

# Comparación de la eficacia de eptinezumab, galcanezumab, fremanezumab y erenumab en migraña crónica

CLARAMUNT GARCÍA R<sup>1</sup>, MUÑOZ CID CL<sup>2</sup>, SÁNCHEZ RUIZ A<sup>3</sup>

1. Hospital Virgen de Altagracia de Manzanares, España.

2. Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España.

3. Hospital Universitario de Jaén, España.

Fecha de recepción: 09/11/2023 - Fecha de aceptación: 09/12/2023

FIRST ONLINE

## RESUMEN

**Objetivo.** Establecer, mediante una comparación indirecta (CI) frente a placebo, si eptinezumab (Ep), galcanezumab (Gal), fremanezumab (Fre) y erenumab (Ere) pueden considerarse alternativas equivalentes en eficacia para el tratamiento preventivo de la migraña crónica.

**Materiales y Métodos.** Se realizó una búsqueda en Pubmed de ensayos clínicos pivotaes (EC) de eptinezumab(300mg/12 semanas), galcanezumab(240mg/4 semanas), fremanezumab(675mg/12 semanas) y erenumab(140mg/4 semanas) para el tratamiento preventivo de la migraña crónica. La variable de comparación fue el porcentaje de pacientes con respuesta  $\geq 50\%$  y  $\geq 75\%$  (% de pacientes con una reducción del 50 y 75% de los días de migraña al mes, respectivamente) en la semana 12 tras el inicio del tratamiento. Se calculó el riesgo relativo (RR) comparado

con placebo y, con estos valores, se realizó un CI de estos fármacos mediante el método Bucher (calculadora ITC, Indirect Treatment Comparisons, de la Agencia Canadiense de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

**Resultados.** Se encontraron cuatro EC, uno con cada fármaco, todos ellos comparados con placebo como comparador común. Todos los estudios presentaban una metodología similar. Tras aplicar el método de Bucher, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los CI realizados.

**Conclusión.** De acuerdo con los resultados obtenidos, dado que no se han establecido diferencias estadísticamente significativas entre los distintos fármacos en términos de eficacia, la elección de uno u otro debe basarse en criterios de seguridad y eficiencia.

Palabras clave: **anticuerpo monoclonal, cgrp migraña, eptinezumab, galcanezumab, fremanezumab, erenumab.**

## *Efficacy comparison of eptinezumab, galcanezumab, fremanezumab and erenumab in chronic migraine*

### ABSTRACT

**Objective.** To establish, through an indirect comparison (IC) against placebo, whether eptinezumab (Ep), galcanezumab (Gal), fremanezumab (Fre) and erenumab (Ere) could be considered equivalent alternatives in efficacy for the preventive treatment of chronic migraine.

**Materials and Methods.** A Pubmed search was performed for pivotal clinical trials (CTs) of eptinezumab(300mg/12 weeks), galcanezumab(240mg/4 weeks), fremanezumab(675mg/12 weeks) and erenumab(140mg/4 weeks) for the preventive treatment of chronic migraine. The variable for comparison was the percentage of patients with  $\geq 50\%$  response and  $\geq 75\%$  response (% of patients with a 50 and 75% reduction in migraine days per month, respectively) at week 12 after the start of treatment. Relative risk (RR)

compared to placebo was calculated and, with these values, an IC of these drugs was performed using the Bucher method (ITC calculator, Indirect Treatment Comparisons, of the Canadian Agency for Health Technology Assessment). Results. Four CTs were found, one with each drug, all of them compared to placebo as a common comparator. All the studies presented a similar methodology. After applying the Bucher method, no statistically significant differences were found in any of the ICs performed.

**Conclusion.** According to the results obtained, given that no statistically significant differences have been established between the different drugs in terms of efficacy, the choice of one or the other should be based on safety and efficiency criteria.

Keywords: **monoclonal antibody, cgrp migraine, eptinezumab, galcanezumab, fremanezumab, erenumab.**

## INTRODUCCIÓN

Las cefaleas son, a día de hoy, uno de los problemas neurológicos más comunes en la población, que tienen una importante repercusión en la calidad de vida del paciente.<sup>1</sup>

Las más frecuentes son<sup>2,3</sup> la cefalea tipo tensional (60%), la migraña (15%) y la cefalea en racimos (0,2-0,3%). No existe un marcador biológico o de neuroimagen que permita diferenciar las distintas clases por lo que el diagnóstico sigue siendo estrictamente clínico. Se estima que la prevalencia en España es del 8-18% según la región autonómica<sup>4</sup>, similar a la media en los países occidentales (10-16%) donde hay un claro predominio femenino (3:1).<sup>3</sup>

La migraña crónica hace referencia a aquella en la que los pacientes debutan con cefalea 15 o más días al mes durante un periodo de tiempo mayor a 3 meses, incluyendo al menos 8 días al mes en los cuales la cefalea y los síntomas asociados corresponden a ataques de migraña.

Alrededor del 25% de los pacientes con migraña crónica es subsidiario de recibir tratamiento preventivo. El objetivo de este es disminuir la frecuencia de las crisis, el número de días con cefalea al mes y hacer que éstas sean más leves y, por tanto, más manejables. El fármaco oral por excelencia que ha demostrado su eficacia en el tratamiento preventivo de la migraña crónica es el topiramato (50 mg/12 horas), y en el caso de mala tolerabilidad o no respuesta se pueden utilizar betabloqueantes (propranolol), IECA/ARAII (candesartán), ácido valproico o flunarizina. Si no hay respuesta a 2 o más de ellos, se utilizaría toxina botulínica y en último término anticuerpos monoclonales antagonistas del ligando péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), como 3<sup>a</sup> o 4<sup>a</sup> línea<sup>3</sup>.

En este sentido, en los últimos años se han aprobado varios anticuerpos monoclonales para el tratamiento preventivo de la migraña crónica. En España, a día de hoy, disponemos de 4 anticuerpos monoclonales antagonistas del CGRP cuya financiación está restringida a pacientes con 8 o más días de migraña/mes (migraña episódica de alta frecuencia y en pacientes con migraña crónica) y tres o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de migraña crónica. Estos anticuerpos monoclonales son: eptinezumab<sup>5</sup>, galcanezumab<sup>6</sup>, fremanezumab<sup>7</sup> y erenumab<sup>8</sup>.

Todavía no se dispone de suficiente evidencia para poder comparar la eficacia de estos antagonistas del CGRP frente al topiramato. No obstante, según el estudio de Overeem et. al, la eficacia de los anticuerpos monoclonales anti CGRP para reducir los días de migraña al mes no difiere de la del topiramato.

Lo que sí que se ha demostrado de estos fármacos es su superioridad frente a placebo en sus ensayos clínicos pivotales correspondientes<sup>10-13</sup>, pero no se disponen de comparaciones directas entre ellos que nos puedan ayudar a posicionarlos en la práctica clínica diaria.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó, a fecha 05/09/2023, una búsqueda en PubMed de los ensayos clínicos (EC) pivotales que dio para cada medicamento la autorización para la indicación en tratamiento preventivo de la migraña: eptinezumab (100mg/12 semanas; Ep100, 300mg/12 semanas;

Ep300), galcanezumab (120mg/4 semanas; Gal120, 240mg/4 semanas; Gal240), fremanezumab (225mg/4 semanas; Fre225, 675mg/12 semanas; Fre675) y erenumab (70mg/4 semanas; Ere70, 140mg/4 semanas; Ere140) para la migraña crónica. Las palabras clave utilizadas fueron: monoclonal antibody, crpg migraine, eptinezumab, galcanezumab, fremanezumab, erenumab. Se recopilaron las características principales de cada ensayo (características del ensayo, edad media, sexo, media de días de cefalea al mes, si los rescates estaban permitidos, número de pacientes, días de migraña al mes, pacientes con cefalea por uso excesivo de fármacos, brazos de cada ensayo, variable de eficacia medida) y se evaluó si había diferencias importantes entre ellos.

Como variable para la comparación se tomaron los resultados del porcentaje de pacientes con  $\geq 50\%$  de respuesta y  $\geq 75\%$  de respuesta (% de pacientes con una reducción del 50 y 75% de los días de migraña al mes, respectivamente) en la semana 12 tras el inicio del tratamiento. Con los resultados del 50% y 75% de respuesta se calculó el riesgo relativo (RR) respecto a placebo. Finalmente, con estos valores se realizó una comparación indirecta (CI) de estos fármacos mediante el método de Bucher (calculadora ITC, Indirect Treatment Comparisons, de la Agencia Canadiense de Evaluación de Tecnologías Sanitarias meter). Se compararon entre sí las dosis menores de los 4 fármacos (Ep100, Gal120, Fre225, Ere70) y las dosis mayores entre ellas (Ep300, Gal240, Fre675, Ere140). Se analizaron los resultados, viendo si había diferencias estadísticamente significativas entre estos cuatro fármacos.

## RESULTADOS

Se encontraron 4 EC<sup>10,11,12,13</sup>, uno para para fármaco estudiado, todos ellos con un grupo placebo como comparador común. Las características principales de todos los EC y de los pacientes que estos incluyen vienen resumidas en la tabla 1.

Todos los estudios presentaron una metodología similar (diseño, características de la población a estudio, criterios de inclusión, variable principal). Sin embargo, en el EC del erenumab se incluyeron menos pacientes que en el resto de EC y se trata de un estudio en fase 2, mientras que el resto son fase 3. Otra diferencia significativa, que podría limitar la validez de los resultados obtenidos en la comparación indirecta, es que los pacientes incluidos en el EC del fremanezumab presentaban menos días de cefalea al mes (unos 13 días) respecto al resto de EC (unos 20 días en el EC de eptinezumab y erenumab y unos 28 días en el EC del galcanezumab).

Una vez analizadas estas limitaciones en cuanto a la diferencia en el número de pacientes y en la fase del estudio del erenumab, y el menor número de días de cefalea al mes en los pacientes incluidos en el EC del fremanezumab, se aceptaron para la CI. Se procedió al cálculo del RR respecto a placebo de cada fármaco en los 4 EC, tanto con la variable  $\geq 50\%$  de respuesta a la semana 12 como con la variable  $\geq 75\%$  de respuesta a la semana 12, cuyo resultado se resume en la tabla 2. Con estos valores de RR, y tras aplicar el método Butcher, se obtuvieron los valores de Odds Ratio (OR), que quedan resumidos en la tabla 3 ( $\geq 50\%$  de respuesta) y tabla 4 ( $\geq 75\%$  de respuesta).

**Tabla 1. Características principales de los ensayos clínicos pivotales de antagonistas CGRP en el tratamiento preventivo de la migraña crónica.**

	EPTINEZUMAB	GALCANEZUMAB	FREMANEZUMAB	ERENUMAB
Tipo de estudio	Aleatorizado	Aleatorizado	Aleatorizado	Aleatorizado
	Doble ciego	Doble ciego	Doble ciego	Doble ciego
	Fase 3	Fase 3	Fase 3	Fase 2
Variable principal	Reducción DMM a las 12 semanas	Reducción DMM a las 12 semanas	Reducción DMM a las 12 semanas	Reducción DMM a las 12 semanas
Edad Media (SD)	40 (11)	41 (12)	41 (12)	42 (11)
Número de pacientes	1072	1117	1130	667
% de mujeres	88%	85%	88%	83%
Rescates	Permitidos	Permitidos	Permitidos	Permitidos
Brazos del estudio (n° pacientes)	100 mg (n = 356)	120 mg (n = 273)	225 mg (n = 375)	70 mg (n = 191)
	300 mg (n = 350)	240 mg (n = 274)	675 mg (n = 375)	140 mg (n = 190)
	Placebo (n = 366)	Placebo (n = 538)	Placebo (n = 371)	Placebo (n = 286)
Media (SD) de días de cefalea al mes	20.5 (3.1)	28.0 (4.1)	13.1 (5.7)	20.8 (3.8)
DMM (SD)	16.1 (4.6)	19.4 (4.5)	16.2 (5.1)	18.0 (4.6)
Pacientes con cefalea por fármacos (%)	40.2%	63.7%	52%	41%

DMM= días de migraña al mes. SD= desviación estándar.

**Tabla 2. Riesgo Relativo (IC95%) del tratamiento biológico frente a placebo en pacientes con respuesta  $\geq 75\%$  y  $\geq 50\%$ .**

	RR (CI 95%)	
	75% de respuesta (semana 12)	50% de respuesta (semana 12)
Ep100 mg vs P	1.78 (1.32-2.40)	1.47 (1.25-1.71)
Ep300 mg vs P	2.21 (1.66-2.94)	1.56 (1.34-1.82)
Gal120 mg vs P	1.56 (0.87-2.78)	1.79 (1.36-2.36)
Gal240 mg vs P	1.96 (1.13-3.37)	1.79 (1.35-2.35)
Fre675 mg vs P	2.17 (1.4-3.38)	2.25 (1.76-2.89)
Fre225 mg vs P	2.1 (1.35-3.27)	2.08 (1.61-2.67)
Ere70 mg vs P	2.18 (1.31-3.62)	1.7 (1.29-2.23)
Ere140 mg vs P	2.68 (1.65-4.35)	1.75 (1.34-2.3)

Ep100: eptinezumab 100mg/12semanas; Ep300: eptinezumab 300mg/12 semanas; Gal120: galcanezumab 120mg/mes; Gal240: galcanezumab 240mg/mes; Fre675: fremanezumab 675mg/12 semanas; Fre225: fremanezumab 225mg/mes; Ere70: erenumab 70mg/mes; Ere140: erenumab 140mg/mes.

Tras realizar las CI, y a raíz de los resultados obtenidos de OR, en los pacientes con  $\geq 50\%$  de respuesta podría pensarse que eptinezumab no fuese tan eficaz como galcanezumab, erenumab y fremanezumab, y erenumab no tan eficaz como galcanezumab. Sin embargo, ningún resultado de estas CI obtuvo diferencias estadísticamente significativas, excepto eptinezumab 100mg/12 semanas frente a fremanezumab 225mg/4 semanas (OR (IC 95%) = 1.53 (1.14-2.05);  $p=0.005$ ).

En los pacientes con  $\geq 75\%$  de respuesta a dosis altas de biológico, y a raíz de los resultados obtenidos de OR, podría pensarse que eptinezumab fuese más eficaz que fremanezumab y galcanezumab, y erenumab y fremanezumab más eficaces que galcanezumab. No obs-

tante, ninguna de estas comparaciones obtuvo significación estadística. Respecto a las dosis bajas en pacientes con  $\geq 75\%$  de respuesta podría igualmente sospecharse que eptinezumab, fremanezumab y erenumab podrían obtener mejores resultados que galcanezumab, y fremanezumab los mismos resultados que erenumab, pero estas comparaciones tampoco alcanzaron la significación estadística.

## DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos, dado que no se han establecido diferencias estadísticamente significativas entre los distintos fármacos en términos de eficacia, la elección de uno u otro debería basarse en criterios de seguridad y eficiencia. Estos resultados van en consonancia a los de otros estudios realizados, como en el de Aleksovska, et. al.

Tan sólo se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre eptinezumab (100mg/12 semanas) y fremanezumab (225mg/4 semanas) a favor de eptinezumab, en pacientes con  $>50\%$  de respuesta. Sin embargo, esta misma comparación realizada en pacientes con reducción del más del 75% de días de migraña al mes no es significativa, al igual que al comparar las dosis mayores de estos fármacos (eptinezumab 300mg/12 semanas y fremanezumab 675mg/12 semanas) tanto en  $>50\%$  de respuesta como  $>75\%$  de respuesta. Esto, unido a las limitaciones del estudio por tratarse de una comparación indirecta, hace que este resultado tenga que tomarse con cautela.

Finalmente, comentar que estos fármacos han demostrado su eficacia respecto a placebo tanto en los mencionados ensayos clínicos como en otros estudios en práctica clínica real, como el de Carvajal-Sánchez, et. al. No obstante, sería de especial interés realizar una comparación directa entre estos fármacos para confirmar la equivalencia terapéutica a dosis equipotentes.

**Tabla 3. Comparaciones indirectas (en Odds Ratio) de los antagonistas CGRP para el tratamiento preventivo de la migraña crónica en pacientes con respuesta  $\geq 50\%$ .**

DOSIS BAJAS	OR (IC 95%)	DOSIS ALTAS	OR (IC 95%)
Ep300vsGal240	1.15 (0.84-1.57) p=0.395	Ep100vsGal120	1.22 (0.89-1.67) p=0.223
Ep300vsFre675	1.33 (0.99-1.79) p=0.057	Ep100vsFre225	1.53 (1.14-2.05) p=0.005
Ep300vsEre140	1.12 (0.82-1.53) p=0.468	Ep100vsEre70	1.16 (0.84-1.59) p=0.366
Fre675vsGal240	0.86 (0.59-1.25) p=0.433	Fre225vsGal120	0.8 (0.55-1.15) p=0.227
Ere140vsGal240	1.02 (0.69-1.51) p=0.910	Ere70vsGal120	1.05 (0.71-1.55) p=0.795
Fre675vsEre140	0.84 (0.58-1.22) p=0.360	Fre225vsEre70	0.76 (0.52-1.09) p=0.137

Ep100: eptinezumab 100mg/12semanas; Ep300: eptinezumab 300mg/12 semanas; Gal120: galcanezumab 120mg/mes; Gal240: galcanezumab 240mg/mes; Fre675: fremanezumab 675mg/12 semanas; Fre225: fremanezumab 225mg/mes; Ere70: erenumab 70mg/mes; Ere140: erenumab 140mg/mes.

**Tabla 4. Comparaciones indirectas (en Odds Ratio) de los antagonistas CGRP para el tratamiento preventivo de la migraña crónica en pacientes con respuesta  $\geq 75\%$ .**

DOSIS BAJAS	OR (IC 95%)	DOSIS ALTAS	OR (IC 95%)
Ep300vsGal240	0.89 (0.48-1.64) p=0.703	Ep100vsGal120	0.88 (0.46-1.68) p=0.692
Ep300vsFre675	0.95 (0.56-1.61) p=0.850	Ep100vsFre225	1.22 (0.72-2.08) p=0.466
Ep300vsEre140	1.21 (0.69-2.13) p=0.502	Ep100vsEre70	1.22 (0.68-2.21) p=0.500
Fre675vsGal240	0.93 (0.46-1.89) p=0.848	Fre225vsGal120	0.72 (0.35-1.49) p=0.375
Ere140vsGal240	0.73 (0.35-1.52) p=0.401	Ere70vsGal120	0.72 (0.33-1.55) p=0.395
Fre675vsEre140	1.28 (0.66-2.46) p=0.466	Fre225vsEre70	1 (0.51-1.97) p=0.989

Ep100: eptinezumab 100mg/12semanas; Ep300: eptinezumab 300mg/12 semanas; Gal120: galcanezumab 120mg/mes; Gal240: galcanezumab 240mg/mes; Fre675: fremanezumab 675mg/12 semanas; Fre225: fremanezumab 225mg/mes; Ere70: erenumab 70mg/mes; Ere140: erenumab 140mg/mes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Menéndez Fernández A, D'Elia G, Bajo Cardassay E. Guía clínica de Migraña [Internet]. Fisterra. Madrid; 2017. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guiasclinicas/migrana/>
- National Institute for Health and Care Excellence. Headaches in over 12s: diagnosis and management [Internet]. 2021 Sep [cited 2021 Nov 28]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150/chapter/update-information>
- Santos Lasaosa S, Pozo Rosich P, editors. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico- terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. Sociedad Española de Neurología. Madrid: Luzán 5 Health Consulting; 2020. 1–476 p.
- Matias-Guiu J, Fernandez C, Porta-Etessam J, et al. Mateos V. Factors associated with the differences in migraine prevalence rates between Spanish regions. ScientificWorldJournal. 2014 Jan 30;2014:323084. doi: 10.1155/2014/323084.
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de eptinezumab (Vyepi®) en la profilaxis de migraña. AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-126-Vyepi-epinezumab.pdf>
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf>
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de fremanezumab (Ajovy®) en la profilaxis de migraña. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: [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)
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de migraña. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-erenumab-Aimovig.pdf>

- Overeem LH, Raffaelli B, Mecklenburg J, et al. Indirect Comparison of Topiramate and Monoclonal Antibodies Against CGRP or Its Receptor for the Prophylaxis of Episodic Migraine: A Systematic Review with Meta-Analysis. CNS Drugs. 2021 Aug;35(8):805-820. doi: 10.1007/s40263-021-00834-9.
- Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. Neurology. 2020 Mar 31;94(13):e1365-e1377.
- Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology. 2018 Dec 11;91(24):e2211-e2221.
- Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. N Engl J Med. 2017 Nov 30;377(22):2113-2122.
- Tepper S, Ashina M, Reuter U, 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 Jun;16(6):425-434.
- Aleksovska K, Hershey AD, Deen M, et al. Icco R. Efficacy and safety of monoclonal antibodies targeting CGRP in migraine prevention. GRADE tables elaborated by the ad hoc working group of the International Headache Society. Cephalalgia. 2023 Oct;43(10):3331024231206162. doi: 10.1177/03331024231206162.
- Carvajal-Sánchez MA, Nájera-Pérez MD, Plaza-Aniorte J, et al. Efectividad y seguridad de los nuevos anticuerpos monoclonales en la profilaxis de la migraña. Rev OFIL-ILAPHAR 2022.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconomiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 4.0 Internacional.