

Acerca de la migraña

Visión general

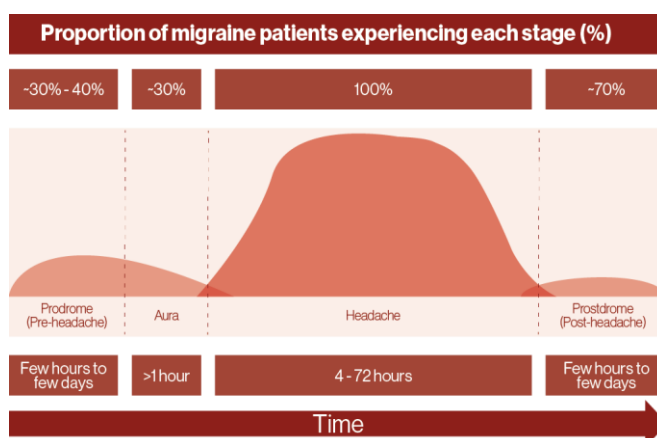
La migraña es un trastorno neurológico severo.¹

La Organización Mundial de la Salud ha clasificado la migraña como una de las enfermedades más discapacitantes y ha declarado que la migraña es una de las diez principales causas de años vividos con discapacidad para hombres y mujeres, con más del 10% de la población mundial afectada.^{1,2,3} Sin embargo, a pesar de su prevalencia, se sigue reconociendo y tratando mal, con más del 40% de los pacientes sin diagnosticar.⁴

¿Qué provoca la migraña?

Se desconoce la causa y los detonantes de la migraña, ya que cada paciente con migraña es diferente. Sin embargo, durante mucho tiempo se ha creído que el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) desempeña un papel en la fisiopatología de la migraña.⁵ El CGRP es una molécula que se une al complejo receptor del CGRP que se considera responsable en transmitir las señales de dolor asociadas con la migraña.⁶ Se ha descubierto que los niveles de CGRP aumentan en personas con migraña al inicio de los síntomas y vuelven a la normalidad cuando el dolor de la migraña desaparece.⁷ El CGRP también participa en los mecanismos de vasodilatación y de transmisión sensorial que se producen durante la migraña.⁸

El diagnóstico de la migraña se basa en una cefalea recurrente que presenta características específicas acompañadas de síntomas neurológicos. Es un trastorno recurrente que se manifiesta en ataques de 4-72 horas. Las características típicas del dolor de cabeza son un dolor moderado/grave, normalmente 'pulsátil' y unilateral. Dicho dolor empeora con el movimiento e impide a las personas realizar sus actividades diarias. También son comunes las náuseas y/o la sensibilidad a la luz, el sonido y al tacto.



¿Cuáles son las fases de la migraña?

La migraña puede tener hasta **cuatro fases distintas**: premonitoria (o pródromo), aura, dolor de cabeza y post-pródromos y cada una de ellas tiene posibles síntomas potenciales:

- La fase principal de dolor de cabeza suele durar 4-72 horas.¹⁰
- Antes de esto, algunas personas experimentan signos de aviso pre-migraña, incluyendo cansancio y problemas de sueño, horas o incluso días antes de los ataques.^{11,12} Esto se conoce como la 'fase prodrómica'.¹¹
- Algunas personas también experimentan fase de aura (molestias visuales, sensoriales y del lenguaje).^{10,11}
- Los efectos de la migraña pueden persistir después del episodio en algunos pacientes.
- Los síntomas incluyen cambios de humor, náuseas y cansancio. Esto se conoce como 'fase post-prodrómica'.¹³

¿Cómo se diagnostica la migraña?

No hay una prueba única para diagnosticar definitivamente la migraña.¹⁴ El diagnóstico se basa en la evaluación del historial médico del paciente y la exclusión de otros trastornos que provoquen dolor de cabeza.

¿Cuál es el impacto de la migraña?

La carga de la migraña se encuentra entre las más elevadas de todas las enfermedades neurológicas.³ La migraña afecta y puede limitar de forma severa la capacidad del paciente para realizar sus actividades diarias. Puede provocar un trastorno personal, discapacidad y reducción de la calidad de vida. Una menor productividad puede también provocar cargas personales, sociales y financieras.³ Cada año, casi el 20% de los hombres y el 30% de las mujeres afirman perder más del 10% de sus jornadas de trabajo a causa de la enfermedad.¹⁵

Los estudios demuestran que la migraña afecta negativamente a las relaciones y actividades familiares, como perderse momentos importantes con familiares y amigos, y menos tiempo para pasarlo con la pareja y los hijos. De hecho, el 90% de los pacientes declara que no puede trabajar ni funcionar con normalidad debido a la migraña. El 45% de los pacientes con migraña declara haberse perdido actividades sociales con familiares y amigos, e incluso muchos afirman evitar hacer planes por miedo a cancelarlos a causa de la migraña.^{16,17}

¿Cómo se trata la migraña?

Aproximadamente la mitad de las personas con migraña se automedican con analgésicos.³ La mayoría de los tratamientos fácilmente accesibles para la migraña, con y sin receta, pretenden aliviar los síntomas una vez que aparecen.

Los tratamientos preventivos pueden reducir el número de migrañas padecidas cada mes. Sin embargo, los tratamientos preventivos disponibles actualmente fueron desarrollados para otras enfermedades, como la epilepsia y cardiopatías, determinadas enfermedades musculares, ansiedad y antidepresivos, y suelen ir asociados a una mala eficacia y tolerabilidad, por lo que hasta el 80% de las personas abandonan el tratamiento.¹⁸ Sigue habiendo una importante necesidad de nuevos tratamientos preventivos contra la migraña.

Referencias

1. Brown H, Newman C, Noad R, Weatherby S. Behavioural management of migraine. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012;15(Suppl 1):S78-S82.
2. Stovner L, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia.* 2007; 27(3):193-210
3. World Health Organization. Headache disorders. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>. Accessed August 2016.
4. Diamond S et al. Patterns of Diagnosis and Acute and Preventive Treatment for Migraine in the United States: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache.* 2007; 47(3):355-63
5. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015;55:533-552.
6. Hansen JM et al. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia.* 2010; 30(10):1179-86
7. Lassen et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia.* 2002 Feb;22(1):54-61. Available <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11993614>. Accessed August, 2016.
8. Bigal ME et al. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Migraine Current Understanding and State of Development. *Headache.* 2013;53(8):1230-1244
9. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition (Beta version) <https://www.ichd-3.org/1-migraine/1-1-migraine-without-aura/>. Accessed April 2017.
10. Lipton et al. Migraine in the United States. *Neurology* 2002; 58:885–894
11. American migraine foundation. Migraine and aura. <https://americanmigraine.org/living-with-migraines/types-of-headachemigraine/migraine-and-aura/>. Accessed August 2016
12. Burstein R, et al. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *J Neurosci* 2015;35:6619–6629
13. Ng-Mak DS, et al. Key Concepts of Migraine Postdrome: A Qualitative Study to Develop a Post-Migraine Questionnaire. *Headache* 2011;51:105-117
14. Katsarava Z, et al. Defining the Differences Between Episodic Migraine and Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16:86–92
15. Steiner TJ, et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain* 2014;15:31:1146-1158
16. Lipton RB, et al. The family impact of migraine: population-based studies in the USA and UK. *Cephalalgia.* 2003; 23(6): 429-40
17. Migraine Research Foundation. Migraine Facts. <https://migraineresearchfoundation.org/about-migraine/migraine-facts/>. Accessed March 2017
18. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. *Lancet.* 2013;386:743-800.

Acerca de erenumab (AMG 334) para prevenir la migraña

Acerca de la migraña

La migraña es un trastorno neurológico severo.¹ El diagnóstico de la migraña se basa en un dolor de cabeza recurrente que presenta características específicas acompañadas de síntomas neurológicos. Se presenta como una cefalea recurrente que se manifiesta en forma de ataques de 4-72 horas de duración. Las características típicas del dolor de cabeza son un dolor moderado/grave, normalmente pulsátil y unilateral. Dicho dolor empeora con el movimiento e impide a las personas realizar sus actividades diarias. También son comunes las náuseas y/o la sensibilidad a la luz, al sonido y al tacto.² La migraña se asocia a dolor, discapacidad, peor calidad de vida y costes económicos para la sociedad.³

La Organización Mundial de la Salud ha clasificado la migraña como una de las enfermedades más discapacitantes y ha declarado que es una de las principales causas de años vividos con discapacidad para hombres y mujeres, con más del 10% de la población mundial afectada.^{1,3} Sin embargo, a pesar de su prevalencia, sigue estando mal reconocida y tratada, con más del 40% de los pacientes con migraña sin diagnosticar.⁴

Aproximadamente la mitad de las personas con migraña se automedican con analgésicos.³ La mayoría de los tratamientos son fácilmente accesibles para la migraña, con o sin receta y pretenden aliviar los síntomas una vez que aparecen en lugar de prevenirla. A pesar de los tratamientos disponibles, los pacientes con migraña siguen sufriendo, y su coste personal y económico sigue siendo elevado. Continúa habiendo una necesidad significativa de nuevos tratamientos preventivos contra la migraña.

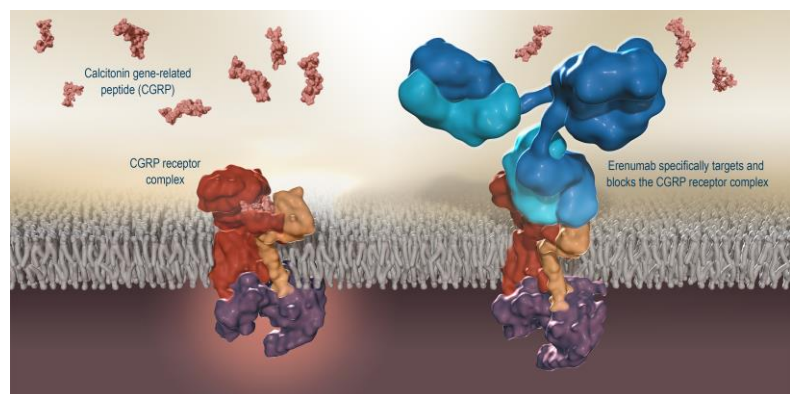
Acerca de erenumab

Erenumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano en desarrollo para prevenir la migraña. Ha sido especialmente diseñado para dirigirse y bloquear el complejo receptor del Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP), ya que se cree que desempeña un papel fundamental como mediador del dolor discapacitante de la migraña. El CGRP también participa en la vasodilatación y en la transmisión sensorial que se produce durante la migraña.⁴

Erenumab (AMG 334) es un codesarrollo de Novartis y Amgen. Amgen ostenta los derechos de comercialización en EE.UU., Canadá y Japón, y Novartis tiene los derechos de comercialización en Europa y el resto del mundo.

¿Cómo se cree que opera Erenumab?

Durante mucho tiempo se creyó que el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) desempeñaba un papel de la fisiopatología de la migraña. El CGRP es una proteína que se une al complejo receptor del CGRP y que se cree responsable de transmitir las señales de dolor asociadas a la migraña.⁵ En personas con migraña, los niveles de CGRP aumentan al inicio de los síntomas y vuelven a la normalidad cuando el dolor de la migraña desaparece. La infusión de CGRP también puede inducir migrañas.⁶



Erenumab es un inhibidor altamente selectivo y potente del complejo receptor del CGRP. Bloqueando el complejo receptor del CGRP, erenumab impide que el CGRP se vincule. Erenumab es el único anticuerpo monoclonal totalmente humano en fase avanzada de desarrollo expresamente diseñado para dirigirse y bloquear el complejo receptor del CGRP, que se cree que desempeña un papel fundamental como mediador del dolor incapacitante de la migraña.^{7,8}

¿Cuáles son las evidencias clínicas?

Erenumab demostró su eficacia para prevenir ataques de migraña y reducir su frecuencia en ensayos doble ciego de Fase II y III en pacientes con distintos tipos de enfermedad, incluyendo una población de pacientes más graves con días con migraña más frecuentes^{7, 8,9}

En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, erenumab ha demostrado una reducción significativa en los días con migraña al mes con un perfil de seguridad similar al del placebo coherente a lo largo del programa clínico. Los resultados continuados de eficacia favorables subrayan el impacto de erenumab como futuro tratamiento preventivo para la migraña.

Acerca de los Estudios de Fase II/III de Erenumab

STRIVE (NCT02456740) es un estudio global de Fase III de 24 semanas multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia de AMG 334 para prevenir la migraña episódica. En el estudio, 955 pacientes fueron randomizados para recibir placebo por vía subcutánea una vez al mes o AMG 334 (70 mg o 140 mg) en proporción 1:1:1. Los pacientes experimentaron entre 4-14 días con migraña al mes, con una media de 8,3 días con migraña al mes en el valor basal. El objetivo primario es el cambio en la media de días con migraña al mes desde el valor basal en los tres últimos meses de la fase de tratamiento doble ciego del estudio (meses 4, 5 y 6).

ARISE (NCT02483585) es un estudio global de 12 semanas de Fase III multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia de AMG 334 para prevenir la migraña episódica. En el estudio, 577 pacientes fueron randomizados para recibir placebo o AMG 334 (70 mg) por vía subcutánea una vez al mes con una proporción de 1:1. Los pacientes reclutados en ARISE experimentaron entre 4 y 14 días con migraña al mes. El objetivo primario era el cambio en los días con migraña al mes desde el valor basal hasta las cuatro últimas semanas de la fase de tratamiento de 12 semanas en pacientes con migraña episódica (número de días con migraña entre las semanas 9 y 12).

Estudio de Fase II

El estudio 20120295 es un estudio global de Fase II de 12 semanas, randomizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia de erenumab en pacientes que experimentaban 15 días o más con migraña al mes. Un total de 667 pacientes (edad media 42,1, 79% mujeres) que experimentaron una media de 18,0 días con migraña al mes en el valor basal fueron randomizados 3:2:2 para recibir el placebo (n=286) o erenumab por vía subcutánea 70 mg (n=191) o 140 mg (n=190) una vez al mes. Todos los objetivos se evaluaron desde el valor basal hasta el último mes de la fase de tratamiento de tres meses. Los pacientes que recibieron erenumab observaron una reducción estadísticamente significativa de 6,6 días en la media de días de migraña al mes frente a los 4,2 días observados en el grupo del placebo (ambas dosis $p < 0,001$). Una reducción del 50% o más en los días de migraña al mes se logró en el 40% (dosis de 70 mg) y el 41% (dosis de 140 mg) de los pacientes de los grupos de erenumab, lo que supone una reducción significativa frente al 23% de los que recibieron el placebo (ambos $p < 0,001$). La reducción en la media de días con medicación específica para la migraña aguda al mes fue de 3,5 días y 4,1 días en los grupos de 70 mg y 140 mg, respectivamente, lo que representa una reducción significativa frente a la reducción de 1,6 días en los que recibieron el placebo (ambos $p < 0,001$). Todos los grupos mostraron mejoras numéricas en la media de horas con dolor de cabeza mensuales acumuladas.

Las fases de tratamiento doble ciego con placebo de estos ensayos se han completado. Hay estudios de fase de extensión abiertos en marcha.

Referencias

-
- ¹ Brown H, Newman C, Noad R, Weatherby S. Behavioural management of migraine. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012;15(Suppl 1):S78-S82.
 - ² The International Classification of Headache Disorders 3rd edition (Beta version) <https://www.ichd-3.org/1-migraine/1-1-migraine-without-aura/>. Accessed April 2017.
 - ³ World Health Organization. Headache disorders. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>. Accessed August 2016.
 - ⁴ Hansen JM et al. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia.* 2010; 30(10):1179-86
 - ⁵ Bigal ME et al. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Migraine Current Understanding and State of Development. *Headache.* 2013;53(8):1230-1244
 - ⁶ Lassen et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia.* 2002 Feb;22(1):54-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11993614>. Accessed March 2017.
 - ⁷ Novartis data on file.
 - ⁸ Novartis announces Phase III study shows AMG 334 significantly reduces monthly migraine data in people with episodic migraine. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-phase-iii-study-shows-amg-334-significantly-reduces-monthly>. Accessed March 2017
 - ⁹ Novartis presents new positive data at EHMTIC showing AMG 334 significantly reduces monthly migraine days in chronic migraine. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-presents-new-positive-data-ehmtic-showing-amg-334-significantly-reduces>. Accessed March 2017.