

Fracaso de un anticuerpo monoclonal anti-CGRP en el tratamiento de la migraña. ¿Tiene sentido probar otro?

Yolanda López-Moreno, M. Victoria Castro-Sánchez, Lucía García-Trujillo, Pedro Serrano-Castro

Introducción. La migraña es una enfermedad neurológica altamente prevalente y la búsqueda de un tratamiento eficaz que mejore la calidad de vida del paciente es fundamental. En 2018 se aprobaron en España los anticuerpos monoclonales anti-CGRP como tratamiento preventivo, y han demostrado eficacia al reducir el número de crisis de migraña al mes frente a placebo.

Pacientes y métodos. Estudio descriptivo y retrospectivo de 14 pacientes con migraña episódica de alta frecuencia y crónica, en seguimiento en nuestra unidad de cefaleas, en los que se ha realizado el cambio de un monoclonal anti-CGRP por ineficacia. Se han recogido datos epidemiológicos y variables relacionadas con la respuesta a ambos fármacos, como los días de cefalea al mes y los días de migraña al mes, además de escalas validadas de calidad de vida (*Migraine Disability Assessment Scale* y *Headache Impact Test-6*).

Resultados. El 50% de los pacientes son varones, con una mediana de edad de 46,5, y el 92% estaba diagnosticado de migraña crónica. Se realizó un seguimiento de entre seis y 12 meses tras el cambio de tratamiento en el 91,6%, y se observó mejoría significativa en el 33% de los pacientes. Además, en el 50% se objetivó respuesta inicial tras tres dosis con el primer monoclonal.

Conclusiones. En nuestra serie, el 66% de los pacientes que no respondieron a un primer fármaco respondió inicialmente al cambio, y esta mejoría se mantuvo en el 36%. Se precisan estudios más amplios para aclarar esta diferencia de respuesta a los distintos anticuerpos monoclonales anti-CGRP.

Palabras clave. Anticuerpo monoclonal. CGRP. Crónica. Episódica. Migraña. Tratamiento.

Introducción

La migraña es una enfermedad neurológica frecuente que afecta hasta el 14% de la población, y produce una alta tasa de discapacidad en personas jóvenes y de mediana edad [1].

Su tratamiento debe basarse en tres pilares fundamentales: el tratamiento sintomático para eliminar el dolor en la crisis aguda; el preventivo, cuyo objetivo es reducir la duración, la intensidad o la frecuencia de crisis de migraña, así como mejorar la respuesta al tratamiento sintomático; y las medidas no farmacológicas, como las medidas conductuales, que consisten en educar a los pacientes en la identificación de factores precipitantes para evitar, de forma principal, la cronicidad de la migraña o la neuromodulación [2].

El neuropéptido CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) desempeña un papel clave en la fisiopatología de la migraña, y se libera a la sangre por neuronas del ganglio trigeminal. Los niveles de CGRP en la sangre, por tanto, aumentan en la crisis de migraña, y los pacientes con migraña

crónica presentan niveles de CGRP en la sangre superiores a los de los pacientes con migraña episódica [3].

Actualmente disponemos de tres anticuerpos monoclonales en España que tienen como diana el CGRP o su receptor: erenumab, galcanezumab y fremanezumab. El erenumab es un anticuerpo humano que bloquea de forma selectiva el receptor del CGRP, mientras que el galcanezumab y el fremanezumab son anticuerpos humanizados que se dirigen contra el CGRP soluble. Están financiados por el Sistema Nacional de Salud como tratamiento preventivo de la migraña crónica y episódica de alta frecuencia en pacientes con más de ocho días de cefalea al mes en los que hubiesen sido ineficaces tres preventivos anteriormente (la toxina botulínica debe ser uno de ellos en la migraña crónica) [4]. Todos han demostrado reducir el número de crisis de migraña al mes frente a placebo en ensayos clínicos aleatorizados [5-8], con mínimas diferencias clínicas y de seguridad entre ellos. Sin embargo, la diferencia en la diana terapéutica podría plantear que la ausencia de respuesta a uno de ellos no signifique

Unidad de Cefaleas (M.V. Castro-Sánchez, L. García-Trujillo). Servicio de Neurología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga, España (Y. López-Moreno, P. Serrano-Castro).

Correspondencia:

Dra. Yolanda López Moreno. Servicio de Neurología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Avenida de Carlos Haya, 84. E-29010 Málaga.

E-mail:

yolandalopm@gmail.com

Aceptado tras revisión externa:

06.07.22.

Conflicto de intereses:

No existen conflictos de intereses por parte de ninguno de los autores.

Cómo citar este artículo:

López-Moreno Y, Castro-Sánchez MV, García-Trujillo L, Serrano-Castro PJ. Fracaso de un anticuerpo monoclonal anti-CGRP en el tratamiento de la migraña. ¿Tiene sentido probar otro? *Rev Neurol* 2022; 75: 87-91. doi: 10.33588/rn.7504.2021526.

© 2022 Revista de Neurología

Tabla I. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.

	Número (%)	Media	Mediana
Sexo mujer	7 (50)		
Edad			46,5
Tipo de migraña			
Episódica	1 (7,1)		
Crónica	13 (92,8)		
Tiempo de evolución de la migraña (años)		27,5	
Presencia de aura	1 (7,1)		
Número de preventivos previos		5,3	
Toxina botulínica	14 (100)		

que no pueda existir una mejoría clínica con otro. Además, la mejoría que estos fármacos producen de síntomas de origen central, como la fotofobia, plantea la hipótesis de que existan otros mecanismos de acción adicionales además del bloqueo del CGRP, que podrían implicar diferencias en cuanto a respuesta clínica. Por tanto, en pacientes con migraña crónica refractaria que no consiguen reducir el número de días de migraña al mes, con la consiguiente limitación importante de su calidad de vida debido a su enfermedad y a los distintos efectos secundarios de la medicación, probar otro anticuerpo monoclonal anti-CGRP podría ser una opción para que experimentaran una mejoría.

Pacientes y métodos

Se trata de una serie de 14 pacientes en seguimiento en nuestra unidad de cefaleas, recogidos entre noviembre de 2019 y noviembre de 2020, diagnosticados de migraña episódica de alta frecuencia y crónica y tratados con un anticuerpo monoclonal anti-CGRP, debido a la refractariedad a varios tratamientos preventivos previos. Debido a la ineficacia del primer anticuerpo, se ha realizado un cambio a otro anticuerpo anti-CGRP. El cambio se ha realizado de forma directa entre ambos, comenzando con la primera dosis del segundo monoclonal en la fecha que estaba programada la siguiente dosis del anterior. En nuestra muestra: de erenumab 140 mg a galcanezumab 240 mg el primer mes y 120 mg

el segundo mes; de erenumab 140 mg a fremanezumab 225 mg; o de galcanezumab 120 mg a erenumab 140 mg.

El objetivo del estudio es evaluar si existía una respuesta al segundo a pesar del fracaso del primero. Para ello, se ha considerado mejoría clínicamente significativa la reducción de más del 50% de días de migraña o cefalea al mes, la reducción de puntuación en la escala *Headache Impact Test-6* (HIT-6) mayor o igual a 5 puntos, o la reducción de la escala *Migraine Disability Assessment Scale* (MIDAS) mayor o igual a 5 puntos si la puntuación basal es 11-20 o reducción mayor o igual al 30% si la puntuación basal es mayor a 20. La ineficacia se define como la falta de cumplimiento de los anteriores parámetros. Otro parámetro recogido ha sido la respuesta inicial de los pacientes al primer monoclonal, es decir, si durante los tres primeros meses presentaron mejoría clínicamente significativa y luego dejó de ser eficaz o si, por el contrario, no tuvieron mejoría en ningún momento.

Resultados

En la tabla I se recogen los datos epidemiológicos y clínicos de los pacientes, y en la tabla II, los resultados de ambos monoclonales, tanto en el número de cefaleas y migrañas al mes como en algunos de los pacientes con escalas validadas de calidad de vida (MIDAS y HIT-6) y la escala visual analógica de dolor (EVA).

Los pacientes tienen en su mayoría una migraña crónica (13/14), con una media de 27 años de evolución. Se habían ensayado una media de cinco preventivos previos (entre cuatro y siete), incluida la toxina botulínica en todos ellos. Más de la mitad (8/14) presentaba sobreuso de analgesia.

En todos los casos, el primer monoclonal fue sustituido por ineficacia, y en la tabla II se muestran los datos recogidos en consulta justo antes del cambio. A pesar de que algunos pacientes experimentaran efectos adversos leves, como el estreñimiento (mostrados en la tabla II), ésta no fue la razón principal del cambio. Los datos de respuesta al segundo monoclonal recogidos en la tabla son a los tres meses del cambio, tras las tres dosis del fármaco.

A los tres meses, cuatro pacientes (28,5%) presentaron mejoría clínicamente significativa (pacientes 2, 7, 10 y 14) con el cambio. Cinco pacientes (35,7%) no presentaron cambios o incluso empeoraron con el cambio (pacientes 4, 8, 11, 12 y 13). Cinco pacientes (1, 3, 5, 6 y 9) presentaron una respuesta parcial, con leve mejoría, con una media de

Tabla II. Resultados del tratamiento.

	Paciente													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
DCM basal	20	30	17	15	30	30	15	30	30	15	30	20	30	30
DMM basal	12	20	17	15	10	8	15	15	30	9	16	12	30	13
EVA basal	7	7	9	9							10		10	7.5
MIDAS basal	20	36	29	43	18			75	30	153	97	21	260	115
HIT-6 basal	65	67	74	70	57			65	66	78	68	78	78	68
Primer monoclonal	Ere	Ere	Ere	Galca	Ere	Galca	Galca	Ere	Ere	Ere	Ere	Ere	Galca	Ere
DCM tras el primer monoclonal	13	16	16	8	12	30	30	30	28	13	30	14	30	15
DMM tras el primer monoclonal	13	16	16	8	12	12	7	10	28	8	13	11	30	6
EVA tras el primer monoclonal	8		9	9	8		10	7		9	8	10		8
MIDAS tras el primer monoclonal	28		23	43		42	150	115		47				44
HIT-6 tras el primer monoclonal	66		74	70	52	71	74	74		76		78		65
Respuesta inicial	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	No	No	No	No	Sí
Tiempo hasta el cambio (meses)	7	8	19	13	13	11	13	7	7	5	7	9	7	16
Segundo monoclonal	Galca	Galca	Galca	Ere	Galca	Ere	Ere	Galca	Galca	Galca	Galca	Frema	Ere	Galca
DCM tras el cambio	8	6	12	9	9	15	12	30	23	9	30	15	30	6
DMM tras el cambio	8	4	12	9	9	15	12	30	23	5	13	15	30	6
EVA tras el cambio		5	7	8	10	8	10		7	8				
MIDAS tras el cambio		14		101	54	32	135		96					
HIT-6 tras el cambio		59		66	76	66	70		61	61	74			
EA	Est	Est	No	Est	No	No	No	Est	No	Est	Alopecia	No	No	No

DCM: días de cefalea al mes; DMM: días de migraña al mes; EVA: escala visual analógica de dolor; EA: efectos adversos; Ere: erenumab; Est: estreñimiento; Frema: fremanezumab; Galca: galcanezumab; HIT-6: *Headache Impact Test-6*; MIDAS: *Migraine Disability Assessment Scale*.

4 días de reducción de los días de migraña al mes. Ocho pacientes tuvieron una respuesta inicial tras tres dosis con el primer monoclonal (pacientes 1-5, 7, 9 y 14), para progresivamente ir empeorando hasta los datos recogidos en la tabla II.

En 12 de nuestros 14 pacientes (1, 2 y 4-13), tenemos un seguimiento de entre seis y 12 meses tras

el cambio de tratamiento. Uno de los cuatro pacientes (2) que respondieron inicialmente continúa con la misma frecuencia a los 12 meses del inicio. Al paciente 1 se le añadieron infiltraciones de toxina botulínica a los cinco meses de iniciar el segundo monoclonal por respuesta parcial, y se realizó, al año, el cambio a un tercer monoclonal (fremanezu-

mab) manteniendo la toxina, con mejoría parcial (EVA, 7; MIDAS, 14; e HIT-6, 65). El paciente 10, a los 10 meses, perdió eficacia y se cambió al fremanezumab. El paciente 7, a los 12 meses, perdió eficacia, y se añadió toxina botulínica al tratamiento. Uno de los cinco pacientes que tuvieron respuesta parcial (6) presenta mejoría clínicamente significativa, con un HIT-6 de 66 (5 puntos menor al anterior) al año de tratamiento. Otro de ellos (9) continúa con respuesta parcial a los 12 meses y otro (5) perdió eficacia a los 12 meses y se suspendió el tratamiento.

En resumen, nueve de 14 pacientes (64,2%) que no respondieron a un primer fármaco anti-CGRP respondieron inicialmente, al menos parcialmente, al cambio a un segundo fármaco del mismo grupo. En el seguimiento a largo plazo, uno de tres pacientes con respuesta clínicamente significativa la mantuvo, y dos de tres con respuesta parcial la mantuvieron, reduciéndose, por tanto, la mejoría a tres pacientes de 12 (25%). Cinco de los seis pacientes que no tuvieron ninguna respuesta inicial al primer monoclonal (83,3%) tampoco respondieron a largo plazo al segundo.

Discusión

En nuestra serie, el 64% de los pacientes que no respondieron a un primer fármaco anti-CGRP respondió inicialmente, al menos parcialmente, al cambio por un segundo fármaco del mismo grupo. En el seguimiento a largo plazo, esta mejoría se mantuvo en el 25% de los pacientes. Esto apoyaría la hipótesis de que existen diferencias entre ellos que pueden suponer diferente respuesta clínica en un mismo paciente, mejorando su calidad de vida.

Por otro lado, cabe destacar que el 80% de los pacientes que no tuvieron ninguna respuesta al primer monoclonal tampoco respondió a largo plazo al segundo, por lo que se precisó su suspensión. Esto podría indicar que, en estos pacientes, el CGRP no es el principal mecanismo patogénico y habría que analizar si este subgrupo no se beneficiaría de intentar un segundo monoclonal anti-CGRP.

Como limitaciones, dado el contexto de pandemia, no disponemos de escalas de calidad de vida para valorar la respuesta de todos los pacientes, ya que algunas revisiones se realizaron de forma telefónica y los pacientes no pudieron completarlas.

Existen publicados estudios de series de casos [9,10] que encuentran, al igual que en nuestro trabajo, beneficio del cambio de monoclonal, por lo que consideramos que es necesaria la realización de más estudios en la práctica clínica real para aclarar aspectos del uso de los fármacos anti-CGRP.

Bibliografía

1. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 459-80.
2. Ashina M, Buse DC, Ashina H, Pozo-Rosich P, Peres MFP, Lee MJ, et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet* 2021; 397: 1505-18.
3. Santos-Lasaosa S, Belvis R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. Calcitonin gene-related peptide in migraine: from pathophysiology to treatment. *Neurologia (Engl Ed)* 2019; S0213-4853: 30075-1.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. Aimovig. Publicado en mayo de 2018, URL: https://www.aemps.gob.es/informa/boletinesAEMPS/boletinMensual/2018/mayo/docs/boletin-mensual-MUH_mayo-2018.pdf?x84879. Fecha última consulta: 11.02.2022.
5. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2123-32.
6. 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: e2211-21.
7. 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; 75: 1080-8. Erratum in: *JAMA Neurol* 2019; 76: 872.
8. 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: 2113-22.
9. Porta-Etessam J, González-García N, Guerrero ÁL, García-Azorín D. Failure of monoclonal antibodies against CGRP or its receptor does not imply lack of efficacy of other drugs from the same class. *Neurologia (Engl Ed)* 2021; 36: 638-40.
10. Ziegeler C, May A. Non-responders to treatment with antibodies to the CGRP-receptor may profit from a switch of antibody class. *Headache* 2020; 60: 469-70.

Failure of an anti-CGRP monoclonal antibody in the treatment of migraine. Is it worthwhile trying another one?

Introduction. Migraine is a highly prevalent neurological disease and the search for an effective treatment to improve the patient's quality of life is essential. In 2018, anti-CGRP monoclonal antibodies were approved in Spain as a preventive treatment, and have proved to be effective in reducing the number of migraine crisis per month compared to placebo.

Patients and methods. We conducted a descriptive and retrospective study of 14 patients suffering from high-frequency or chronic episodic migraine, under follow-up in our headache unit, in whom an anti-CGRP monoclonal was changed due to its ineffectiveness. Epidemiological data and variables related to the response to both drugs were collected, such as headache days per month and migraine days per month, as well as validated quality of life scales (Migraine Disability Assessment Scale and Headache Impact Test-6).

Results. 50% of patients were males, with a median age of 46.5 years and 92% were diagnosed with chronic migraine. A follow-up of 6 to 12 months after the change of treatment was performed in 91.6% and significant improvement was observed in 33% of the patients. In addition, 50% had an initial response after three doses of the first monoclonal drug.

Conclusions. In our series, 66% of patients who did not respond to a first drug responded initially to the switch and this improvement was maintained in 36% of them. Larger studies are needed to clarify this difference in response to different anti-CGRP monoclonal antibodies.

Key words. CGRP. Chronic. Episodic. Migraine. Monoclonal antibody. Treatment.