

*Sonsoles Sanchis Llopis*

**ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LOS  
ANTICUERPOS MONOCLONALES EN LA PREVENCIÓN DE LA  
MIGRAÑA DE LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL JOAN**

**XXIII**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

dirigido por la *Dra. Laura Canadell Vilarrasa*

**Grado de Medicina**



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

**Tarragona**

**2025**

**TREBALL DE FI DE GRAU. FMCS. FITXA D'AVALUACIÓ DEL TUTOR**

L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 25 % nota total del TFG.

**ENSENYAMENT:** Grau en Medicina

**NOM DE L'ALUMNE:** Sonsoles Sanchis Llopis

**TÍTOL DEL TREBALL:** Análisis de la efectividad y seguridad de los anticuerpos monoclonales en la prevención de la migraña de los pacientes atendidos en el hospital Joan XXIII

<b>SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)</b>	
Ha mostrat capacitats d'anàlisi i síntesi i raonament al llarg del treball	9
Ha mostrat iniciativa durant tot el procés d'elaboració del Treball	8
El procés d'elaboració del Treball ha estat continuat	8
Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació	9
Ha mostrat capacitat d'organització i planificació	8
Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball	9
El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida	10
Els resultats del treball són originals	10
El treball presentat supera les expectatives del tutor	9
<u>Comentaris del tutor si s'escau</u>	
<b>MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)</b>	<b>8,9</b>

**AVALUACIÓ:** FAVORABLE  NO FAVORABLE

**AUTORITZA** a que el treball sigui públic i visible al repositori institucional de la URV\*?

SI  NO

\* Desaconsellat en casos de treballs amb dades de pacients i amb treballs potencialment publicables

**NOM I SIGNATURA DEL TUTOR\*\*:**

CANADELL  
VILARRASA  
LAURA -  
34742416L

Signat digitalment per  
CANADELL VILARRASA  
LAURA - 34742416L  
Data: 2025.05.30  
17:28:35 +02'00'

\_\_\_\_\_, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_ de 20\_\_

\*\*Lliurar una còpia al tutor i adjuntar una còpia amb la signatura original al Treball escrit. La suplantació de la signatura original està tipificada com a falta greu i serà objecte d'expedient.

## **ÍNDICE**

<b>1.INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Cefalea.....	1
1.1.1 Definición.....	1
1.1.2 Epidemiología.....	1
1.1.3 Impacto socioeconómico.....	2
1.1.4 Tipos de migraña.....	2
1.1.5 Tratamiento.....	3
1.2 Anticuerpos monoclonales.....	6
<b>2. HIPÓTESIS.....</b>	<b>8</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>8</b>
<b>4.MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>9</b>
4.1 Diseño del estudio.....	9
4.2 Participantes.....	9
4.3 Variables de interés y aspectos éticos.....	11
4.4 Método estadístico.....	11
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>12</b>
5.1 Descripción de la población y tratamiento farmacológico.....	12
5.2 Criterios de financiación.....	16
5.3 Respuesta al tratamiento.....	16
5.3.1 Análisis de la respuesta al tratamiento.....	18
<b>6.COMPARACIÓN ENTRE LOS DISTINTOS CENTROS HOSPITALARIOS DEL ICS.....</b>	<b>24</b>
<b>7.DISCUSIÓN.....</b>	<b>28</b>
<b>8.CONCLUSIÓN.....</b>	<b>30</b>
<b>9.BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>31</b>
<b>10.ANEXOS.....</b>	<b>34</b>

## RESUMEN

El presente trabajo analiza la efectividad y seguridad del tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CGRP (fremanezumab y galcanezumab) en pacientes con migraña episódica de alta frecuencia y migraña crónica atendidos en el Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona. La migraña, una enfermedad neurológica crónica caracterizada por crisis recurrentes de dolor moderado o intenso, constituye una de las principales causas de discapacidad a nivel global. Su abordaje terapéutico se ha visto ampliado en los últimos años con la introducción de fármacos biológicos dirigidos específicamente al CGRP, un neuropéptido clave en la fisiopatología de la migraña. El objetivo de este estudio es evaluar la respuesta clínica a estos tratamientos en términos de reducción de días de migraña al mes y mejora del impacto funcional medido con la escala HIT-6, así como identificar posibles efectos adversos y analizar la adherencia terapéutica en condiciones reales de práctica clínica. Además, se estudia el cumplimiento de los criterios de financiación establecidos por CatSalut y la variabilidad de uso entre distintos centros del ICS.

*Palabras clave:* migraña, anticuerpos monoclonales, fremanezumab, galcanezumab, HIT-6, días de migraña/mes, ICS.

## ABSTRACT

This study analyzes the effectiveness and safety of treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies (fremanezumab and galcanezumab) in patients with high-frequency episodic migraine and chronic migraine treated at the Joan XXIII University Hospital in Tarragona. Migraine, a chronic neurological disorder characterized by recurrent episodes of moderate to severe pain, is one of the leading causes of disability worldwide. In recent years, its therapeutic approach has expanded with the introduction of biological drugs specifically targeting CGRP, a key neuropeptide in the pathophysiology of migraine. The aim of this study is to evaluate the clinical response to these treatments in terms of reduction in the number of migraine days per month and improvement in functional impact measured by the HIT-6 scale, as well as to identify potential adverse effects and assess treatment adherence in real-world clinical practice. Additionally, the study examines compliance with the funding criteria established by CatSalut and the variability in use among different ICS hospital centers.

*Keywords:* migraine, monoclonal antibodies, fremanezumab, galcanezumab, HIT-6, migraine days/month, IC

## AGRADECIMIENTOS

A mi familia, especialmente a mis padres y hermanos por su amor incondicional y confianza en mí durante toda esta etapa académica. A mi tutora la Dra. Laura Canadell por su paciencia y orientación a lo largo de todo el proceso. También quisiera expresar mi agradecimiento al Hospital Joan XXIII de Tarragona por su colaboración.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Cefalea

#### 1.1.1 Definición

Las cefaleas constituyen uno de los motivos más frecuentes de consulta médica, especialmente en neurología, y representan una causa significativa de discapacidad. Se definen como dolores localizados en la cabeza o parte superior del cuello, pudiendo originarse por múltiples mecanismos y tener diferentes grados de intensidad, frecuencia y repercusión funcional.

Desde el punto de vista clínico, las cefaleas se dividen principalmente en dos grandes grupos:

- Cefaleas primarias, como la **migraña**, que no tienen una causa estructural subyacente identificable. Por tanto, su diagnóstico es fundamentalmente clínico, y se realiza aplicando los criterios de clasificación de las cefaleas de la International Headache Society (IHS) a continuación descritos.

A. Número de crisis	Al menos 5 episodios que cumplan los criterios B-D
B. Duración	4 a 72 horas (sin tratamiento o con tratamiento ineficaz)
C. Características de la cefalea	Al menos 2 de las siguientes: - Localización unilateral - Carácter pulsátil - Dolor de intensidad moderada o severa - Empeora con actividad física habitual
D. Síntomas asociados	- Náuseas y/o vómitos - Fotofobia y fonofobia
E. Exclusión	No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-3

*Criterios diagnósticos de migraña según IHS*

- Cefaleas secundarias, que se deben a una causa subyacente específica (como traumatismos, infecciones, alteraciones vasculares, etc).

#### 1.1.2 Epidemiología

En cuanto a la epidemiología de las cefaleas, las investigaciones llevadas a cabo presentan importantes desafíos metodológicos, particularmente en el caso de las cefaleas primarias. Esto se debe a que no hay indicadores biológicos o de neuroimagen que permitan distinguir entre los

diferentes tipos de cefaleas, lo que hace que el diagnóstico dependa exclusivamente de la evaluación clínica.

Respecto a la migraña, los estudios la sitúan como la tercera patología más común en el mundo y la segunda causa principal de discapacidad. En España, la migraña afecta a más de 4 millones de personas, con una prevalencia del 12% de la población. De estos pacientes, el 80% son mujeres. Aproximadamente un millón y medio de personas sufren de migraña crónica, mientras que más de 3 millones experimentan la forma episódica.

### **1.1.3 Impacto socioeconómico**

Las crisis de cefalea, particularmente los síntomas de migraña, tienen un impacto significativo en la vida diaria de quienes las padecen. Los síntomas, que incluyen no solo el dolor de cabeza sino también malestar general, náuseas, vómitos, fotofobia, osmofobia y fonofobia, pueden ser muy incapacitantes. En más de la mitad de los casos, estos síntomas obligan a las personas a reducir considerablemente sus actividades, y en hasta un 20-30% de las ocasiones, los pacientes necesitan guardar reposo en cama afectando esta situación a su desempeño laboral. La repercusión de la cefalea en la calidad de vida se evalúa con una serie de cuestionarios específicos: MIDAS (Migraine disability assessment), el HIT-6 (Headache Impact Test questionnaire) y el MSQ (Migraine Specific quality of life Questionnaire).

Respecto a la repercusión económica, teniendo en cuenta los costes directos (coste de paciente hospitalizado, asistencia en servicio de urgencias, asistencia ambulatoria y coste de los fármacos empleados) y los indirectos (“presentismo laboral” que hace referencia a la pérdida de productividad laboral sumado a los días de baja laboral), los costes totales en España, en 2017, por paciente/año ascendieron a 12.970 euros para la migraña crónica (MC) y 5.041 para la migraña episódica (ME).

Por todo ello, las cefaleas no deben ser consideradas como un simple síntoma pasajero, sino como enfermedades neurológicas con gran repercusión personal, social y económica, que requieren un diagnóstico adecuado y un enfoque terapéutico integral y actualizado.

### **1.1.4 Tipos de migraña**

Dentro de las cefaleas primarias, la **migraña** destaca por su alta prevalencia, carácter incapacitante y complejidad clínica. Esta puede presentarse en dos formas principales: **episódica y crónica**, cuya distinción es clave para su tratamiento y pronóstico.

CARACTERÍSTICA	MIGRAÑA EPISÓDICA (ME)	MIGRAÑA CRÓNICA (MC)
<b>Frecuencia</b>	<15 días/mes BAJA: <10 días ALTA: 10-14 días	≥ 15 días/mes durante > 3 meses, con ≥ 8 días de migraña al mes
<b>Duración</b>	Horas a 2-3 días	Persistente o con múltiples episodios prolongados
<b>Intensidad del dolor</b>	Moderada a intensa	Intensa, a menudo diaria o casi diaria
<b>Síntomas asociados</b>	Náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia	Igual que ME pero más frecuentes y persistentes
<b>Discapacidad funcional</b>	Variable	Alta, impacto continuo en la vida laboral y personal
<b>Factores de riesgo</b>	Estrés, menstruación, ayuno, ciertos alimentos	Abuso de medicación, obesidad, depresión, apnea del sueño
<b>Tratamiento</b>	Sintomático + profiláctico si crisis frecuentes	Necesario tratamiento preventivo más agresivo y abordaje integral
<b>Riesgo de cronificación</b>	Presente si >10 días/mes o uso excesivo de fármacos	Alta probabilidad de mantenerse o empeorar sin intervención

### 1.1.5 Tratamiento

La estrategia de tratamiento que se lleva a cabo en pacientes con migraña actúa sobre tres puntos fundamentales:

1. Abordar factores de riesgo modificables
2. Disminuir el uso excesivo de analgésicos
3. Implementar tratamientos sintomáticos y preventivos apropiados

También es de vital importancia llevar a cabo un registro de las migrañas mediante un calendario de cefaleas, para poder evaluar con determinación la efectividad de las medidas tomadas.

En primer lugar, el abordaje del tratamiento se centra en **identificar y controlar los factores desencadenantes**. Entre ellos se incluyen el estrés, la ansiedad, la depresión, los trastornos del

sueño, el ayuno y los cambios hormonales en las mujeres, entre otros. Para mitigar su impacto, se recomienda mantener unos hábitos de vida regulares, realizar ejercicio y evitar los ayunos prolongados. Es fundamental también identificar y cuantificar el uso de medicación sintomática, ya que su abuso puede conducir a cefaleas por sobreuso de fármacos. No obstante, abordar únicamente estos factores como estrategia terapéutica tiene un efecto limitado en el control de la enfermedad.

En segundo lugar, respecto al **tratamiento sintomático de las crisis**, este debe ser administrado a todos los pacientes. Su principal finalidad es aliviar el dolor durante los episodios. Es fundamental optimizar al máximo este tratamiento antes de considerar una terapia preventiva. La elección del fármaco depende de la intensidad de la crisis: en los casos leves a moderados se emplean antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), mientras que en las crisis de moderada a alta intensidad se recomienda el uso de triptanes. Si un triptan no resulta eficaz a la dosis máxima recomendada, se aconseja probar con otro triptan y/o combinarlo con un AINE. La combinación con mayor respaldo científico es la de sumatriptán junto con naproxeno.

Fàrmac	Dosi recomanada* (mg)	Via d'administració	Seguretat
Paracetamol (15)	1.000	Oral	Tolerat millor que els AINE i els agonistes del receptor 5-HT1B/1D
Àcid acetilsalicílic	500-1.000	Oral	
Diclofenac sòdic	50-100 100 75	Oral Rectal Parenteral	Reaccions adverses rellevants: - Freqüents: dispèpsia - Greus: úlceres digestives amb hemorràgies, perforacions - Ús crònic: empitjorament de la hipertensió, augment del risc cardiovascular, retenció hídrica, nefropatia
Ibuprofèn	600-1.200	Oral	
Naproxèn sòdic	550-1.100	Oral	
Dexketoprofèn trometamol	25-50 50-100	Oral Parenteral	
Almotriptan	Inicial: 12,5 Màxima diària: 25	Oral (compr.)	
Eletriptan	Inicial: 20-40 Màxima diària: 80	Oral (compr.)	
Frovatriptan**	Inicial: 2,5 Màxima diària: 5	Oral (compr.)	
Naratriptan**	Inicial: 2,5 Màxima diària: 5	Oral (compr.)	
Rizatriptan	Inicial: 10*** Màxima diària: 20	Oral (compr. i compr. bucodispersables#)	Reaccions adverses freqüents: nàusees; sensació de pressió al cap, el coll o el pit
Sumatriptan	Inicial: 50-100 Màxima diària: 300	Oral (compr.)	Contraindicacions: hipertensió no controlada, malaltia coronària i cerebrovascular, malaltia vascular perifèrica
	Inicial: 10-20 Màxima diària: 40	Intranasal#	
Zolmitriptan	Inicial: 6 Màxima diària: 12	Subcutània#	
	Inicial: 2,5-5 Màxima diària: 10	Oral (compr. i compr. bucodispersables#)	
Zolmitriptan	Inicial: 5 Màxima diària: 10	Intranasal#	

*Fàrmacos para el tratamiento sintomático de las crisis*

Dependiendo de los síntomas que asocien las crisis se pueden pautar coadyuvantes a estas. Por ejemplo, los pacientes que presenten náuseas, pueden asociar antieméticos como la metoclopramida o la domperidona. En casos en los que se manifiesten vértigos, puede indicarse clorpromazina, entre otros fármacos según la sintomatología específica.

Además, es fundamental tener en cuenta ciertas recomendaciones:

- Evitar el uso de opioides y combinaciones de analgésicos que incluyan barbitúricos o cafeína.
- Controlar el uso excesivo de medicamentos sintomáticos, ya que su abuso puede favorecer la cronificación de la migraña: no se deben utilizar AINEs más de 15 días al mes ni triptanes más de 10 días al mes.

En tercer lugar, en lo que respecta al **tratamiento preventivo**, este tiene como finalidad reducir tanto la frecuencia como la intensidad de los episodios de migraña. Las guías de práctica clínica recomiendan su uso en determinadas circunstancias, tales como:

- $\geq 3$  crisis al mes
- Crisis de larga duración o de gran intensidad
- Respuesta inadecuada al tratamiento sintomático
- Necesidad de tratamiento sintomático  $\geq 2$  días por semana
- Presencia de auras atípicas o crisis epilépticas asociadas

Se considera que el tratamiento preventivo es eficaz si logra reducir al menos un 50% el número de días de crisis al mes. Para evaluar su efectividad, se recomienda mantenerlo durante un mínimo de tres meses, y si se obtiene una buena respuesta, valorar su retirada progresiva tras un período de 6 a 12 meses. Este abordaje se realiza mediante el uso de los siguientes fármacos:

- Betabloqueantes: Propranolol y Metoprolol
- Antidepresivos: Amitriptilina y Venlafaxina
- Antiepilépticos: Topiramato y Valproato
- Bloqueantes de los canales de calcio: Flunarizina
- Antihipertensivos: IECA y ARA II

Además de los fármacos anteriores, existen otras opciones terapéuticas que pueden considerarse en determinados casos. Entre ellas se encuentra **la toxina botulínica A**, cuya utilización está recomendada por las guías clínicas en pacientes con migraña crónica que no han respondido a 2-3

tratamientos preventivos, incluido el topiramato. También pueden emplearse los **bloqueos anestésicos**, tanto como medida preventiva como para el manejo sintomático en crisis refractarias.

Como **última línea de tratamiento** en pacientes resistentes, se reservan los **anticuerpos monoclonales dirigidos contra el CGRP (Erenumab (ERE), Fremanezumab (FREMA) y Galcanezumab (GALCA))**. Sin embargo, su financiación pública está limitada a pacientes que presenten **al menos 8 días de migraña al mes** y que **hayan fracasado a tres o más tratamientos preventivos**, todos ellos administrados en dosis adecuadas durante un mínimo de tres meses, incluyendo la toxina botulínica en los casos de migraña crónica.

El presente trabajo se enfoca en el uso de los anticuerpos monoclonales en los pacientes atendidos en el Hospital Joan XXIII.

## **1.2 Anticuerpos monoclonales**

Actualmente, los anticuerpos monoclonales subcutáneos aprobados y comercializados para el tratamiento preventivo de la migraña incluyen **erenumab (Aimovig®)**, **fremanezumab (Ajovy®)** y **galcanezumab (Emgality®)**. Estos fármacos actúan bloqueando el receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o el propio ligando, y han demostrado eficacia en la reducción de la frecuencia y severidad de las crisis de migraña en pacientes con migraña episódica y crónica.

El siguiente apartado ofrece una descripción detallada mediante tablas de los anticuerpos monoclonales anti-CGRP, destacando sus principales características, reacciones adversas y aplicaciones en poblaciones especiales, permitiendo la comparación de los mismos. Esta organización facilita la comprensión global de las propiedades y diferencias entre los biológicos.

Existen otros anticuerpos monoclonales como el **eptinezumab (Vyepiti®)**, que también está aprobado para la prevención de la migraña. Sin embargo, a diferencia de los anteriores, **su administración es por vía intravenosa**. En este trabajo no se abordará en detalle este fármaco, ya que **no se encuentra disponible en el Hospital Universitari Joan XXIII** en el momento de la elaboración del presente estudio.

	<b>Erenumab (Aimovig®)</b>	<b>Galcanzumab (Emgality®)</b>	<b>Fremanzumab (Ajovy®)</b>
<b>Laboratori</b>	Novartis Europharm Limited	Eli Lilly Nederland B.V.	Teva GmBH
<b>Presentacions</b>	70 mg o 140 mg ploma precarregada 1 mL	120 mg xeringa o ploma precarregada 1 mL	225 mg xeringa precarregada 1,5 mL
<b>Excipients de declaració obligatòria</b>	Sacarosa i hidròxid de sodi (E-524)	Clorur de sodi	Sacarosa i editat disòdic dihidratat
<b>Codi ATC</b>	N02CD01	N02CD02	N02CD03
<b>Procediment d'autorització</b>	Centralitzat		
<b>Data d'autorització EMA</b>	26.07.2018	14.11.2018	28.03.2019
<b>Data de comercialització</b>	01.11.2019	01.11.2019	01.08.2020
<b>Condicions de dispensació</b>	Dispensació hospitalària sense cupó precinte. <b>Finançament:</b> pacients amb $\geq 8$ dies de migranya/mes (migranya episòdica d'alta freqüència i migranya crònica) que han fracassat a $\geq 3$ tractaments previs utilitzats a dosis suficients durant almenys 3 mesos, inclòs la toxina botulínica en cas de migranya crònica		
<b>Indicació EMA</b>	Profilaxi de la migranya en adults amb almenys quatre dies de migranya al mes.		

*Características de los medicamentos biológicos para el tratamiento de la migraña*

	<b>Erenumab</b>	<b>Fremanzumab</b>	<b>Galcanzumab</b>
<b>Posologia</b>	70 mg/4 setmanes 140 mg/4 setmanes (dosi per a alguns pacients, administració única)	225 mg/mes o 675 mg/3 mesos (3 administracions al mateix moment)	120 mg/mes amb una dosi de càrrega inicial de 240 mg (dues administracions per a la dosi de càrrega)
<b>Forma d'administració</b>	Administració subcutània. És possible l'autoadministració després d'un entrenament per part d'un professional sanitari.		
<b>Avaluació de la resposta</b>	Si no hi ha resposta als tres mesos de tractament, s'ha de considerar-ne la interrupció. Posteriorment es recomana avaluar regularment la necessitat de tractament.	El benefici del tractament s'ha d'avaluar dins dels 3 mesos des de l'inici. S'ha d'individualitzar la decisió de continuar el tractament. Es recomana avaluar periòdicament la necessitat de tractament.	

*Posología y forma de administración de los medicamentos biológicos*

	<b>Erenumab</b>	<b>Fremanzumab</b>	<b>Galcanzumab</b>
<b>RA molt freqüents</b>		Dolor en el lloc d'injecció, induració en el lloc d'injecció, eritema en el lloc d'injecció	Dolor en el lloc d'injecció, reaccions en el lloc d'injecció
<b>RA freqüents</b>	Restrenyiment, prurit, espasmes musculars i reaccions en el lloc d'injecció	Prurit	Vertigen, restrenyiment, prurit

RA: reaccions adverses.

*Reacciones adversas muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) y frecuentes ( $1/100$  a  $< 1/10$ )*

	<b>Erenumab</b>	<b>Fremanezumab</b>	<b>Galcanezumab</b>
<b>Pacients d'edat avançada</b>	No s'ha estudiat en pacients ≥ 65 anys. No es requereix ajust de dosi, atès que la farmacocinètica no es veu afectada per l'edat.	Les dades són limitades en pacients ≥ 65 anys. D'acord amb les dades farmacocinètiques no es requereix ajust de dosi.	No s'ha estudiat en pacients ≥ 65 anys. No es requereix ajust de dosi, atès que la farmacocinètica no es veu afectada per l'edat.
<b>Pediatría</b>	No s'ha establert encara la seguretat i l'eficàcia en <18 anys. No se disposa de dades.	No s'ha establert encara la seguretat i l'eficàcia en <18 anys. No se disposa de dades.	La seguretat i l'eficàcia encara no s'han establert en pacients de 6 a 18 anys. No hi ha dades disponibles. No hi ha un ús rellevant en < 6 anys per a la prevenció de la migranya.
<b>Insuficiència renal i insuficiència hepàtica</b>	No es requereix ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal o hepàtica		
<b>Embaràs i lactància</b>	Estudis en animals no van mostrar toxicitat reproductiva, però com a precaució es recomana evitar l'ús durant l'embaràs. Durant els primers dies després del part es poden transferir anticossos als nadons a través de la llet. Després, l'ús podria ser considerat durant la lactància només si és clínicament necessari.		

*Utilización de los fármacos en poblaciones especiales*

	<b>Erenumab</b>	<b>Fremanezumab</b>	<b>Galcanezumab</b>
<b>Absorció</b> Biodisponibilitat absoluta	82%	225 mg: 55% ± 23% 900 mg: 66% ± 26%	No disponible
<b>Distribució</b> Volum de distribució	3,86 ± 0,77 L	3,6 L	7,3 L
<b>Eliminació</b> Semivida (dies)	28	30	27

*Datos farmacocinéticos relevantes de los medicamentos biológicos para el tratamiento preventivo de la migraña*

## 2. HIPÓTESIS

Los pacientes tratados de migraña con Ac monoclonales en el HJ23 cumplen los criterios de indicación terapéutica establecidos por CatSalut y muestran una efectividad y seguridad similar a la presentada en los estudios pivotaes.

## 3. OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

- Identificar los pacientes en tratamiento con Ac monoclonales en profilaxis para la migraña en HJ23

- Evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con Ac monoclonales en los pacientes tratados en el HJ23.
- Analizar y evaluar el impacto presupuestario y la variabilidad de uso de los Ac monoclonales entre diferentes centros hospitalarios del ICS.

## **4.MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 Diseño del estudio**

El estudio realizado es de tipo descriptivo observacional retrospectivo, basado en las variables registradas en el RPT (registro por paciente y tratamiento) del CatSalut. El presente proyecto obtuvo la aprobación del Comité de Ética de investigación con medicamentos (CEIm) del IISPV en la reunión con fecha 06-02-2025 acta número 002/2025.

### **4.2 Participantes**

En el estudio se incluyeron aquellos pacientes diagnosticados de migraña episódica de alta frecuencia o de migraña crónica , según los criterios establecidos por la International Headache Society (IHS), que estaban en tratamiento activo con fremanezumab o galcanezumab. Un total de 43 pacientes conformaron el estudio. Solo se analizaron estos tratamientos preventivos con anticuerpos monoclonales porque eran los únicos disponibles en el HJ23 en el momento de la recogida de datos.

Se consideraron candidatos a recibir tratamiento con fremanezumab o galcanezumab aquellos pacientes adultos que cumplían los siguientes requisitos:

- Presentar migraña episódica o crónica, con 8 o más días de migraña al mes durante los tres meses previos.
- No hubieran respondido al menos a tres clases distintas de tratamientos preventivos previos, administrados a dosis óptimas durante un mínimo de tres meses, o bien que no los tolerasen o que estos estuvieran contraindicados.
- Mostrar buena adherencia a los tratamientos preventivos anteriores.

Por el contrario, se excluyeron del tratamiento aquellos pacientes que presentaban un riesgo cardiovascular aterotrombótico alto (puntuación REGICOR  $\geq 10\%$ ) o antecedentes de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares, así como mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Previo al inicio del tratamiento, se realizó una evaluación integral que incluía los siguientes aspectos:

- Promedio de días con migraña al mes durante los últimos tres meses.
- Historial de tratamientos profilácticos, tanto previos como actuales.
- Valoración del riesgo cardiovascular aterotrombótico mediante el índice REGICOR.
- Antecedentes de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares.
- Nivel de discapacidad asociada a la migraña, medido con la escala HIT-6.

Una vez iniciado el tratamiento, los pacientes fueron seguidos trimestralmente por el servicio de neurología, donde se evaluaron los siguientes aspectos:

- Promedio mensual de días con migraña desde la última consulta.
- Cambios en la discapacidad relacionada con la migraña según la escala HIT-6 (*Headache Impact Test*).
- Aparición de posibles efectos adversos derivados del tratamiento.

Estos aspectos eran recogidos mediante este cuestionario:

The image shows a screenshot of a questionnaire form. The top section is titled 'Continuïtat del tractament' (Continuity of treatment) and contains three input fields: 'Mitjana de dies de migranya/mes durant els 3 mesos previs.' (Average number of migraine days per month during the last 3 months) with a value of 11; 'Discapacitat mesurada amb l'escala HIT-6' (Disability measured with the HIT-6 scale) with a value of 61; and a dropdown menu for 'Les dades del seguiment corresponen a una visita?' (Do the follow-up data correspond to a visit?). The bottom section is titled 'Finalització del tractament' (End of treatment) and contains a grid of 16 radio button questions, each with 'Si' (Yes) and 'No' (No) options. The questions are: 'Discontinuat del tractament?', 'Data de tancament del procés', 'Discontinuat del tractament - Remissió', 'Discontinuat tractament Manca/Pèrdua de resposta', 'Discontinuat tractament - Toxicitat inacceptable', 'Discontinuat tractament - Pèrdua de seguiment', 'Discontinuat tractament - Exitus', 'Manca d'adherència que pot comprometre l'efectivitat', 'Decisió del pacient', 'Discontinuat del tractament - Trasllet', 'Discontinuat del tractament - Planificació o confirmació embaràs', 'Discontinuat del tractament - Assaig clínic', 'Discontinuat del tractament - Intervenció quirúrgica', 'Discontinuat del tractament - Dificultat amb la via d'administració', 'Discontinuat del tractament - Comorbiditat que no fa adequat el tractament', 'Discontinuat del tractament - Interacció amb altres fàrmacs', 'Discontinuat - Altres', and 'Discontinuat del tractament - Altres'.

Transcurridos tres meses desde el inicio del tratamiento, se evaluó la respuesta terapéutica del paciente conforme a los criterios establecidos por el CatSalut, considerándose una buena respuesta cuando se lograba:

- Una reducción igual o superior al 50% en el número de días con migraña al mes.

En los casos de migraña crónica con un impacto elevado en la calidad de vida (HIT-6 >55), también se consideró respuesta favorable si se observaban simultáneamente:

- Una reducción del 30% o más en los días con migraña, y
- Una mejora de al menos una categoría en el nivel de discapacidad medido con la escala HIT-6.

Durante el seguimiento, se establecieron criterios claros para su suspensión, en consonancia con las recomendaciones clínicas habituales pautadas por el CatSalut:

- Falta de respuesta al tratamiento, evaluada a los 3 meses desde su inicio.
- Pérdida de la efectividad tras una respuesta inicial positiva.
- Cuando el tratamiento ha sido eficaz (es decir, se ha conseguido una reducción igual o superior al 50% de los días con migraña al mes o el paciente presenta menos de 4 días de migraña al mes), se recomienda valorar sus suspensión entre los 6 y 12 meses desde el inicio, al igual que con otros tratamientos preventivos para la migraña.
- Aparición de efectos secundarios o intolerancia inaceptables.
- Si la persona está planificando un embarazo o se confirma que está embarazada.
- Si el paciente decide de forma voluntaria no continuar con el tratamiento.

### **4.3 Variables de interés y aspectos éticos**

Para llevar a cabo este análisis, los sistemas de información del Hospital Joan XXIII anonimizaron los ficheros que contenían el seguimiento de los pacientes en tratamiento activo con anticuerpos monoclonales hasta octubre de 2024. Se garantizó en todo momento la confidencialidad de los pacientes, omitiéndose cualquier dato que pudiera facilitar su identificación. La relación código-paciente no fue identificable por el IP. Cumpliendo con lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

La información extraída incluyó todos los resultados correspondientes a las variables requeridas para el seguimiento de los pacientes durante el período de tratamiento. Se analizaron los datos demográficos y clínicos, los factores de riesgo y los resultados en salud, en términos de cambio en % de días de migraña/mes, su duración media, la variación en el grado de discapacidad medida mediante la escala HIT-6 y la seguridad de los tratamientos. Asimismo, se compararon los resultados obtenidos entre las diferentes moléculas. Finalmente, se evaluó el porcentaje de utilización de estos fármacos en comparación con el resto de hospitales del ICS.

### **4.4 Método estadístico**

Para el análisis de las variables incluidas en el estudio se empleó estadística descriptiva utilizando el software de R Studio. Se consideró estadísticamente significativo un p valor <0.05.

## 5. RESULTADOS

Con el objetivo de hacer la información más comprensible, esta se ha organizado en los siguientes apartados:

### 5.1 Descripción de la población y tratamiento farmacológico

La muestra consta de un total de 43 pacientes (37 mujeres y 6 hombres), todos ellos con algún tratamiento con biológicos (fremanezumab o galcanezumab), con edades comprendidas entre los 19 y los 73 años de edad. La media de edad de nuestros pacientes es de 46,75 años (SD:  $\pm 13,48$ ).

En el estudio se incluyeron tanto hombres como mujeres, aunque destaca una mayor prevalencia femenina (84.04% de pacientes), dada la distribución conocida de la migraña. La media de edad de las mujeres es de 44,81 años (SD:  $\pm 11,69$ ) y la de los hombres es de 59 años (SD:  $\pm 8,49$ ).

Las comorbilidades más frecuentes entre los pacientes estudiados se distribuyeron de la siguiente manera según los distintos aparatos y sistemas:

- Sistema nervioso y salud mental: las enfermedades psiquiátricas fueron altamente prevalentes (62,8% de los pacientes las presentaron). Destacando ansiedad (n=20), depresión (n=12), covid persistente (n=2), insomnio (n=3) e intento de autolisis (n=2). También se observaron casos de temblor (n=3), trastornos extrapiramidales y del movimiento (n=2), epilepsia (n=2) y parkinson entre otros.
- Sistema musculoesquelético: El 55,8% de los pacientes presentaban dolor crónico, con patologías como artrosis (n=5), fibromialgia (n=4), lumbalgia (n=9) y hallux valgus (n=2) entre otras.
- Aparato respiratorio: El 34,88% de los pacientes presentaba afecciones respiratorias, como asma (n=7), EPOC, disnea (n=2), rinitis alérgica (n=7) y apnea del sueño.
- Aparato digestivo: Se identificaron alteraciones gastrointestinales en el 34,88% de los pacientes, como síndrome del colon irritable, gastritis crónica (n=3), reflujo gastroesofágico (n=4) y tumor benigno de colon (n=4).
- Sistema cardiovascular: El 34,88% de los pacientes presentaba factores de riesgo cardiovascular, incluyendo hipertensión arterial (HTA, n=9), dislipemia (n=5), obesidad (n=5), sobrepeso (n=2), hipercolesterolemia (n=2) y fibrilación auricular (FA, n=2). También se hallaron casos de insuficiencia venosa crónica (n=2) y trombosis venosa profunda.

- Sistema endocrino: Se documentaron casos de hipotiroidismo (n=3), hipertiroidismo (n=2), hiperparatiroidismo (n=2) y diabetes mellitus tipo 2. Un total de 23,26% de los pacientes presentaron alteraciones endocrinas.
- Aparato urinario y reproductor: Se observaron disfunciones como incontinencia urinaria (n=2), dispareunia, metrorragia, mioma uterino (n=2), endometriosis (n=2) y mastopatía fibroquística (n=3) en un 20,93% de los pacientes.
- Sistema inmunitario y tegumentario: Entre las afecciones dermatológicas e inmunológicas se reportaron dermatitis atópica (n=3), psoriasis (n=2), lupus, hiperhidrosis, y parestesias cutáneas (n=3) en un 25,6% de los pacientes.

En resumen, los pacientes evaluados presentaron una alta carga de comorbilidades, siendo especialmente prevalentes los trastornos psiquiátricos, como la ansiedad y la depresión, seguidos del dolor crónico musculoesquelético, las alteraciones respiratorias y digestivas y los factores de riesgo cardiovascular.

En relación con el tratamiento biológico recibido, el 62,79% de los pacientes fueron tratados con fremanezumab, mientras que el 37,21% recibió galcanezumab. La media de tratamientos distintos (moléculas) administrados por paciente fue de 1,2, lo que indica que algunos pacientes cambiaron de fármaco durante el seguimiento.

	Mitja	Mediana	SD	IQR
% Dones	84,04			
total_pacients	43			
edat_total	46,75	46,75	13,48	38,02 - 55,04
total%_Fremanezumab	62,79			
total%_Galcanezumab	37,21			
inici_abs_Fremanezumab	29			
inici_abs_Galcanezumab	14			
molec_per_pacient	1,2			
durada_Fremanezumab_1a	396,26	318	223,8	243,5 - 505,5
durada_Fremanezumab_2a	292	292	NA	292 - 292
durada_Galcanezumab_1a	324,75	276	188,3	172,5 - 430,3
durada_Galcanezumab_2a	331,5	331,5	85,4	279,8 - 399,8

La duración media de los tratamientos iniciados en primera línea fue para fremanezumab de 396,26 días (SD: 223,8), y para galcanezumab de 324,75 días (SD: 188,3), siendo una diferencia no estadísticamente significativa.

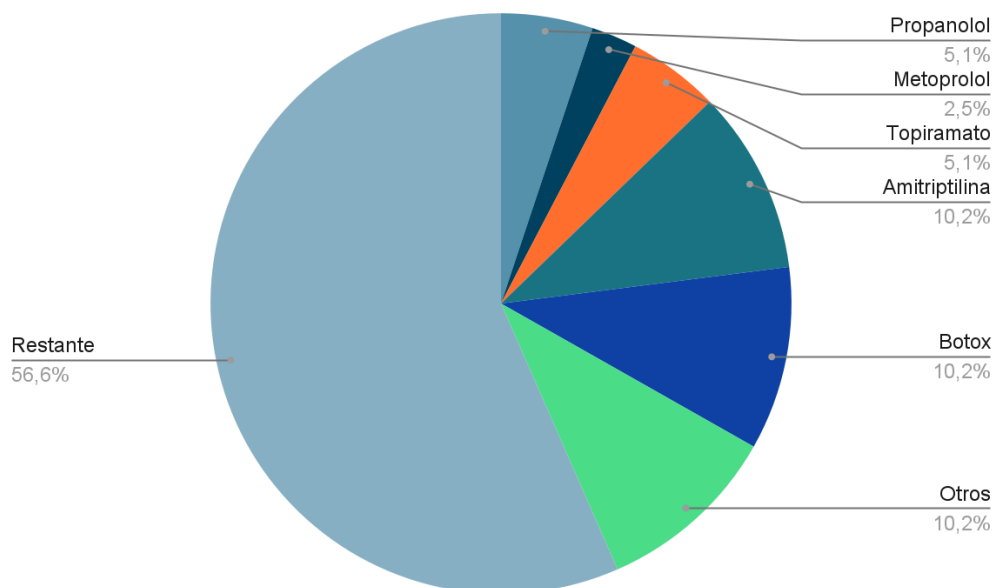
Para los tratamientos iniciados en segunda línea y con datos hasta el momento del inicio del estudio, fremanezumab presentaba una duración media de 292 días y galcanezumab de 331,5 días (SD: 85,4). Los IQR muestran la amplia dispersión de las duraciones del tratamiento.

Previo al inicio de la terapia con medicamentos biológicos, los pacientes fueron tratados con otras opciones como son:

- Betabloqueantes (propranolol)
- Antiepilépticos (topiramato)
- Toxina botulínica tipo A
- Otros (amitriptilina, venlafaxina, valproato, flunarizina, nortriptilina, IECA y ARAII)

El porcentaje de pacientes que emplearon propranolol previamente fue de 61,54%. El topiramato fue prescrito en un 53,85%. El 61,54% de los pacientes fueron tratados con botox. Por último, el 74,36% de los pacientes recibió otros tratamientos profilácticos.

Durante la terapia con biológicos, hay pacientes que se trataron de forma concomitante con otros tratamientos: propranolol, metoprolol, topiramato, amitriptilina, toxina botulínica y otros tratamientos (venlafaxina, valproato, flunarizina, nortriptilina, IECA y ARAII).

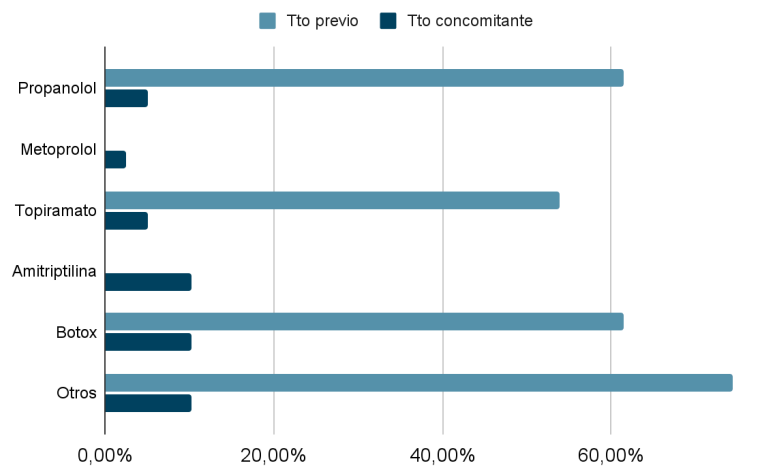


Gráfica 1. Representa el % de pacientes con tratamiento concomitante

El porcentaje de pacientes que emplearon propranolol de forma concomitante fue de 5,13%. El metoprolol fue recibido por un 2,56%. El 5,13% de los pacientes fueron tratados con topiramato. La

amitriptilina, el botox y el resto de tratamientos fueron recibidos por un 10,26% de pacientes cada uno respectivamente. El porcentaje restante de pacientes no empleó tratamiento concomitante.

La distribución de los distintos tratamientos previos y concomitantes fue la siguiente:



*Gráfica 2. Porcentaje de pacientes con tratamiento concomitante y tratamiento previo a los fármacos biológicos.*

Como puede observarse en la gráfica, hay cierto porcentaje de pacientes que mantuvieron los tratamientos previos al inicio de los anticuerpos monoclonales. La necesidad de emplear tratamientos concomitantes al mismo tiempo que los tratamientos biológicos radica en la necesidad de alcanzar un control óptimo de la migraña, dada la eficacia parcial y perfil de respuesta heterogéneo de los anticuerpos monoclonales, así como por la ausencia de interacciones farmacológicas relevantes entre ambos tipos de fármacos.

La adherencia calculada durante todo el periodo evaluado fue del 100%, esta adherencia ha sido calculada en función de la recogida de medicación en los días que tenían cita en el servicio de farmacia y que correspondían con la necesidad de recogida de la medicación.

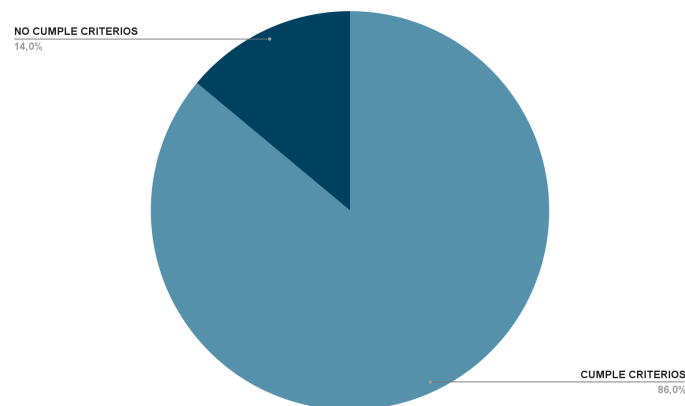
En cuanto a las discontinuaciones de tratamiento, se observaron 20 casos, siendo las causas más frecuentes la pérdida o falta de respuesta clínica (21,21%) y la decisión del paciente (18,18%). Otras causas incluyeron toxicidad inaceptable (6,06%), éxitus (3,03%), traslado (6,06%), pérdida de seguimiento (3,03%) y falta de adherencia (3,03%).

Casi la mitad de las discontinuaciones se produjeron en pacientes tratados con fremanezumab (48,72%). Solo un pequeño porcentaje de las discontinuaciones corresponde a pacientes tratados con galcanezumab (2,56%).

## 5.2 Criterios de financiación

Como ya hemos establecido anteriormente, la financiación de los biológicos fremanezumab y galcanezumab requiere del cumplimiento simultáneo de los siguientes puntos:

- Tratamiento de pacientes con  $\geq 8$  días de migraña/mes (migraña episódica de frecuencia alta y migraña crónica).
- Tratamiento de pacientes que han fracasado con  $\geq 3$  tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, incluida la toxina botulínica en los pacientes con migraña crónica.



Gráfica 3. Cumplimiento de criterios de financiación

La gráfica mostrada anteriormente incluye, dentro del grupo de pacientes que no cumplen los criterios de financiación, a dos pacientes que no completaron los tres tratamientos preventivos reglamentarios, debido a la contraindicación de varios de ellos, así como a cuatro pacientes que no finalizaron el periodo mínimo de tratamiento con toxina botulínica, requisito necesario para acceder a la financiación del tratamiento con anticuerpos monoclonales.

### 5.3 Respuesta al tratamiento

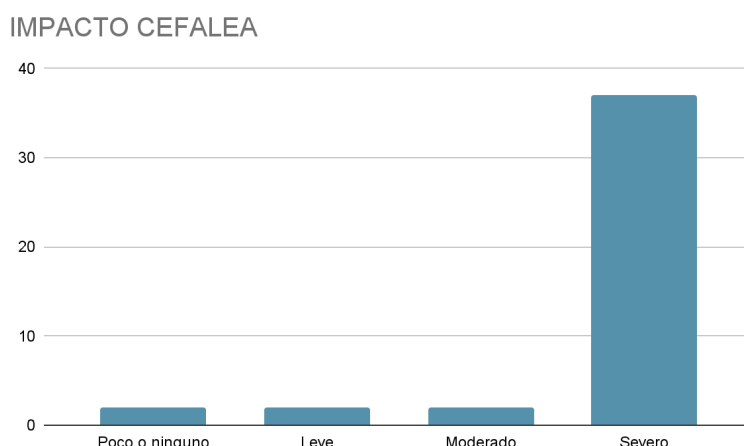
La respuesta a los fármacos fue valorada teniendo en cuenta los valores de la escala HIT-6 y de los días de migraña/mes de cada paciente. Se considera que un paciente responde positivamente al tratamiento si se cumple alguno de los siguientes criterios:

- Una **disminución igual o superior al 50%** en el número de días con migraña al mes.

En el caso de pacientes con migraña crónica y un impacto significativo en su calidad de vida (es decir, con una puntuación HIT-6 superior a 55), también se acepta como respuesta válida:

- Una **reducción del 30% o más** en los días con migraña, junto con
- Una **mejoría de al menos una categoría** en el grado de discapacidad según la escala HIT-6.

En primer lugar, se muestra una gráfica que ilustra el impacto de la cefalea en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con biológicos, según la escala HIT-6. La gran mayoría de los pacientes (37/43) presentaban un impacto severo de la cefalea.

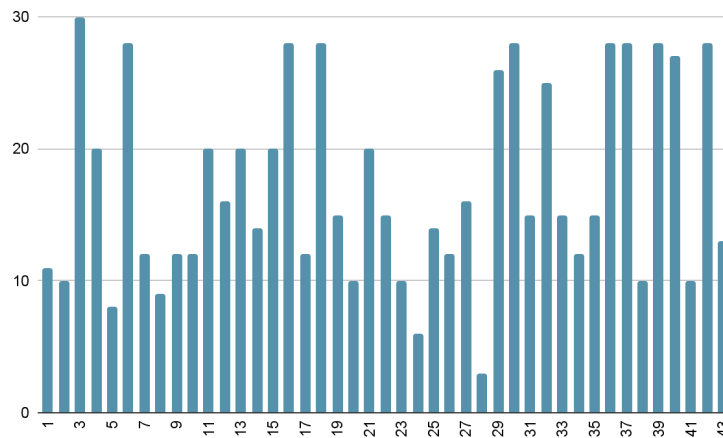


Gráfica 4. Escala HIT-6 previo tratamiento con biológicos

Esta escala permite clasificar el impacto de la cefalea en cuatro categorías, que se representan en la gráfica anterior. La puntuación obtenida tras completar el cuestionario determina el grado de impacto, distribuyéndose de la siguiente manera:

- **≤ 49:** Poco o ningún impacto
- **50–55:** Impacto leve
- **56–59:** Impacto moderado
- **≥ 60:** Impacto severo

En segundo lugar, los días de migraña/mes fueron proporcionados por el paciente, quién previamente había realizado un registro personal de sus cefaleas para compartirlo con el médico. La gráfica a continuación descrita muestra como la gran mayoría de los pacientes experimentaba más de 10 episodios de migraña al mes. Además, cerca de la mitad de ellos pasaba alrededor de la mitad del mes sufriendo migrañas. Cabe añadir que un 4,65% (2 pacientes) de los pacientes presenta <8 migrañas/mes, estos dos pacientes no cumplen criterios de financiación.



Gráfica 5. Número de migrañas/mes de cada paciente previo tratamiento con biológicos

### 5.3.1 Análisis de la respuesta al tratamiento

A continuación, se muestran los valores medios en HIT-6 y número de migrañas/mes en los distintos seguimientos:

#### **HIT-6**

Los valores de seguimiento en cuanto a la escala HIT-6, son los mostrados en la siguiente tabla, donde separamos los valores para las diferentes moléculas y si el tratamiento era en primera o segunda línea:

		HIT6_inic	HIT6_1	HIT6_2	HIT6_3	HIT6_4	HIT6_5	HIT6_6	HIT6_7
Frema 1	Mitja	67.23	58.74	56.50	59.17	50.80	15.00	15.00	66.00
	SD	8.59	9.51	17.43	17.86	18.63	0.00	0.00	0.00
Frema 2	Mitja	55	51	54					
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Galca 1	Mitja	67.83	60.26	59.00	55.00	50.80	15.00	15.00	66.00
	SD	8.45	8.90	13.01	13.27	18.63	0.00	0.00	0.00
Galca 2	Mitja	65.60	61.00	57.60					
	SD	7.66	17.34	6.28					

**FREMA 1:** La media HIT-6 disminuye de 67.23 (impacto severo) a 50.80 (impacto leve) en la cuarta visita, lo que indica una mejoría significativa en el impacto de la migraña. Sin embargo, el último valor registrado es de 66.00, en la visita número 7, lo que indica una pérdida del beneficio terapéutico que se traduce en un empeoramiento clínico. La mejoría desde el inicio se traduce en 1.23 puntos y a los 3 meses (HIT6\_1) la mejoría se traduce en 8.49 puntos.

**FREMA 2:** La media de HIT-6 disminuye de 55 a 54. Un cambio prácticamente nulo para el impacto de la migraña en el paciente. La desviación estándar figura como “NA” (no aplicable) debido a que solo hay un único valor registrado para esa variable. La mejoría desde el inicio se traduce en 1 punto.

**GALCA 1:** Disminución de la media HIT-6 de 67.83 (inicio) a 50.80 en la cuarta visita, con estabilización en 15 en los últimos registros. Sin embargo, el último valor registrado es de 66.00 lo que indica una pérdida del beneficio terapéutico que se traduce en un empeoramiento clínico. La mejoría desde el inicio se traduce en 1.83 puntos.

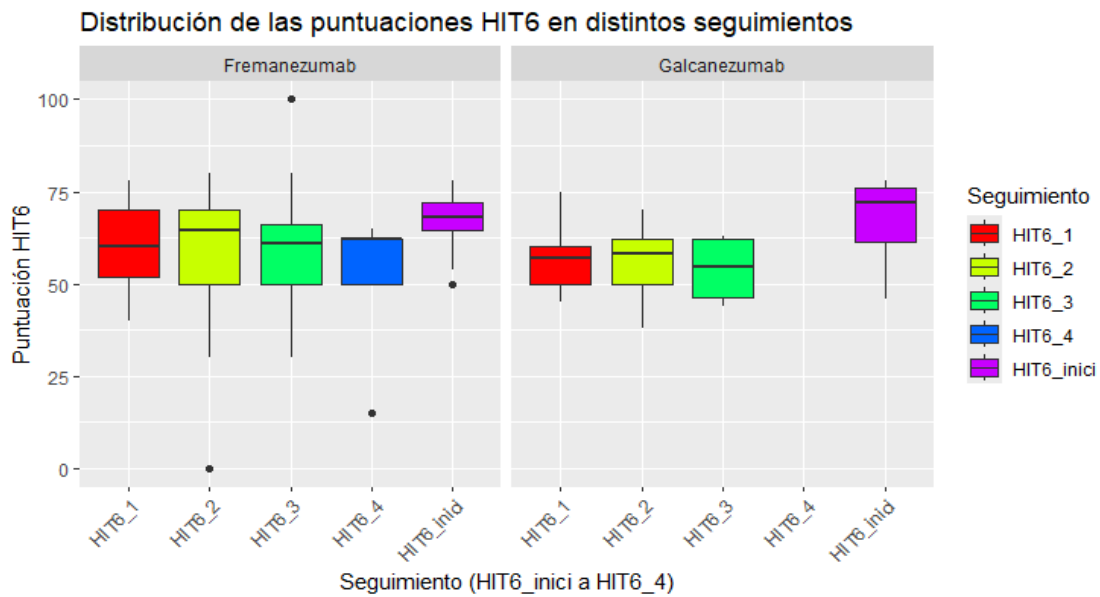
**GALCA 2:** Descenso de la media HIT-6 de 65.60 a 57.60 en los primeros tres controles. No hay datos posteriores. La mejoría desde el inicio se traduce en 8 puntos en la escala.

T-Student									
		HIT6_inic	HIT6_1	HIT6_2	HIT6_3	HIT6_4	HIT6_5	HIT6_6	HIT6_7
FG_prim	p-value	0.8454	0.268	0.7913	0.558				

En todos los casos, los valores p son superiores a 0.05, lo que indica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos o momentos comparados en cada uno de estos controles de la escala HIT-6. Es decir, los cambios observados en la puntuación HIT-6 no pueden atribuirse a una diferencia real entre los grupos, sino que probablemente se deben al azar.

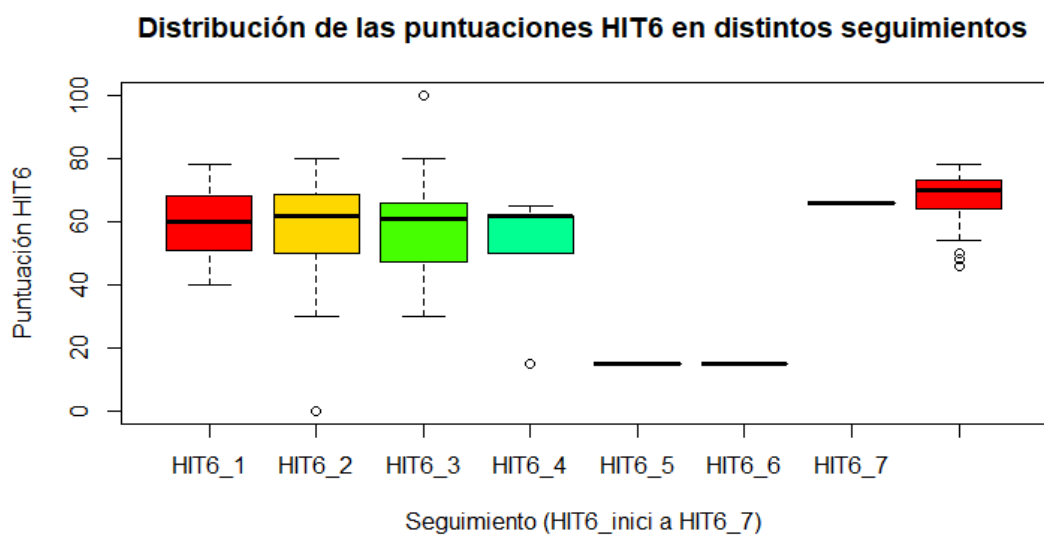
Las celdas que figuran vacías son debidas a la falta de tamaño muestral.

La distribución de los diferentes valores de HIT-6 en los diferentes seguimientos puede verse a continuación representada por boxplot (diagrama de cajas):



Se observa una tendencia general a la disminución del impacto de la migraña en ambos grupos, especialmente en las primeras fases del tratamiento, con reducción progresiva de las medianas. También se aprecia una variabilidad individual en la respuesta, reflejada por la amplitud de las cajas y la presencia de valores atípicos.

Tal como puede apreciarse, el comportamiento de las diferentes moléculas es similar, por lo que podemos agruparlos en un único gráfico para tener más potencia.



El gráfico muestra una clara mejora inicial (HIT6\_1 a HIT6\_4) con los anticuerpos monoclonales.

A partir del seguimiento 5, la escasez de datos dificulta la interpretación, y en el seguimiento 7 se observa una tendencia regresiva que podría deberse a factores clínicos o metodológicos.

### **DÍAS DE MIGRAÑA/MES (DMM)**

Los valores de seguimiento en cuanto a los días de migraña al mes, son los mostrados en la siguiente tabla, donde separamos los valores para las diferentes moléculas y si el tratamiento era en primera o segunda línea:

		M_inici	M_1	M_2	M_3	M_4	M_5	M_6	M_7
Frema 1	Mitja	17.19	10.89	10.74	9.79	8.4	3	3	3
	SD	7.43	6.91	7.61	8.15	4.84	0	0	0
Frema 2	Mitja	15	9	7					
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Galca 1	Mitja	17.63	11.57	10.33	8.25	8.4	3	3	3
	SD	7.52	6.78	7.16	6.39	4.84	0	0	0
Galca 2	Mitja	17.6	17.6	12.6					
	SD	2.87	6.28	8.64					

**FREMA 1:** La media disminuye progresivamente desde 17.19 en el inicio hasta 3 en los últimos controles. Esto indica una mejoría sostenida y significativa de la variable evaluada. A los 3 meses (M\_1), la mejoría fue de 6.3 días y a los 6 meses (M\_2) fue de 6.45 días.

**FREMA 2:** Solo hay registros para los tres primeros controles, con una clara tendencia a la mejoría. La desviación estándar figura como NA debido a que solo hay un paciente en este grupo. A los 3 meses (M\_1), la mejoría fue de 6 días y a los 6 meses (M\_2) fue de 8 días.

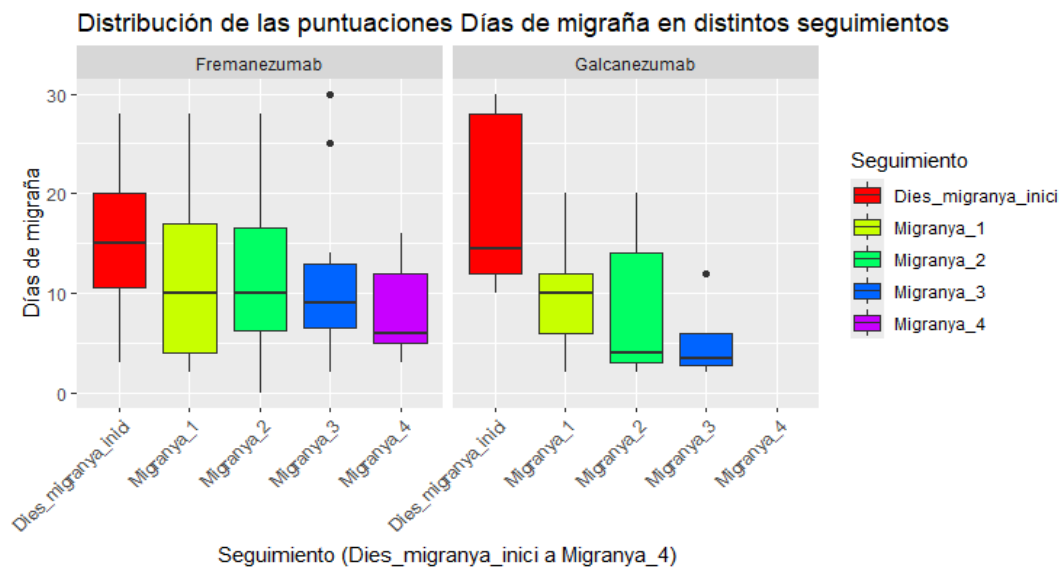
**GALCA 1:** Similar a FREMA 1, la media disminuye de 17.63 al inicio a 3 en los últimos controles, mostrando una mejoría marcada y mantenida. La desviación estándar disminuye hasta 0, lo que indica que todos los pacientes llegan al mismo valor final (respuesta homogénea). A los 3 meses (M\_1), la mejoría fue de 6.06 días y a los 6 meses (M\_2) fue de 7.3 días.

**GALCA 2:** Hay cierta tendencia a la mejoría (de 17.6 a 12.6), aunque menos marcada que en otros grupos. A los 3 meses (M\_1), la mejoría fue de 0 días, no hubo mejora alguna. A los 6 meses (M\_2) fue de 5 días.

T-Student									
		M_inici	M_1	M_2	M_3	M_4	M_5	M_6	M_7
∓FG_prim	p-value	0.4314	0.4241	0.4003	0.2173				

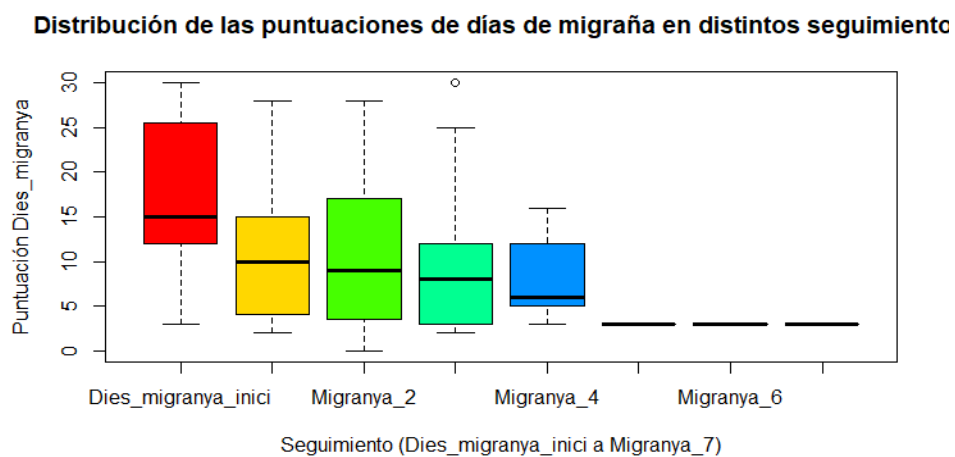
A lo largo de los primeros controles, no se detectan diferencias estadísticamente significativas en la variable analizada entre los grupos o periodos comparados, ya que todos los valores son superiores al umbral de significación estadística (0.05).

La distribución de los diferentes valores de días de migraña al mes en los diferentes seguimientos puede verse a continuación representada por boxplot (diagrama de cajas):



Se observa una disminución progresiva en la mediana de días de migraña en ambos grupos, especialmente en las primeras fases del tratamiento. La reducción es más marcada en el grupo galcanezumab, aunque con mayor dispersión inicial. La presencia de valores atípicos indica variabilidad individual en la respuesta clínica.

En el siguiente boxplot, figuran ambas moléculas agrupadas para tener más potencia:

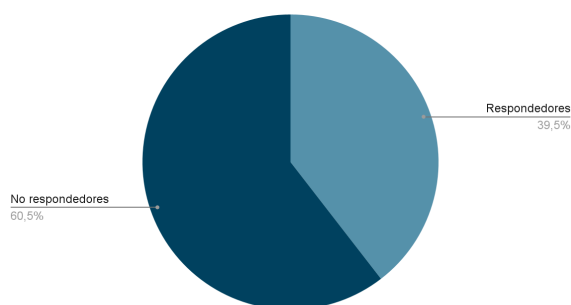


Se observa una tendencia descendente sostenida en la mediana de días de migraña desde el inicio del tratamiento hasta el seguimiento final. A partir del seguimiento Migranya\_4, la reducción es más marcada, con valores muy bajos y consistentes entre los pacientes, lo que sugiere una mejoría clínica.

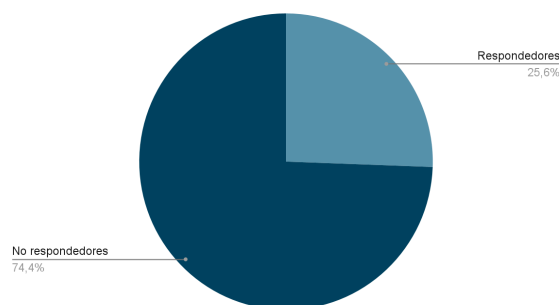
significativa y mantenida. La presencia de valores atípicos en fases iniciales refleja la variabilidad individual en la respuesta al tratamiento.

### **REDUCCIÓN 50% DÍAS DE MIGRAÑA/MES (DMM)**

Reducción 50% DMM a los 3 meses de tratamiento



Reducción 50% DMM a los 6 meses de tratamiento



Los gráficos anteriores muestran que, tras tres meses de tratamiento, el 39,53% de los pacientes del estudio (17 de 43) consiguió reducir en más del 50% el número de días con migraña al mes. Sin embargo, solo el 25,58% (11 de 43) mantuvo esta mejoría a los seis meses desde el inicio del tratamiento.

De los 17 pacientes que respondieron favorablemente a los tres meses, el 64,7% (11 pacientes) estaban siendo tratados con fremanezumab y el 35,29% (6 pacientes) con galcanezumab. A los seis meses, entre los 11 pacientes que continuaban mostrando una respuesta positiva, el 72,72% (8 pacientes) pertenecía al grupo de fremanezumab y el 27,27% (3 pacientes) al de galcanezumab. Estos datos se han calculado a partir de la tabla de resultados incluida en el Anexo 2.

Analizando la tasa de respuesta superior al 50% por tipo de tratamiento, se observa que en el grupo de galcanezumab (GALCA 1), el 42,85% de los pacientes (6 de 14) alcanzó esta respuesta a los tres meses, aunque solo el 21,42% (3 de 14) la mantuvo a los seis meses. En el caso del grupo tratado con fremanezumab (FREMA 1), el 37,93% (11 de 29) respondió favorablemente a los tres meses, y el 27,58% (8 de 29) mantuvo dicha respuesta a los seis meses.

Resumiendo, en la mayoría de los grupos analizados (FREMA 1 y GALCA 1), la puntuación media en la escala HIT-6 disminuye notablemente tras iniciar el tratamiento. Sin embargo, en los seguimientos posteriores la puntuación de la escala vuelve a valores cercanos a los iniciales, lo que sugiere una pérdida del beneficio terapéutico y un empeoramiento clínico. En FREMA 2 y GALCA 2, la mejoría es mucho menos marcada o apenas apreciable. Además, no hay significación estadística. Respecto a los grupos analizados teniendo en cuenta los días de migraña al mes (DMM), en los grupos FREMA 1 y

GALCA 1, el número medio de DMM disminuye de forma significativa y sostenida. Esto refleja una clara mejoría clínica. En FREMA 2 y GALCA 2 también se observa tendencia a la mejoría, aunque menos marcada. Sin embargo, una vez más no se detectan diferencias estadísticamente significativas.

## 5.4 Seguridad

Durante el tratamiento con los fármacos biológicos, se encontraron los siguientes efectos adversos:

- A nivel local se reportó **reacción leve en el punto de inyección**, consistente en enrojecimiento y sensibilidad transitoria.
- **Reacción cutánea generalizada de aparición aguda, con edema facial, exantema en ambas mejillas y sensación de quemazón**. Esta reacción ocurrió en un caso concreto.

Según la literatura, entre las reacciones adversas muy frecuentes se describen el dolor en el lugar de inyección, induración y eritema. También se han identificado como efectos adversos frecuentes el vértigo, el estreñimiento y el prurito. En nuestra muestra, un 6,06% de los pacientes presentó una toxicidad considerada inaceptable durante el tratamiento.

Por otro lado, según los datos obtenidos en el análisis estadístico, no se evidenció ninguna interacción relevante entre los fármacos biológicos y otros tratamientos concomitantes prescritos a los pacientes.

En conclusión, los fármacos biológicos han demostrado ser altamente seguros, con un perfil de efectos adversos generalmente leve y transitorio, y sin evidencia de interacciones significativas con otros tratamientos concomitantes.

## 6.COMPARACIÓN ENTRE LOS DISTINTOS CENTROS HOSPITALARIOS DEL ICS

El número de pacientes tratados de migraña con Ac monoclonales en el ICS durante el 2024 fue de 2.311. El número de pacientes tratados en el momento del corte en HJ23 (43 pacientes) es muy inferior en comparación al resto de centros del ICS. La diferencia se basa en el hecho que los pacientes atendidos en el servicio de Neurología de HJ23 no habían recibido tratamiento previo con toxina botulínica (criterio imprescindible para inicio con Ac monoclonales). El hospital Doctor Trueta atiende a los pacientes con migraña en otro hospital no ICS.

CENTRE	N (PACIENTS)
ICS	2.311
Vall d'Hebron	1.062
Bellvitge	366
Germans Trias	172
Arnau de Vilanova	392
Doctor Trueta	
Joan XXIII	39
Verge de la Cinta	108
Viladecans	173

Respecto al impacto presupuestario del tratamiento con fármacos biológicos en los distintos centros hospitalarios, es importante señalar que, en el año 2024, el gasto total asociado a la migraña ascendió a 3.220.956 €, mientras que la facturación fue de 3.256.755 €. Esto se traduce en un balance positivo del 1,1%, equivalente a 35.799 €.

La diferencia entre gasto y factura, se debe a cierta diferencia entre el precio que paga el centro en la compra de estos fármacos y el pago por ellos del CatSalut. Solo se facturan pacientes cuyo registro de variables se ha realizado, y no se financian aquellos pacientes que no cumplen con los criterios establecidos.

CENTRE	N (PACIENTS)	DESPESES	FACTURACIÓ	BALANÇ	DESPESES/ PACIENT (A)	FACTURACIÓ/ PACIENT (B)	B-A
ICS	2.311	3.220.956 €	3.256.755 €	1,1%	1.394 €	1.409 €	15 €
Vall d'Hebron	1.062	1.601.055 €	1.613.510 €	0,8%	1.508 €	1.519 €	12 €
Bellvitge	366	472.975 €	488.112 €	3,1%	1.292 €	1.334 €	41 €
Germans Trias	172	236.440 €	240.359 €	1,6%	1.375 €	1.397 €	23 €
Arnau de Vilanova	392	474.033 €	473.551 €	-0,1%	1.209 €	1.208 €	-1 €
Doctor Trueta							
Joan XXIII	39	59.215 €	61.973 €	4,5%	1.518 €	1.589 €	71 €
Verge de la Cinta	108	136.774 €	137.566 €	0,6%	1.266 €	1.274 €	7 €
Viladecans	173	240.464 €	241.684 €	0,5%	1.390 €	1.397 €	7 €

*Resultados económicos en los distintos hospitales del ICS*

Estas cifras tan elevadas podrían reducirse si se suspendieran los tratamientos en aquellos pacientes que no obtienen respuesta o en aquellos que ha remitido la migraña. Mantener terapias innecesarias supone un gasto que no aporta beneficios clínicos. Optimizar la revisión y el ajuste de los tratamientos permitiría reducir el desperdicio de recursos y mejorar la eficiencia del sistema sanitario.

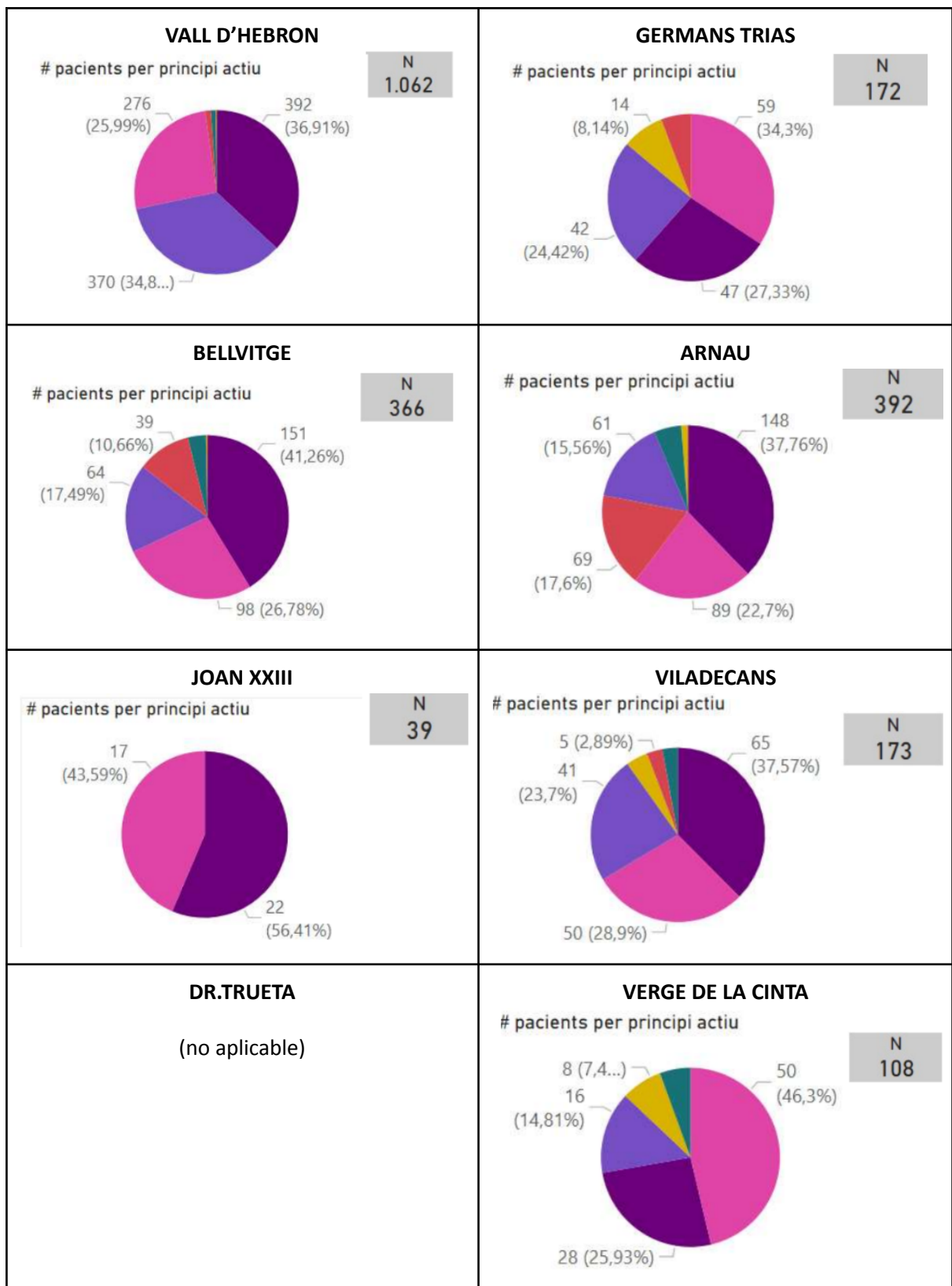
A continuación, figura una tabla que muestra los porcentajes de pacientes que no suspenden el tratamiento a pesar de presentar ineficacia clínica.

Hospital	% Pacientes que no responden y no retiran tratamiento	% Pacientes que han remitido y no retiran tratamiento
Vall d'Hebron	46.2%	31.5%
Bellvitge	53.9%	24.7%
Germans Trias	41.5%	20.8%
Arnau de Vilanova	36%	23.5%
Joan XXIII	35%	10%
Verge de la Cinta	63.9%	2.8%
Viladecans	44%	29.3%

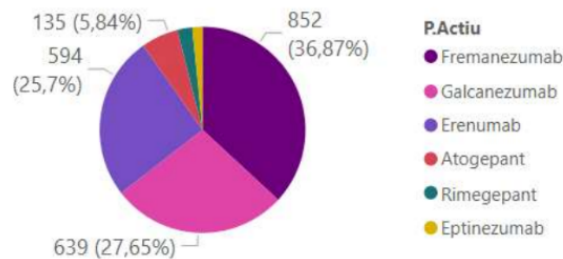
Es importante destacar que, aunque el Hospital Joan XXIII es el centro de referencia en el área de Tarragona, el Hospital Verge de la Cinta en Tortosa, un hospital comarcal de menor tamaño, presenta un número considerablemente mayor de pacientes en tratamiento con fármacos biológicos. Esta situación se debe a que los pacientes de Tortosa llevan años recibiendo toxina botulínica, lo que les permitió cumplir con los criterios de financiación para los biológicos mucho antes que los pacientes de Tarragona, donde la terapia con toxina se inició en una etapa posterior.

En el siguiente apartado, se detallan una serie de gráficos circulares que conforman la distribución de los pacientes tratados con fármacos biológicos para la migraña por centro hospitalario y principio activo a lo largo del año 2024.





En síntesis, los gráficos anteriores evidencian que la mayoría de los tratamientos preventivos para la migraña empleados en los hospitales del ICS se concentran mayoritariamente en tres principios activos: fremanezumab (FREMA) , erenumab (ERE) y galcanezumab (GALCA).



*Distribución de la utilización de fármacos preventivos de la migraña en los Hospitales del ICS*

## 7.DISCUSIÓN

Para llevar a cabo la discusión, se han contrastado los resultados obtenidos sobre la efectividad y seguridad de los pacientes tratados con Ac monoclonales en el Hospital Joan XXIII con los datos de los ensayos clínicos pivotaes. En el caso de fremanezumab, se han considerado los estudios HALO CM, HALO EM, LBR-101 y FOCUS. Para galcanezumab, se han tomado como referencia los ensayos REGAIN, EVOLVE-1 y EVOLVE-2.

Según los resultados obtenidos, ya que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la eficacia entre los fármacos, la selección de uno u otro debería fundamentarse en aspectos relacionados con la seguridad y eficiencia de cada fármaco.

El 39,53% de nuestros 43 pacientes logró una reducción superior al 50% en el número de días de migraña al mes tras tres meses de tratamiento. Sin embargo, solo el 25,58% mantuvo esta mejoría a los seis meses desde el inicio del fármaco. De los pacientes que respondieron a los tres meses, el 64,7% estaba recibiendo fremanezumab y el 35,29% galcanezumab. En cuanto a los respondedores a los seis meses, el 72,72% correspondía a pacientes tratados con fremanezumab y el 27,27% a aquellos que recibieron galcanezumab.

La reducción media de los días de migraña a los **tres meses** fue de 6,3 días para FREMA 1, de 6 días para FREMA 2, de 6,06 días para GALCA 1 y de 0 días para GALCA 2.

A los **seis meses** la reducción de DMM fue de 6,45 días para FREMA 1, de 8 días para FREMA 2, de 7,3 días para GALCA 1 y de 5 días para GALCA 2.

Si comparamos estos resultados con los ensayos clínicos pivotaes, observamos que en el caso de FREMA, los estudios HALO CM y HALO EM mostraron reducciones de 4,6 y 3,7 días a los tres meses, respectivamente, y el estudio LBR-101 reportó una reducción de 6,3 días a los tres meses. HALO CM

y HALO EM muestran reducciones inferiores comparadas con nuestro estudio. LBR-101 presenta la misma reducción que FREMA 1 a los tres meses de inicio de tratamiento.

Para GALCA, los ensayos REGAIN, EVOLVE-1 y EVOLVE-2 informaron disminuciones de 4,8 días a los tres meses y de 4,7 y 4,3 días a los seis meses, respectivamente. Las reducciones en los DMM con GALCA 1 fueron superiores en comparación con los ensayos pivotaes.

En cuanto a la tasa de respuesta superior al 50%, el 42,85% de los pacientes tratados con GALCA 1 la alcanzó a los tres meses, pero solo el 21,42% la mantuvo a los seis meses. Para FREMA, el 37,93% logró esta respuesta a los tres meses y el 27,58% la mantuvo a los seis meses.

Comparando con los estudios pivotaes para GALCA, la tasa de respuesta en el ensayo REGAIN fue de 27,6%. Esta tasa es inferior a la observada en nuestro estudio. Sin embargo, en los ensayos EVOLVE-1 (62,3%) y EVOLVE-2 (59,3%), la tasa es superior a la de nuestro estudio. En el caso de FREMA, el ensayo HALO CM mostró una tasa de respuesta del 37,6% a los tres meses, muy similar a la nuestra, mientras que el ensayo HALO EM, presentó un 47,7% de los pacientes con mejora de >50%, superando los resultados del estudio.

Cabe señalar que en nuestra muestra predominan los pacientes con migraña crónica, por lo que nuestros datos son más comparables con los resultados de los ensayos REGAIN (para GALCA) y HALO CM (para FREMA), ambos realizados en pacientes con migraña crónica.

Además, nuestro estudio está formado por pacientes que habían presentado fracaso con al menos tres tratamientos preventivos previos. Este perfil de pacientes estuvo escasamente representado en los ensayos clínicos mencionados, pero sí fue incluido en el estudio FOCUS para fremanezumab. Respecto al estudio FOCUS, presentó una reducción de 4,1 días a los 3 meses de tratamiento. Este resultado es inferior en comparación con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

En cuanto a la discapacidad medida mediante la escala HIT-6, la mejoría que se obtuvo en nuestro estudio fue prácticamente nula. Al final del periodo de seguimiento para FREMA 1 se obtuvo una mejoría de 1,23 puntos. Para FREMA 2 de 1 punto, para GALCA 1 de 1,83 puntos y para GALCA 2 de 8 puntos. La reducción en esta escala en el estudio HALO CM para FREMA fue de 6,4 puntos, inferior a los valores obtenidos en nuestro estudio, donde la reducción a los 3 meses con FREMA fue de 8,49 puntos. A pesar de que a los 3 meses nuestra reducción en valores en la escala HIT-6 es superior, en resultados posteriores como he añadido al inicio del párrafo, esta mejoría, empeora.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra es reducido, esto limita la validez de los resultados y la posibilidad de alcanzar significación estadística. También, hay tablas en las cuales hay celdas vacías por pérdida de pacientes durante el seguimiento, esto dificulta la realización de un análisis más robusto. Por otro lado, la investigación se centra en FREMA y GALCA, por lo que no es posible generalizar los resultados al conjunto de los anticuerpos monoclonales anti-CGRP.

## **8.CONCLUSIÓN**

En resumen, a continuación, se exponen las principales conclusiones alcanzadas a partir de nuestro estudio:

- No encontramos diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables entre los diferentes fármacos.
- Los ac monoclonales presentan una mejoría inicial seguida de un empeoramiento terapéutico.
- El perfil de seguridad de los anticuerpos monoclonales fue favorable, con pocos efectos adversos. No se reportaron eventos graves relacionados con el tratamiento.
- Se observa cierta variabilidad en los criterios de uso de los ac monoclonales entre diferentes centros hospitalarios, lo que sugiere la necesidad de protocolos unificados.
- La no retirada de los ac monoclonales cuando no son eficaces o en pacientes que han remitido eleva el gasto sanitario.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Claramunt García R, Muñoz Cid CL, Sánchez Ruiz A. Comparación de la eficacia de eptinezumab, galcanezumab, fremanezumab y erenumab en migraña crónica. Rev OFIL-ILAPHAR [Internet]. 2023 [citado el 24 de mayo de 2025]; first online. Disponible en: [https://www.ilaphar.org/wp-content/uploads/2024/01/Org\\_tto\\_migrana\\_2311091.pdf](https://www.ilaphar.org/wp-content/uploads/2024/01/Org_tto_migrana_2311091.pdf)
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Emgality 120 mg solución inyectable en pluma precargada (galcanezumab) [Internet]. Madrid: AEMPS; 2023 [citado 24 de mayo de 2025]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/emgality-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/emgality-epar-product-information_es.pdf)
3. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. *Erenumab, fremanezumab i galcanezumab per al tractament preventiu de la migranya* [Internet]. Barcelona: Servei Català de la Salut, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2020 [citad 24 de maig de 2025]. Disponible en: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/4725.2/erenumab\\_fremanezumab\\_galcanezumab\\_tractament\\_pr\\_ofilactic\\_migranya\\_2020.pdf?sequence=5&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/4725.2/erenumab_fremanezumab_galcanezumab_tractament_pr_ofilactic_migranya_2020.pdf?sequence=5&isAllowed=y)
4. Grup d'estudi de cefalees de la Societat Catalana de Neurologia; Grup d'estudi de la cefalea de la CAMFiC. *Consens català sobre l'atenció al pacient amb migranya* [Internet]. Barcelona: Societat Catalana de Neurologia i CAMFiC; 2020 [citad 24 de maig de 2025]. Disponible en: [https://www.scneurologia.cat/wp-content/uploads/2019/06/Consens-Catal%C3%A0-sobre-latenci%C3%B3-al-pacient-amb-migranya\\_2019.pdf](https://www.scneurologia.cat/wp-content/uploads/2019/06/Consens-Catal%C3%A0-sobre-latenci%C3%B3-al-pacient-amb-migranya_2019.pdf)
5. Cuadrado E, Garrido G, Marrero P. *Tractament de la migranya en adults: de la crisi a la profilaxi* [Internet]. Barcelona: Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2019 [citad 24 de maig de 2025]. Disponible en: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/4348/tractament\\_migranya\\_adults\\_crisi\\_profilaxi\\_2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/4348/tractament_migranya_adults_crisi_profilaxi_2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
6. Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica. *Acord de la CFT-SISCAT sobre l'ús d'erenumab, galcanezumab i fremanezumab per al tractament profilàctic de la migranya* [Internet]. Barcelona: Servei Català de la Salut, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2020 [citad 24 de maig de 2025]. Disponible en: [https://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/fremanezumab-migranya/acord-cft-siscat-fbiologics-migranya-v3.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/fremanezumab-migranya/acord-cft-siscat-fbiologics-migranya-v3.pdf)
7. Santos Lasaosa S, Pozo Rosich P, editors. *Manual de pràctica clínica en cefaleas: recomendaciones diagnóstico-terapèuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020* [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2020 [citad 24 de maig de 2025]. Disponible en: <https://www.sen.es/pdf/2020/ManualCefaleas2020.pdf>
8. Sociedad Española de Neurología. *Guía oficial para la atención a los pacientes con cefalea en atención primaria* [Internet]. Madrid: SEN; 2015 [citado 24 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.sen.es/pdf/guias/GuiaCefaleaAtencionPrimaria.pdf>
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). *Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de la migraña* [Internet]. Madrid: AEMPS; 2019 [citado 24 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf>
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). *Informe de Posicionamiento Terapéutico de fremanezumab (Ajovy®) en la profilaxis de la migraña* [Internet]. Madrid: AEMPS; 2020 [citado 24 de mayo de 2025]. 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)
11. Carvajal-Sánchez MA, Nájera-Pérez MD, Plaza-Aniorte J, Hernández-Sánchez M, Pacheco-López P, León-Villar J. Efectividad y seguridad de los nuevos anticuerpos monoclonales en la profilaxis de la migraña [Internet]. Rev OFIL-ILAPHAR. 2024;34(1):67–73. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-714X2024000100013&script=sci\\_arttext](https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-714X2024000100013&script=sci_arttext)

12. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3) [Internet]. Cephalalgia. 2018 [citado 24 de mayo de 2025];38(1):1–211. Disponible en: <https://ichd-3.org/wp-content/uploads/2018/01/The-International-Classification-of-Headache-Disorders-3rd-Edition-2018.pdf>
13. Santos-Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. Calcitonin gene-related peptide in migraine: from pathophysiology to treatment [Internet]. Neurología (English Edition). 2022 [citado 24 de mayo de 2025];37(5):390–402. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-neurologia-english-edition--495-articulo-calcitonin-generelated-peptide-in-migraine-S2173580821000675>
14. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study [Internet]. Neurology. 2018 [citado 24 de mayo de 2025];91(24):e2211–e2221. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6329331/>
15. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018 Nov;17(11):954–976. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(18\)30322-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(18)30322-3/fulltext)
16. García-García P, García-García I, González-Quevedo A, González-Gay MÁ. Los costes indirectos de la cefalea tensional: revisión sistemática. Aten Primaria. 2022;54(8):102286. doi:10.1016/j.aprim.2021.102286. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-los-costes-indirectos-cefalea-tensional--S0212656721002729>
17. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Andersen AR, Lassen NA, Hansen PE, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. Headache. 2001 Oct;41(7): 767–772. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.041007638.x>
18. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Friston KJ, Ward NS, Frackowiak RSJ, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. Headache. 2005 Jan;45(5):545–554. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00969.x>
19. Ducros A. The genetics of migraine. Rev Neurol (Paris). 2002 May;158(5 Pt 1):425–429. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/10672388\\_The\\_Genetics\\_of\\_Migraine](https://www.researchgate.net/publication/10672388_The_Genetics_of_Migraine)
20. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. J Neurosci. 2015 Apr 29;35(17):6619–29. Disponible en: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015>
21. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Olesen J, Silberstein SD. Chronic migraine—classification, characteristics and treatment. Nat Rev Neurol. 2012 Mar;8(3):162–171. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Richard-Lipton/publication/221829291\\_Chronic\\_migraine\\_-\\_Classification\\_characteristics\\_and\\_treatment\\_Nature\\_reviews/links/0c96053875f60631f2000000/Chronic-migraine-Classification-characteristics-and-treatment-Nature-reviews.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Richard-Lipton/publication/221829291_Chronic_migraine_-_Classification_characteristics_and_treatment_Nature_reviews/links/0c96053875f60631f2000000/Chronic-migraine-Classification-characteristics-and-treatment-Nature-reviews.pdf)
22. Lisicki M, D'Ostilio K, Coppola G, Schoenen J. Migraine and Diet. Nutrients. 2020;12(6):1658. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/6/1658>
23. Wang SJ, Chen PK, Fuh JL. Comorbidities of migraine. Front Neurol. 2010 Aug 23;1:16. doi: 10.3389/fneur.2010.00016. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2010.00016/full>
24. Goadsby PJ. Migraine pathophysiology and its clinical implications. Cephalalgia. 2004;24 Suppl 2:2–7. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1111/j.1468-2982.2004.00892.x>

25.Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, Silbersweig D. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(7):741–749. doi:10.1136/jnnp-2015-312233. Disponible en:

<https://web.archive.org/web/20190224185702id/http://pdfs.semanticscholar.org/6707/db328a9bccca5af0ff536c0050d4f8cd6859.pdf>

26.Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(1):86–92. doi:10.1007/s11916-011-0233-z.Disponible en:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11916-011-0233-z.pdf>

27.Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache*. 2006;46(9):1334–1343. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00577.x. Disponible en:

[https://www.researchgate.net/profile/Richard-Lipton/publication/6755874\\_Modifiable\\_Risk\\_Factors\\_for\\_Migraine\\_Progression/links/5c9a8e2e92851cf0ae99f106/Modifiable-Risk-Factors-for-Migraine-Progression.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Richard-Lipton/publication/6755874_Modifiable_Risk_Factors_for_Migraine_Progression/links/5c9a8e2e92851cf0ae99f106/Modifiable-Risk-Factors-for-Migraine-Progression.pdf)

## 10.ANEXOS

Anexo 1. Tablas de los estudios pivotaes para los fármacos analizados en este estudio

**Taula 8. Resultats dels ACA d'eficàcia en la variable primària d'eficàcia**<sup>24,27,30,32,64</sup>

Estudi	Variable	Grup	N	Diferència des del basal (IC 95%)	Diferència vs. PBO (IC 95%)	p
<b>Migranya crònica</b>						
20120295	DMM	PBO	281	-4,2 (-4,9 a -3,5)		
		ERE 70	188	-6,6 (-7,5 a -5,8)	-2,5 (-3,5 a -1,4)	< 0,001
		ERE 140	187	-6,6 (-7,5 a -5,8)	-2,5 (-3,5 a -1,4)	< 0,001
HALO CM	DCIM	PBO	371	-2,5 (-3,1 a -1,9)		
		FREMA 675/225/225	375	-4,6 (-5,2 a -4,0)	-2,1 (-2,8 a -1,5)	< 0,0001
		FREMA 675/PBO/PBO	375	-4,3 (-4,9 a -3,7)	-1,8 (-2,5 a -1,2)	< 0,0001
REGAIN	DMM	PBO	538	-2,7 (-3,5 a -2,0)		
		GALCA 120	273	-4,8 (-5,7 a -4,0)	-2,1 (2,9 a -1,3)	< 0,001
		GALCA 240	274	-4,6 (-5,5 a -3,8)	-1,9 (-2,7 a -1,1)	< 0,001
<b>Migranya episòdica</b>						
STRIVE	DMM	PBO	289	-1,8 (-2,2 a -1,5)		
		ERE 70	296	-3,2 (-3,6 a -2,9)	-1,4 (-1,9 a -0,9)	< 0,001
		ERE 140	302	-3,7 (-4,0 a -3,3)	-1,9 (-2,3 a -1,4)	< 0,001
ARISE	DMM	PBO	288	-1,8 (ND)		
		ERE 70	282	-2,9 (ND)	-1,0 (-1,6 a -0,5)	< 0,001
LIBERTY*	DMM	PBO	124	-0,2 (ND)		
		ERE 140	119	-1,8 (ND)	-1,6 (-2,7 a -0,5)	-
HALO EM	DMM	PBO	290	-2,2 (-2,7 a -1,7)		
		FREMA 225/225/225	287	-3,7 (-3,2 a -3,2)	-1,5 (-2,0 a -0,9)	< 0,0001
		FREMA 675/PBO/PBO	288	-3,4 (-3,9 a -3,0)	-1,3 (-1,8 a -0,7)	< 0,0001
LBR-101	DMM	PBO	104	-3,5 (ND)		
		FREMA 225	95	-6,3 (ND)	-2,8 (-4,1 a -1,6)	< 0,0001
EVOLVE-1	DMM	PBO	425	-2,8 (-3,3 a -2,3)		
		GALCA 120	210	-4,7 (-5,3 a -4,2)	-1,9 (-2,5 a -1,4)	< 0,001
		GALCA 240	208	-4,6 (-5,2 a -4,0)	-1,7 (2,3 a -1,2)	< 0,001
EVOLVE-2	DMM	PBO	450	-2,3 (-2,7 a -1,9)		
		GALCA 120	226	-4,3 (-4,8 a -3,8)	-2,0 (-2,6 a -1,5)	< 0,001
		GALCA 240	220	-4,2 (4,7 a -3,7)	-1,9 (-2,4 a -1,4)	< 0,001

Migranya episòdica i migranya crònica						
FOCUS	DMM	PBO	279	-0,6 (ND)		
		FREMA 225/225/225	283	-4,1 (ND)	-3,5 (-4,2 a -2,8)	< 0,0001
		FREMA 675/PBO/PBO	276	-3,7 (ND)	-3,1 (-3,8 a -2,4)	< 0,0001

Taula 9. Resultats dels pivots en percentatge de pacients amb resposta  $\geq 50\%$ <sup>24,30,64</sup>

Estudi	Grup	N	R50 (%)	Diferència absoluta vs. PBO (%)	OR (IC 95%)	p
<b>Migranya crònica</b>						
20120295	PBO	281	23,5			
	ERE 70	188	39,9	16,4	2,2 (1,5 a 3,3)	< 0,001
	ERE 140	187	41,2	17,7	2,3 (1,6 a 3,5)	< 0,001
HALO CM	PBO	371	18,1			
	FREMA 675/225/225	375	37,6	19,5	ND	< 0,0001
	FREMA 675/PBO/PBO	375	40,8	22,7	ND	< 0,0001
REGAIN	PBO	538	15,4			
	GALCA 120	273	27,6	12,2	2,1 (1,6 a 2,8)	< 0,001
	GALCA 240	274	27,5	12,1	2,1 (1,6 a 2,8)	< 0,001
<b>Migranya episòdica</b>						
STRIVE	PBO	289	26,6			
	ERE 70	296	43,3	16,7	2,1 (1,5 a 3,0)	< 0,001
	ERE 140	302	50	23,4	2,8 (2,0 a 4,0)	< 0,001
HALO EM	PBO	290	27,9			
	FREMA 225/225/225	287	47,7	19,8	ND	< 0,0001
	FREMA 675/PBO/PBO	288	44,4	16,5	ND	< 0,0001
EVOLVE-1	PBO	425	38,6			
	GALCA 120	210	62,3	23,7	2,6 (2,1 a 3,4)	< 0,001
	GALCA 240	208	60,9	22,3	2,5 (2,0 a 3,2)	< 0,001
EVOLVE-2	PBO	450	36,0			
	GALCA 120	226	59,3	23,5	2,6 (2,0 a 3,3)	< 0,001
	GALCA 240	220	56,5	20,5	2,3 (1,8 a 3,0)	< 0,001

Anexo 2. Seguimiento de los pacientes en tratamiento con los fármacos a estudio

ID	Clp	Data_nakemen	Edad_inici	Genero	odl_genero	EFG_prim	Data_inici	HT6_inic	mlgramya_sesgim	HT6_1	mlgramya	ta_sesgim	HT6_2	mlgramya	ta_sesgim	HT6_3	mlgramya	ta_sesgim	HT6_4	
1	ALES1830219007	2/19/1983	39	Dona	1	Fremanezumab	4/21/2022	64	11	7/20/2022	67	4	1/4/2023	67	20	6/1/2023	60	8		
2	ALTE1500921009	9/21/1950	72	Dona	1	Fremanezumab	7/21/2022	65	10	0/19/2022	40	3	4/19/2023	62	22	9/18/2023	100	30		
3	ARRA1700617009	6/17/1970	53	Dona	1	Galcanezumab	7/19/2023	78	30	0/17/2023	60	12	4/16/2024	70	20					
4	BATA171017003	10/17/1977	45	Dona	1	Fremanezumab	2/17/2023	72	20	5/18/2023	60	8	1/16/2023	66	16	5/16/2024	66	14		
5	BEGA1970417003	4/17/1997	27	Dona	1	Fremanezumab	5/10/2024	67	8	8/8/2024										
6	BILLO0500415009	4/15/1950	72	Home	0	Fremanezumab	0/27/2021	70	28	2/21/2022	60	25								
7	BODD1751201005	12/1/1975	48	Dona	1	Galcanezumab	3/15/2024	72	12	6/13/2024										
8	CAAL1870228009	2/28/1987	35	Dona	1	Fremanezumab	7/27/2022	65	9	0/22/2022	65	10	4/27/2023	50	8					
9	CAGI1801029002	10/29/1980	43	Dona	1	Galcanezumab	2/15/2024	68	12	5/15/2024	62	6								
10	CAJI1710820005	8/20/1971	51	Dona	1	Galcanezumab	2/16/2022	78	12	3/9/2023	75	20								
11	CASA1600521003	5/21/1960	63	Dona	1	Fremanezumab	7/19/2023	72	20	0/17/2023	62	4	4/16/2024	36	0	0/13/2024				
12	CAVA1041001003	10/1/2004	19	Dona	1	Fremanezumab	9/6/2023	56	16	1/23/2023	72	16								
13	CHGH1660803003	8/3/1966	56	Dona	1	Fremanezumab	5/23/2022	71	20	8/16/2022	70	20	2/14/2023	77	10	4/6/2023	80	25		
14	DAVI1871203000	12/3/1987	36	Dona	1	Galcanezumab	4/10/2024	74	14	7/9/2024										
15	DUCCO1850115000	1/15/1985	38	Dona	1	Fremanezumab	5/8/2023	78	20	8/6/2023	70	18	2/13/2023	70	15					
16	ENLUD051015002	10/15/1965	56	Home	0	Fremanezumab	7/21/2021	65	28	0/13/2021	51	12	3/30/2022	48	4	9/28/2022	66	3	3/27/2023	
17	ERRA1881020009	10/20/1988	35	Dona	1	Galcanezumab	6/28/2023	70	12	9/26/2023	45	15	3/26/2024	61	8					
18	GAES1750602004	6/2/1975	48	Dona	1	Fremanezumab	6/13/2023	78	28	9/11/2023	70	28	12/1/2023	70	28					
19	JAMA1930726004	7/26/1993	31	Dona	1	Fremanezumab	2/9/2024	70	15	5/9/2024	68	10								
20	JAME1800530010	5/30/1980	42	Dona	1	Fremanezumab	7/15/2022	68	10	0/13/2022	60	3	4/13/2023	64	9	9/27/2023	30	8	3/27/2024	
21	GAS18180406001	4/6/1981	42	Dona	1	Fremanezumab	6/28/2023	72	20	9/26/2023	50	15	3/26/2024	74	7					
22	GOPE1810315008	3/15/1981	41	Dona	1	Fremanezumab	7/15/2022	72	15	0/13/2022	65	8	5/21/2023	65	8					
23	MGGO1001127005	11/27/2000	22	Dona	1	Fremanezumab	7/20/2022	72	10	0/26/2022	78	13								
24	GUVE1971224004	12/24/1997	26	Dona	1	Fremanezumab	1/15/2023	50	6	2/13/2024	59	3								
25	HEOC1730121000	1/21/1973	49	Dona	1	Fremanezumab	5/23/2022	76	14	8/16/2022	76	17	2/23/2023	80	18					
26	HEBE1490613000	6/13/1949	73	Dona	1	Fremanezumab	7/22/2022	68	12	0/20/2022	54	2	4/20/2023	66	15	0/19/2023	62	10	4/18/2024	
27	JACA1631209004	12/9/1963	60	Dona	1	Fremanezumab	4/22/2024	64	16											
28	JOOLO600112000	1/12/1960	63	Home	0	Fremanezumab	7/29/2022	54	3	0/27/2022	54	3	4/27/2023	50	3	0/26/2023	50	2	4/19/2024	
29	LIMOO600625008	6/25/1960	62	Home	0	Fremanezumab	1/31/2022	75	26	4/25/2022	70	20	0/22/2022	60	19	4/22/2023	50	10	1/30/2023	
30	LUCR1020926004	9/26/2002	22	Dona	1	Galcanezumab	4/10/2024	72	28	8/8/2024	55	10								
31	MAMO1681125036	11/25/1968	54	Dona	1	Galcanezumab	2/22/2023	76	15	5/21/2023	60	12	6/22/2023	63	4	2/11/2023	63	4		
32	MASA1681129002	11/29/1968	53	Dona	1	Fremanezumab	7/21/2021	64	25	0/13/2021	50	10	4/24/2022	50	10					
33	MIRO1760313009	3/13/1976	47	Dona	1	Galcanezumab	4/19/2023	60	15	7/18/2023	50	10	1/16/2024	44	2	4/25/2024	47	2		
34	MOOR1910309009	3/9/1991	33	Dona	1	Galcanezumab	1/28/2023	62	12	2/26/2024	57	9								
35	MOPI1710804000	8/4/1971	51	Dona	1	Fremanezumab	2/15/2022	60	15	3/15/2023	50	10	8/30/2023	30	3	2/28/2024	40	6		
36	NAGO1631216004	12/16/1963	60	Dona	1	Galcanezumab	2/20/2023	48	28	3/19/2024	46	3								
37	RIVI1790215005	2/15/1979	44	Dona	1	Galcanezumab	7/15/2022	78	28	3/15/2023	50	10	8/30/2023	56	20	2/28/2024	44	12		
38	ROFA1711202003	12/2/1971	52	Dona	1	Galcanezumab	7/11/2023	76	10	10/9/2023	60	6	4/8/2024	38	3					
39	SAFE0710513009	5/13/1971	53	Home	0	Galcanezumab	2/20/2023	74	28	3/19/2024	69	10								
40	SAGU1630811005	8/11/1963	60	Dona	1	Fremanezumab	6/28/2023	66	27	9/26/2023	50	25	3/26/2024	70	15					
41	SARU0740503016	5/3/1974	48	Home	0	Galcanezumab	9/1/2022	56	10	1/30/2022	56	2	5/21/2023	58	3	5/19/2024	62	3		
42	TUSI1770202003	2/2/1977	47	Dona	1	Galcanezumab	4/23/2024	46	28											
43	VISA1840725006	7/25/1984	38	Dona	1	Fremanezumab	3/29/2022	68	13	6/27/2022	52	2	2/22/2022	0	0					

### Anexo 3. Certificado de aprobación por el comité ético del estudio realizado

Registre de Fundacions de la Generalitat de Catalunya núm. inscripció 2.206 – NIF G43814045



#### DICTAMEN COMITÈ ÈTIC DE INVESTIGACIÓ CON MEDICAMENTOS

FRANCISC XAVIER SUREDA BATLLE, Secretario del Comitè Ètic de Investigació con Medicamentos del ISPV da fe de los acuerdos aprobados con el visto bueno de JOSEP MARIA ALEGRET COLOMÉ que preside la reunión.

Este Comité, en su reunión de fecha 05/02/2025 acta número 002/2025 se ha evaluado y decidido emitir **Informe Favourable** para que se realice el estudio titulado:

**"Análisis de la efectividad y seguridad de los Ac monodonales en la prevención de la migraña de los pacientes atendidos en el Joan XXIII."**

**Código:** ---

**Versión Protocolo:** Versión 1.9 de enero de 2025

**Versión H.I.P. y Consentimiento Informado:** Exención consentimiento

**Promotor:** INVESTIGADOR

**Ref. CEIM:** 033/2025

#### CONSIDERA QUE:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Este comité **acepta** que dicho estudio sea realizado en:

**Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona por CANADELL VILARRASA, LAURA del Servicio de FARMACIA**

*En el caso que se realice algún proyecto en el que participe como investigador/colaborador algún miembro de este comité, se autorizará de la reunión durante la discusión del estudio.*

La composición actual del CEim del Instituto d'Investigació Sanitària Pere Virgili es la siguiente:

#### Presidente

**Dr. Josep Mª Alegret Colomé**  
Cardiólogo, *Solnt Sant Joan de Reus-Baix Camp.*

#### Vicepresidente

1 / 2



Registre de Fundacions de la Generalitat de Catalunya núm. inscripció 2.206 – NIF G43814045



**Dra. Maria Teresa Auger Quintilla**  
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Joan XXIII, Representante de la Comisión de Investigación.

#### Secretario

**Dr. Francesc Xavier Sureda Batlle**  
*Profesor Titular de Farmacología, Hospital Universitari Rovira i Virgili.*

#### Vocales

**Dra. Maria del Mar Cervera Martínez**  
*Farmacéutica Atención Primaria – Solnt Sant Joan de Reus – Baix Camp*

**Sra. Mònica Cos Morenilla**  
*Unidad de Atención Usuaria, Hospital Universitari Joan XXIII.*

**Dr. Joaquín Escribano Subías,**  
*Médico del Servicio de Pediatría, Representante de la Comisión de Bioética Asistencial, Solnt Sant Joan de Reus-Baix Camp.*

**Dra. Gemma Flores Mateo**  
*Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, Xarxa Sanitària Santa Tecla*

**Sra. Elisabet Galve Alva**  
*Delegada en Protección de Datos del ISPV*

**Sra. M. Mar Granell Barceló**  
*Abogada, Asesora Jurídica del Comité.*

**Dra. M. Francisca Jiménez Herrera**

**Profesora Trialet** *Universitaria Departamento Enfermería, Hospital Universitari Rovira i Virgili*

**Dr. Jesús Miguel López-Dupla**  
*Servicio de Medicina Interna Hospital Universitari Joan XXIII*

**Dr. Jordi Mallol Mirón**  
*Coordinador de Farmacología.*

**Dr. Donis Mas Rosell**  
*Medicina Biquiatria – Institut Pere Mata.*

**Dra. Mª Angels Roch Ventura**  
*Farmacía Hospitalario Hospital Universitari Joan XXIII*

**Dr. Xavier Ruiz Plasas**  
*Urología, Hospital Universitari Joan XXIII.*

**Sra. Matherwell Torres Palas**  
*Delegada Protección de Datos - ISPV*

**Sra. Mercè Vilella Pagsaelt**  
*Representante de la Sociedad Civil*

**Firma** **Francesc Xavier Sureda Batlle**  
DNI 38038115T  
(TICAT)

**Dr. Francesc Xavier Sureda**  
Secretario CEim ISPV

*Firma digitalitzada per Francesc Xavier Sureda Batlle, DNI 38038115T, fecha 2025.02.11 16:38:33 +0100*

2 / 2

