagatik eta pisu molekular handiagatik, ez dute ia hesi-hematoentzefalikoa zeharkatzen, eta horri esker, nerbio-sistema zentralaren alterazioak saihesten dira, hala nola sedazioa, zorabioak eta abar.

Desabantaila nagusia da aho-bidez aktiboak ez direla; horregatik, injekzio bidez administratu behar dira. Galcanezumab, Fremanezumab eta Erenumab larruazalpetik ematen dira, larruazalpeko injekzio baten bidez. Farmakoak luma edo xiringa autoinjektagarrietan formulatuta daude, horrela pazienteak berak autoadministratu dezake etxean. Administrazioa egiteko gorputzeko zonalde ezberdinak erabili daitezke, baina orokorrean, izterrak, sabelaldea eta besoen

aurrealdea aukerakoak izaten dira. Normalean, lau astean behin administratzen dira, ez dute dosi-eskalarik behar, eta eraginkorrak dira lehenengo egunetatik. Eptinezumab, ordea, zain-barnetik administratzen da, beraz, pazienteak ospitalera hurbildu behar dira bertan profesional batek administratzeko, baina administrazioa hilabetean behin izan beharrean, hiru hilez behin administratzen da.

Beste medikamentu biologikoak bezala, mAb-ak izan dezaketen arazoetako bat immunogenizitatea da, hau da, immunitate-sistemak proteina arrotzak ezagutzeko eta horien aurka erreakzionatzeko gaitasuna. Horrek, eraginkortasuna murriztu edo erreakzio anafilaktikoak eragin dezake (33). Ospitalean dispentsatzen diren farmakoak dira, eta Gizarte Segurantzak bakarrik finantzatzen ditu baldintza zehatz batzuk betetzen dituzten pazienteetan, 2. taulan agertzen direnak alegia.

Taula 2. Antigorputz monoklonalen indikazioa AEMPS-en arabera, eta finantziatzerako baldintzak.

<b>Indikazioa</b>	Migrainen profilaxia, hilean gutxienez 4 migraina krisi dituzten helduetan.
<b>Gizarte Segurantzak finantziatzeko baldintzak</b>	Hilean 8 krisi edo gehiago izatea, eta gutxienez 3 hilabetez erabilitako 3 tratamendu prebentiboen porrota izatea, horietako bat toxina botulinikoa izanik.

Galcanezumab (34) , Fremanezumab (36) eta Erenumab (38) posizionamendu terapeutikoen txostena.

Gaur egun eskuragarri dauden ikerketek erakutsi dute lau farmakoak eraginkorrak direla migraina kronikoa prebenitzeko; izan ere, zefalea-krisien kopurua murrizten dute, farmako sintomatikoen kontsumoa murrizten dute eta desgaitasuna hobetzen dute (30).

#### 4.1 Galcanezumab

Galcanezumab antigorputz monoklonal humanizatu bat da (IgG4), CGRPri lotzen dena eta bere jarduera biologikoa eragozten duena. Emgality® izenarekin merkaturatuta dago: luma aurrekargatu bat da, 120 mg galcanezumab dituena 1 mL-tan. Hasieran, 240 mg-ko karga-dosia gomendatzen da (jarraian administratzen diren 2 injekzioen bidez), eta ondoren 120 mg hilero (34).

Farmakoaren ebaluazioa migraina kronikoaren prebentzian REGAIN izeneko entsegu klinikoan burutu zen: III. fasekoa, aleatorizatua, itsu bikoitza eta plazeboarekin kontrolatua (35). 1117 pazienteek hartu zuten parte, 18 eta 65 urte bitartekoak, eta guztiek migraina-kronikoa zuten (hilean  $\geq 15$  egun zefalea, eta horietatik  $\geq 8$  egun migraina-krisiekin). Pazienteak hiru taldetan

banatu ziren, 1:1:2 proportzioan: lehenengo taldeari Galcanezumab 120 mg administratu zitzaion (n=278), bigarren taldeari Galcanezumab 240 mg (n=277) eta hirugarrenari plazeboa (n=558). Tratamendua 4 astean behin administratu zitzaien, 12 aste bitartean, eta entsegua 9 hilabetez jarraitu zen. Pazienteen % 85 emakumeak izan ziren, % 79,1 arraza zurikoak eta bataz besteko adina 41 urtekoa zen. Oro har, taldeak oinarrizko ezaugarrietan orekatuta zeuden.

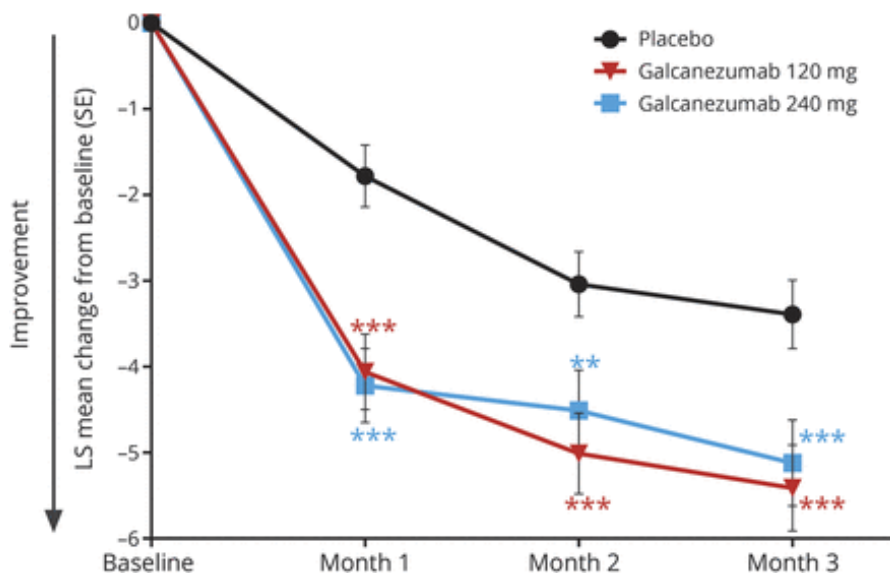
Balorazioa egiteko aldagai nagusia, hilean izandako migraina-egunen (Migraine Headache Days, MHD) kopuruaren batez besteko aldaketa orokorra izan zen. Entseguaren hasieran, pazienteen bataz besteko MHD 19,4-koa zen, moderatu-larri bezala definituta. Tratamenduaren 12. astean, MHDren murrizketa  $\approx$  5 egunekoa izan zen Galcanezumab talde bietan, eta plazeboarekin alderatuta, ezberdintasunak estatistikoki esanguratsuak izan ziren (3.taula). Beraz, Galcanezumabarekin zeuden talde biek erakutsi zuten MHD kopuruaren batez besteko murrizketa handiagoa zela plazeboarekin zeuden taldearekin alderatuta. (2.irudia)

Taula 3. REGAIN entsegu klinikoan lortutako eraginkortasunaren emaitzak.

	<b>Galcanezumab 120 mg</b>	<b>Galcanezumab 240 mg</b>	<b>Plazeboa</b>
n (paziente kopurua)	277	278	558
MHD basala	19,36	19,17	19,55
MHD tratamenduaren ondoren*	14,53	14,55	16,81
Batezbesteko aldaketa	-4,83	-4,62	-2,74
Tratamenduen arteko aldea	-2,09	-1,88	
IC % 95	(-2,92; -1,26)	(-2,71; -1,05)	
P balioa	<0,001	<0,001	

\*Tratamenduaren 12 astetan lortutako balioak (35).





2. irudia. MHDren murrizketa hilabete bakoitzean. Hilabete bakoitzeko buruko minaren murrizketa (MHDs) estatistikoki handiagoa zen Galcanezumab bi taldeetan, plazebo-taldean baino. Galcanezumab dosien arteko ezberdintasunak ez ziren esanguratsuak. LS = least square; SE = errore estandarra. \*\*\*p < 0.001 vs placebo; \*\*p < 0.01 vs placebo (35).

## 4.2 Fremanezumab

Fremanezumab antigorputz monoklonal humanizatu bat da (IgG2), CGRPari espezifikoki lotzen dena. Ajovy® izenarekin merkaturatuta dago. Bi pauta ezberdin jarraitu daitezke: 225 mg hilean behin, edo 675 mg 3 hilabeteetan behin. Administrazioa larruazalpeko injekzioaren bidez egiten da. Onura terapeutikoa 3 hilabete epean ebaluatu behar da, hiru dosi jaso ondoren, tratamenduarekin jarraitzeko edo eteteko beharra baloratzeko (36).

mAb honen eraginkortasuna 30049 entsegu klinikoan ebaluatu zen, 1130 pazienteek parte hartu zuten. III. faseko entsegu izan zen, itsu bikoitzekoa, aleatorizatu eta plazeboarekin kontrolatuta, non Fremanezumab bi dosi-erregimen ezberdin konparatu ziren (37). Horretarako, pazienteak hiru taldeetan banatu zituzten 1:1:1 proportzioan: Fremanezumab 675/ 225/ 225 mg (n = 379), Fremanezumab 675/ plazebo/ plazebo (n = 376), eta plazebo (n = 375). Tratamendua 28 egunetan behin administratu zen, 12 astez (guztira hiru dosi). Entseguaren emaitzen arabera, Fremanezumab bi dosiek nagusitasuna demostratu zuten plazeboaren aurrean MHD kopurua murrizten: 675/ 225/ 225 mg-ko pauta -1,8 egun plazeboarekiko, eta 675/ plazebo/ plazebo hiruhileko pauta -1,7 egun (p<0,001).

### 4.3 Erenumab

Erenumab giza antigorputz monoklonal bat da, CGRParen hartzaileari lotzen dena. Gomendatutako dosia 70 mg 4 astetan behin da, larruazalpeko injekzio baten bidez ematen dena. Erenumabek zinetika ez-lineala aurkezten du, hartzailearekin lotzearen ondorioz. Hala ere, dosi terapeutikoak administratzean, farmakozinetika lineala da nagusiki, hartzailearekiko loturaren saturazioa dela eta (38).

Eraginkortasuna eta segurtasuna ebaluatzeko, 20120295 entsegua egin zen (39). II. faseko ikerketa izan zen, randomizatua, multizentrikoa, itsu bikoitzekoa eta plazeboarekin kontrolatua. 667 pazienteek parte hartu zuten, eta 3 taldetan banatu zituzten 2:2:3 proportzioan: Erenumab 70 mg (n = 191), erenumab 140 mg (n = 190) eta plazebo (n= 286). 4 astean behin administratu zitzaien medikazioa, 12 aste bitartean. Entseguaren emaitzek erakutsi zuten Erenumab bi dosien nagusitasuna plazeboaren aurrean MHD kopurua murriztean: erenumab 70 mg -2,46 egun plazeboa baino, eta erenumab 140 mg -2,45 egun (p<0,001). Ezberdintasunak estatistikoki esanguratsuak izan ziren bi talde aktiboentzat, plazeboarekin alderatuta (38).

### 4.4 Garabidean: Eptinezumab

Eptinezumab garatu den azken anti-CGRP da, oraindik Espainian eskuragarri ez dagoena. Antigorputz monoklonal humanizatua da (IgG1), CGRPari lotzen dena eta bere ekintza blokeatzen duena. Beste mAbs ez bezala, zain-barneko infusio baten bidez administratzen da: 30 minutuko infusio gisa dosifikatzen da, eta osasun-zentro batean egin behar da. Gomendatutako dosia 100 mg-koa da hiru hilabete behin, eta beharrezkoa den kasuetan, 300 mg-raino igo daiteke dosia. Eptinezumab 1 ml-ko 100 mg ontzietan aurkezten da, eta administratu aurretik, 100 mL NaCl % 0,9arekin berrosatu behar da (31).

Eptinezumabaren eraginkortasuna eta segurtasuna III. faseko bi saiakuntza klinikotan frogatu da: PROMISE-1 migraina episodikoan eta PROMISE-2 migraina kronikoan. PROMISE-2 III.faseko entsegua izan zen, aleatorizatua, itsu bikoitzekoa, multizentrikoa eta plazeboarekin kontrolatua talde paraleloetan (40). 1121 paziente errekrutatu ziren, 18 eta 65 urte bitartekoak, guztiek migraina-kronikoarekin. Batez besteko adina 40,5 urte izan zen; gehienak emakumeak (% 88,2) eta zuriak (% 91,0). Pazienteak ausaz esleitu ziren Eptinezumab 100 mg (n=356), Eptinezumab 300 mg (n=350) edo plazeboa (n=366) jasotzeko, 1:1:1 proportzioan. Pazienteek bi aldiz jaso zuten tratamendua, lehena 0. egunean eta bigarrena 12. astean, eta guztira, azterlanaren iraupena 32 astekoa izan zen.

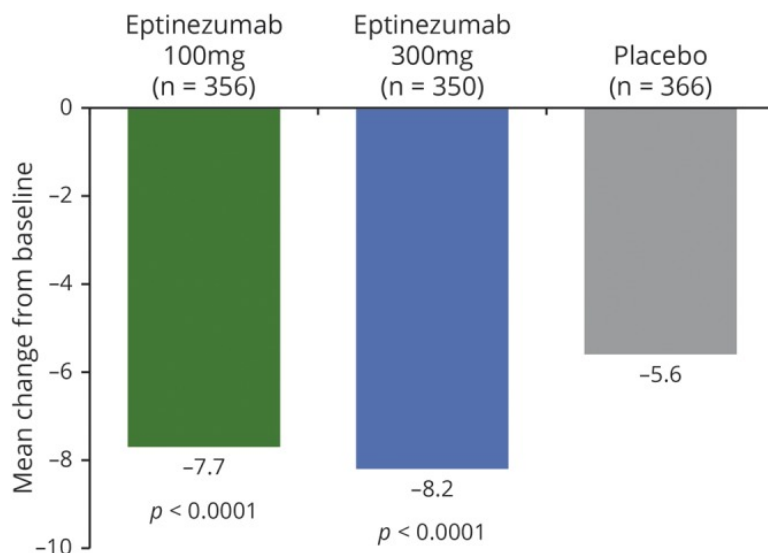
Eraginkortasuna baloratzeko irizpide nagusia 1. astetik 12. astera arte izandako MHDren aldaketa izan zen. Pazienteek eDiary izeneko eguneroko bat bete behar zuten, non eguneroko osasun-egoera eta migraina-krisi kopurua adierazten zuten. Entseguaren hasieran, pazienteen batz besteko MHD 16,1koa izan zen talde guztietan. 100 eta 300 mg-ko dosiek estatistikoki esanguratsuak ziren MHDren murrizketak erakutsi zuten: MHDak 8,5era jaitsi ziren 100 mg-ko eptinezumab taldean (-7,7 egun), 7,9ra 300 mg-ko eptinezumab taldean (-8,2 egun) eta 10,5era plazebo taldean (-5,6 egun). Farmakoaren eragina infusioaren ondorengo 1. egunean ikusi zen, eta pazienteen >% 50ek jakinarazi zuten migrainaren intzidentzia nabarmen murriztu zitzaiela, hasierako mailekin alderatuta (3. irudia).

Eptinezumab ondo onartua izan zen estudio honetan. 507 pazienteek (% 47,4) albo-ondorioen bat edo gehiago pairatu zituen. Ohikoenak nasofaringitisa eta hipersentikortasuna izan ziren, baina intzidentzia, oro har, orekatua izan zen tratamendu-taldeen artean. Farmakoarekin lotutako eragin desiragaitz nabariak, nekea eta goragalea izan ziren. Eptinezumabarekin tratatutako pazienteen % 1,9k tratamendua eten zuten eragin desiragaitzen ondorioz.

In vitro demostratu da Eptinezumab eta CGRParen arteko lotura oso azkarra ematen dela, eta disoziatzeko joera nahiko motela dela; horrek azaldu dezake eptinezumabaren ekintza-hasiera azkarra eta erdibizitza luzea (31). Gainera, frogatu da, kontzentrazio baliokideetan, Eptinezumab CGRPek Fremanezumab baino bi aldiz azkarrago inhibitzen duela.

Farmako berri guzti hauen mugarik handiena epe luzera duten efektuei buruzko informazio falta da. Eptinezumabaren kasuan, segurtasuna epe luzera ebaluatu zen PREVAIL azterlanean (41). 128 pazienteek hartu zuten parte, non, bi urteetan zehar, tratamendua jaso zuten. Gehien informatutako efektu desiragaitzak nasofaringitisa (% 14,1), goiko arnasbideko infekzioa (% 7,8), sinusitisa (% 7,8) eta bronkitisa (% 5,5) izan ziren. Immunogenizitateari dagokionez, anti-eptinezumab antigorputzen ekoizpena detektatu zen lehengo asteetan zehar (24.asteen kontzentrazio maximoak behatu ziren) baina denborarekin mailak murrizten joan ziren paziente guztietan, 104.asteen detektatu ezin ziren mailetara iritsi arte. Pazienteek 4. astean jakinarazitako emaitzetan hobekuntzak ikusi ziren, eta, oro har, 104. astera arte mantendu ziren. Beraz, migraina kronikoa zuten helduetan, Eptinezumab 300 mg-k segurtasun-profil ona, epe luzerako immunogenizitate mugatua eta osasunarekin lotutako bizi-kalitatearen hobekuntzak erakutsi zituen.

Estatu Batuetan Vyepti® izen-komertzialarekin merkaturatuta dago, eta espero da Espainian 2023. urterako komertzializatuta egotea.



3.Irudia. Balorazio-irizpide nagusia: 1.astetik 12.astera arte izandako migraina-egunen batz besteko murrizketa (40).

#### 4.5 Segurtasuna

Eraginkortasunaz gain, segurtasun- eta onargarritasun-profilak funtsezkoak dira saiakuntza kliniko batean ikertutako tratamendu baten onura terapeutiko orokorra ebaluatzeko. mAb guztien albo-ondorioen profila oso antzekoa da (injekzio-lekuko erreakzioak, pruritoa edo eritema, arnas-bideko infekzioak, idorreria, bertigoa, nekea), eta immunogeniziteren ondorioz sortutako antigorputzen ekoizpenak ez dirudi eraginkortasunean eraginik duenik (42). Aipatutako entsegu klinikoetan ez zen desberdintasun kliniko esanguratsurik egon antigorputz monoklonalen eta plazebo dosien artean segurtasun- edo onargarritasun-emaiza bakar batean ere. Ez zen heriotzarik eman ikerketak iraun zuten bitartean, eta agertutako albo-ondorio gehienak larritasun arin edo ertainekoak izan ziren.

Oraindik ez dago epe-luzeko segurtasun daturik, horregatik, ez dago argi CGRParen ekintza basodilatatzailerako blokeatzeak maila-kardiobaskularrean eragin kaltegarriak izango dituenik, edo emakume haurdunetan eklamsia eragin dezakeenik (43). Entsegu klinikoetan gaixotasun kardiobaskular eta zerebrobaskularrak dituzten pazienteak baztertu direnez, ziurgabetasun handia dago paziente horietan gertaera iskemikoek okerrera egin dezaketen edo ez.

Segurtasunari buruzko datu bakarrak epe-laburrekoak dira, hau da, farmakoen eraginkortasuna frogatzeko entseguetan jakinarazi zirenak. Entsegu horietan komunikatutako gertaera kardiobaskularrek (hipertentsioa, takikardia, palpitazioak) eragin txikia eta antzekoa izan zuten plazeboaren eta mAb taldeen artean. Gainera, gertaera kardiobaskular larrien kasu isolatuak

izan ziren, baita iskemia miokardikoarenak ere, baina ezin izan zen frogatu kausazko erlazioa beste faktore batzuen presentziagatik (35, 37, 39).

Halaber, mAb ez dira gomendatzen haurdunaldian, edoskitzaroan eta populazio pediatrikoan. Talde hauek entsegu klinikoetatik kanpo geratzen direnez, ez daude segurtasun-datu nahikorik, eta beraz, informazio gehiago izan arte, ez da gomendatzen mAb-ekin tratatzea.

#### **4.6 Gaur egungo aplikazioa terapeutikan**

Plazeboaren aurrean eraginkorrak eta seguruak direla demostratu duten arren, mAb ez dira lehen-lerroko farmakotzat hartzen, hainbat arrazoiengatik: kostu handia suposatzen dutelako (1800-2300 € urtero paziente bakoitzeko) (43), epe luzerako segurtasun-daturik ez dagoelako eta ez dagoelako eraginkortasunari buruzko azterketa konparatiborik lehen-lerroko gainerako farmakoekin. Praktika klinikoan, azken tratamendu-lerro batera mugatzen da hauen erabilera.

Tratamendu mugatuak eta puntualak direnez, funtsezkoa da erantzuna hiru hilabetera ebaluatzea. NICEren gomendioen arabera (ingelesetik *National Institute for Health and Care Excellence*), mAb-ekin tratamendua etetea gomendatzen da buruko-minen maiztasuna ez bada gutxienez % 30 murrizten (44). Antigorputz monoklonal guztiek molekula berean eragiten dutenez (CGRP), horietako batek huts egin ondoren, oro har, ez da gomendatzen mota bereko beste farmako batera aldatzea (antzeko eraginkortasuna espero delako). Hala ere, azken hilabeteetan publikatutako ikerketa batean, demostratu da nola CGRP hartzailearen kontrako mAb-ari (Erenumabi) erantzuten ez dioten pazienteek, CGRParen kontrako mAb batera (Galcanezumab edo Fremanezumab) eraginkorra izan daitekeela. Datuen arabera, hiru pazienteetatik batek tratamendu-aldaketaz baliatu daiteke (45).

Espanian, aipatutako lehenengo hiru antigorputzak onartuta eta komertzializatuta daude. Eraginkortasun- eta segurtasuna-profila antzekoa izanik, eta elkarren artean konparatzen dituen entsegurik ez dagoenez, bata edo bestea erabiltzearen erabakia autonomia erkidego bakoitzeko ospitaleen menpe dago. Osakidetzako Farmazia Batzorde Korporatiboak eta Zuzendaritza Kontseiluak adostutakoaren ondorioz, Euskal Autonomia Erkidegoan lehenetsita dagoen aukera Galcanezumab da, eta beste bi aukerak eskuragarri egongo dira kontraindikazio edo intolerantzia kasuetarako. 2021an, Guruzetako Ospitalean antigorputz honen eraginkortasuna eta segurtasuna ebaluatu zen bertako pazienteetan (Anexo 1 eta 2). Ospitaleko praktika klinikoan lortutako emaitzek, entsegu klinikoen eraginkortasun-datuak indartzen dituzte, MHD murrizketa handiagoa izanik. Aldiz, segurtasunari dagokionez, idorreria izan zuten pazienteen ehuneko handiagoa izan zen, eta injekzio-lekuan izandako erreakzioak ez ziren hain ohikoak izan. Ondorioz, funtsezkoa da

praktika klinikoan mAb-en segurtasun- eta eraginkortasun-profila ebaluatzeko ikerketa gehiago egitea.

## 5. ONDORIOAK

Migraina gaixotasun neurologikorik ohikoena da gure herrialdean. Prebalentzia altua izan arren, oraindik azpi-diagnostikatuta dago, eta ondorioz, kasu gehienetan ez da behar bezala tratatzen.

Migrainaren fisiopatologian inplikaturik dagoen CGRParen ekintza-mekanismoa ezagutzeak aukera eman du molekula honen jarduera-biologikoan eragiteko, tratamendu berrien bidez. Horien artean, CGRP aurkako antigorputz monoklonalak ditugu, zeinak alternatiba berria bihurtu diren ohiko tratamenduetara erantzuten ez duten pazienteentzat. Antigorputz monoklonalak aukerakoak dira hilean gutxienez 4 migraina krisi dituzten helduetan. Orain arte, Espainian hiru mAb komertzializatu dira: Galcanezumab, Fremanezumab eta Erenumab, eta 2022.urte hasieran EMAk Eptinezumab izeneko laugarren bat onartu du. Entseguetan lortutako emaitzen arabera, guztiek demostratu dute eraginkortasuna plazeboaren aurrean, eta komunikatu diren albo-ondorioen arabera, seguruak eta ondo onartuak dirudite.

Oraindik epe-luzeko informazio eskasa dagoenez, ezin da ziurtatu antigorputz monoklonalen erabilera aukera terapeutikorik egokiena denik migraina kronikoaren tratamendu prebentiborako. Hala ere, argi dago tratamendu hauek paziente askoren bizimodua aldatzeko gaitasuna dutela, buruko minen krisien maiztasuna eta eragindako desgaitasun-maila murrizten dutelako eta bizi-kalitatea hobetzen delako.

Antigorputz monoklonalek bide-terapeutiko berria zabaldu dute migrainaren tratamenduaren auzian. Hilean zehar izandako buruko-min kopurua murrizten dutela demostratu duten arren, oraindik segurtasunari buruzko informazioa falta da, bereziki, epe-luzera izan dezaketen eragin desiragaitzei buruzko informazioa. Horregatik, etorkizunean saiakuntza gehiago egin beharko dira, alderdi hau ebazteko, eta gainera, epe luzeko eraginkortasuna demostratzeko.

Beraz, gaur egun, CGRParen kontrako antigorputz monoklonalak aukera egokienetarikoak dira migraina kronikoaren tratamendu profilaktikoan erabiltzeko.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- (1) Loreto Cid JM. Cefaleas, evaluación y manejo inicial. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2014; 25 (4): 651-657
- (2) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018; 38 (1): 1–211.
- (3) May A. Hints on Diagnosing and Treating Headache. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115 (17): 299-308.
- (4) Pérez Menéndez A. *Sociedad española de Neurología.*
- (5) Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020; 396:1204-1222.
- (6) Steiner, T.J., Stovner, L.J., Jensen, R. et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain.* 2020; 21 (1): 137
- (7) Cefaleas. Centro de Prensa de la OMS (Organización Mundial de la Salud). Published 2016ko apirilaren 16. Eskuragarri: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
- (8) Diener HC, Solbach K, Holle D, Gaul C. Integrated care for chronic migraine patients: epidemiology, burden, diagnosis and treatment options. *Clin Med (Lond).* 2015; 15 (4): 344-50.
- (9) Ramírez Parrondo R y Arrieta Antón E. Comorbilidad de la migraña y los trastornos psiquiátricos. *Semergen.* 2014; 40 (3): 162-164
- (10) Buse, D.C., Silberstein, S.D., Manack, A.N, Papapetropoulos S and Lipton RB.. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol.* 2013; 260:1960–1969.
- (11) Migrainaren tratamendua. *INFAC.* 2018; 26 (9): 77-84.
- (12) Su M and Yu S. Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization. *Mol Pain.* 2018;14:1744806918767697.
- (13) Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. *Rev Neurol.* 2012; 54: 629-37.
- (14) Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Cady R, Buse DC. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology.* 2015; 84(7): 688-95.
- (15) Impacto y situación de la migraña en España. Atlas 2018.
- (16) Pearl Ben-Joseph E. Migrañas [Internet]. Nemours Children's Health. 2018 [2022ko martxoaren 20an kontsultatuta]. Eskuragarri hemen: <https://kidshealth.org/es/teens/migraines.html>
- (17) Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(2): 174-182.
- (18) Grøtta Vetvik K and MacGreggor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol* 2017; 16 (1): 76–87.

- (19) Golden L P. Migraine Overview and Summary of Current and Emerging Treatment Options. *Am J Manag Care*. 2019; 25 (2): S23-S34.
- (20) Benarroch EE. CGRP: Sensory neuropeptide with multiple neurologic implications. *Neurology*. 2011; 77(3): 281- 287.
- (21) Zarco Montero LA, Pretelt F, Millan SP, Gil LN. Sistema trigémino vascular y cefalea. *Univ. Méd*. 2013; 54 (1): 92-103.
- (22) Santos-Lasaosa S, Belvis R, Cuadrado ML, Diaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL et al. CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. *Neurología*. 2019.
- (23) Guías diagnosticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. 2015. Eskuragarri: [https://www.sen.es/pdf/guias/Guia\\_oficial\\_de\\_practica\\_clinica\\_en\\_cefaleas\\_2015.pdf](https://www.sen.es/pdf/guias/Guia_oficial_de_practica_clinica_en_cefaleas_2015.pdf)
- (24) Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E and Costa A. Recent advances in migraine therapy. *SpringerPlus*. 2016; 637 (5).
- (25) Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. 4th ed. Madrid: Luzán 5; 2020.
- (26) Digre KB. What's New in the Treatment of Migraine? *J Neuroophthalmol*. 2019; 39 (3): 352-359.
- (27) Russo AF. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP): A New Target for Migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015; 55 (1): 533-552.
- (28) Tso AR, Goadsby PJ. Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the Next Era of Migraine Prevention? *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19 (8): 27-4.
- (29) Villaescusa Castillo L. Producción de anticuerpos monoclonales. *Panorama Actual Med*. 2017; 41(409)
- (30) Choreño-Parra JA, Carnalla-Cortés M, Martínez-Zúñiga N, et al. Anticuerpos monoclonales contra el CGRP para el tratamiento de la migraña crónica y episódica. *Rev Mex Neuroci*. 2018; 19(4): 45-61.
- (31) Morgan KW, Joyner KR. Eptinezumab: A calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody infusion for migraine prevention. *SAGE Open Med*. 2021; 9.
- (32) Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K and Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies- successful translation from bench to clinic. *Nat. Rev. Neurol*. 2018; 14: 338-350.
- (33) Medicamentos biológicos en migraña, hiperlipemias y asma. *INFAC*. 2021; 29 (8): 72-82.
- (34) Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality ®). 2019. Eskuragarri: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf?x97643>
- (35) 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; 91 (24): 2211-2221.




- (36) Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de fremanezumab (Ajovy®). 2020. Eskuragarri: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT\\_11-2020-fremanezumab-Ajovy.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_11-2020-fremanezumab-Ajovy.pdf)
- (37) Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377 (22): 2113-2122.
- (38) Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab (Aimovig®). 2019. Eskuragarri: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-erenumab-Aimovig.pdf?x10638>
- (39) Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil 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; 16 (6): 425-434.
- (40) Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*. 2020; 94 (13): 1365-1377.
- (41) Kudrow D, Cady RK, Allan B, Pederson SM, Hirman J, Mehta LR, Schaeffler BA. Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. *BMC Neurol*. 2021; 21(1): 126.
- (42) Gómez MT, De la Calle B. Abordaje terapéutico de la migraña. *Bol Farmacot Cast*. 2021; 22 (2): 1-10.
- (43) Goñi O, Leache L, Lacalle E, Acín MT. Que queda y que hay de nuevo en el manejo farmacológico de la migraña. *Bol Inf Farmacoter Navar*. 2021; 29 (1): 1-23.
- (44) Management of migraine. Prophylactic treatment. NICE. Kotsultaren data: 02/05/2022]. Eskuragarri: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta682/chapter/1-Recommendations>
- (45) Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, Kamm K, Ruscheweyh R, Gendolla A. 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.

## 7. ANEXOAK

Anexo 1. Galkanezumabaren eraginkortasunaren ebaluazioa migraína kroniko eta episodikoaren profilaxian, ospitale tertziario batean.

**66** CONGRESO NACIONAL  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
FARMACIA HOSPITALARIA **2021**  
VIRTUAL  
18-21 OCTUBRE



FARMACIA  
ADAPTACIÓN  
RESULTADOS  
OPORTUNIDADES

**FARO**


### EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE GALKANEZUMAN EN PROFILAXIS DE MIGRAÑA CRÓNICA Y EPISÓDICA REFRACTARIA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Antón Méndez X, Luri FdManzanos M, Moñino Blázquez B, Barroso Castro J, Ligros Torres M, Calleja Bueno A, Fernández Peña A, Casas Arrate J.  
Servicio de Farmacia - Hospital Universitario Cruces.


OBJETIVO

Evaluar la efectividad de la profilaxis con galkanezumab en pacientes con migraña crónica (MC) o episódica (ME) refractaria tras las 12 primeras semanas de tratamiento.


MATERIALES Y MÉTODOS




Estudio observacional retrospectivo de pacientes con MC o ME que habían completado 12 semanas de tratamiento con galkanezumab hasta el 1 de mayo de 2021.



Revisión de la historia clínica y formularios con escalas de dolor e impacto funcional al inicio del tratamiento y a las 12 semanas. Comparación de resultados.




- Datos demográficos (Sexo, edad).
- Tipo de migraña: MC o ME.
- Nº de grupos terapéuticos previos.
- Días de migraña/mes (DMM).
- EVA (dolor), HIT-6 (impacto funcional).




Se utilizó la Tasa de reducción (TR) de episodios de migraña para evaluar la efectividad de galkanezumab. Se consideró que la profilaxis era efectiva si producía una TR de al menos 50% de DMM (TR ≥ 50%).


RESULTADOS




65




80%  
20%



Edad:  
48 [23-78] años.




72,3% MC  
27,3 % ME




DMM:  
21,7 ± 7,8 días.


% Pacientes según líneas de tratamiento previas:




36,9% (5)




38,5% (4)



20% (3)

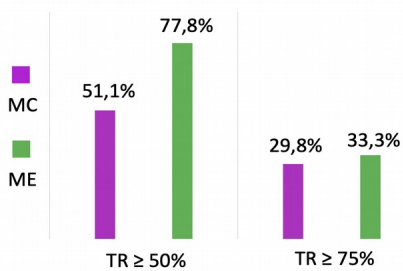


3% (2)



1,5% (1)

% Pacientes según TR:



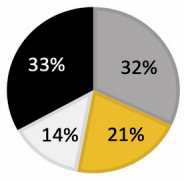
Mejoría en escala EVA:

< EVA: 66%  
Mejoría ≥ 3 pts. 28%

83%  
56%

Mejoría HIT-6 por paciente:


57 pacientes con impacto funcional muy severo al inicio. Tras 12 semanas, el impacto era:



CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio refuerzan los datos de los ensayos clínicos:

- TR ≥ 50% en el 51,1% de pacientes con MC vs. 27,6% en REGAIN.
- TR ≥ 50% en el 77,8% de pacientes con ME vs. 62,3% y 59,3% en EVOLVE-1 y 2.



xabieram93@gmail.com

918

## EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DE GALCANEZUMAB EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Luri Fernández de Manzanos M., Antón Méndez X., Moñino Blázquez B., Calleja Bueno A., Fernández Peña A., Ligros Torres M., Barroso Castro J., Casas Arrate J. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Cruces.

### Objetivo

Analizar el **perfil de seguridad de galcanezumab** en la profilaxis de pacientes adultos con migraña en un hospital de tercer nivel.

### Material y Métodos

Estudio **retrospectivo** unicéntrico

Pacientes con **migraña refractaria**

Tratamiento con **galcanezumab** durante al menos 12 semanas

01/03/2020 hasta el 01/05/2021

### Variables recogidas

Edad

Sexo

Tipo de migraña (crónica (MC) o episódica (ME))

Tratamiento antimigrañoso previo.

### Evaluación perfil de toxicidad de galcanezumab

- Revisión de historias clínicas

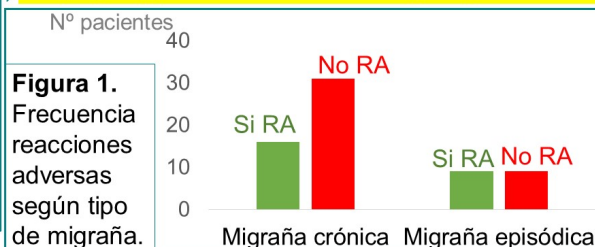
- Identificación reacciones adversas (RA) en los tres primeros meses de tratamiento

### Resultados

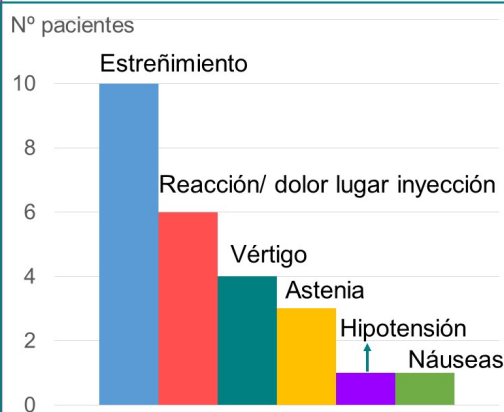


Se analizaron **65 pacientes**  
 Mediana (rango) de edad de 48 (23-78) años.  
 80% mujeres  
 72% migraña crónica  
 Fracaso previo a: antiepilépticos (95,4%), antidepresivos (90,7%), calcioantagonistas (66,1%), betabloqueantes (63,1%) y toxina botulínica (60%).

**25 (38,5%) pacientes** sufrieron algún tipo de RA



**Figura 1.** Frecuencia reacciones adversas según tipo de migraña.



**Figura 2.** Tipo de reacciones adversas descritas por los pacientes.

**Tabla 1.** Frecuencia de reacciones adversas (RA) descritas en los ensayos clínicos y en la muestra de estudio.

	Ensayos clínicos*		Muestra de estudio	
	MC	ME	MC	ME
Reacción/dolor lugar inyección	9,1-12,4%	12,4-25,9%	6,4%	16,7%
Nasofaringitis	3-6%	2,7-8,4%	0	0
Infección tracto respiratorio	3%	1,5-5,8%	0	0
Estreñimiento	<2%	<2%	12,8%	22,2%
Vértigo	<2%	<2%	6,4%	5,5%
Astenia	<2%	<2%	4,2%	5,5%

MC: migraña crónica, ME: migraña episódica  
 \* Ensayos clínicos EVOLVE-1 y 2 y REGAIN

### Conclusiones

- Las **reacciones adversas por galcanezumab** fueron de **carácter leve-moderado**, sin describirse ninguna reacción grave-fatal. Es necesario realizar estudios con mayor número de pacientes y tiempo de estudio.
- Es importante recoger sistemáticamente los efectos adversos de medicamentos de reciente comercialización para **conocer el perfil de seguridad** en la **práctica clínica**.