

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de fremanezumab (Ajoivy®) en la profilaxis de migraña

IPT, 11/2020. V1

Fecha de publicación: 28 de julio de 2020¹

Corrección de 3 de noviembre de 2020 (ver al final)

La migraña es una cefalea primaria caracterizada por episodios de dolor, de 4 a 72 horas de duración que se acompaña de hipersensibilidad a estímulos ambientales y síntomas gastrointestinales y autonómicos. La cefalea suele ser de intensidad moderada a grave, unilateral y pulsátil, empeorando con la actividad física; suele acompañarse de náuseas, fonofobia y fotofobia. En un 30% de los pacientes están presentes síntomas neurológicos focales transitorios (generalmente visuales o sensoriales) que suelen preceder o acompañar a la cefalea y se denominan aura (1). El diagnóstico de la migraña es clínico. Se manifiesta en forma de crisis o ataques, y entre éstos, el paciente se encuentra asintomático. La frecuencia de los episodios es variable, pudiendo oscilar entre uno al año y varios por semana. En función de esta frecuencia se clasifican en migraña episódica (si el paciente presenta cefalea menos de 15 días al mes) y migraña crónica (si el paciente presenta cefalea 15 o más días al mes durante más de tres meses, de los que al menos 8 días sean de tipo migrañoso) (1) (2).

La razón de la susceptibilidad a presentar episodios de migraña no es bien conocido, aunque parece existir un componente hereditario, probablemente implicando numerosos genes, lo que hace que las manifestaciones sean muy variables. Una excepción es la migraña hemipléjica familiar, en la que se ha logrado determinar con exactitud que existe una mutación en el cromosoma 19 (19p13) (3).

La migraña es un trastorno frecuente, con mayor prevalencia en mujeres (2-3 veces más frecuente que en hombres) que afecta al 11-13% de la población adulta occidental (4) y disminuye a partir de los 50 años de edad. En el caso de la migraña crónica la prevalencia es del 2,4% de la población (2). Aproximadamente el 2,5% de los individuos con migraña episódica progresan a migraña crónica en el curso de 1 año (5), y más del 50% de los pacientes con diagnóstico de migraña crónica remitirán espontáneamente a migraña episódica en el transcurso de 3 años (6). El abuso de fármacos, la elevada frecuencia de crisis, la predisposición genética, la alteración de neuroreceptores nociceptivos, factores psicopatológicos y mecanismos de sensibilización central y periférica se han identificado entre los mecanismos de cronificación, que puede suceder en meses o años (7).

Con respecto al impacto que tiene tanto a nivel personal como en términos socioeconómicos, la migraña es la sexta enfermedad más prevalente de todas las causas de enfermedad de acuerdo al Estudio de la Carga Global de las Enfermedades 2016, y en términos de años de vida vividos con discapacidad ocupa el segundo lugar, suponiendo una especial carga para las mujeres jóvenes y adultas (8). A pesar de ser una enfermedad con síntomas transitorios, representa un importante problema de salud. En primer lugar por su alta prevalencia, y por otro, por la limitación para la realización de

las actividades habituales durante las crisis tanto en pérdida de días de trabajo y asistencia a la escuela, como en la reducción de la productividad en las funciones laborales y pérdida de tiempo en actividades no laborales (9,10). El abordaje terapéutico se fundamenta en el tratamiento sintomático de las crisis de migraña y en el tratamiento preventivo.

El objetivo del tratamiento sintomático es recuperar el estado funcional del paciente y se puede dividir en inespecífico (analgésicos y AINE), específico (triptanes y, menos utilizados, ergóticos) y coadyuvante (antieméticos y procinéticos) (11). Deben considerarse además la identificación y manejo de los factores de riesgo que pueden predisponer al desarrollo de una migraña crónica y plantear la deshabitación de analgésicos cuando existe abuso (7).

No hay una definición consensuada sobre la frecuencia o duración de la cefalea migrañosa que requiera tratamiento profiláctico. De acuerdo con la Sociedad Española de Neurología, el tratamiento preventivo está indicado en los pacientes que sufren tres o más crisis de migraña al mes o, en caso de menor frecuencia, en situaciones de especial duración o intensidad, escasa respuesta o intolerancia al tratamiento sintomático, en pacientes que presentan auras prolongadas o con sintomatología basilar, o los que tienen una crisis epiléptica en el seno de un ataque de migraña (11). Asimismo, estaría indicado cuando existe riesgo de abuso de fármacos o éste ya está presente (12).

El tratamiento preventivo es similar para la migraña episódica y crónica. En las guías actuales (13) se recomienda como profilaxis en primera línea el tratamiento con betabloqueantes (propranolol, metoprolol), antiepilépticos (topiramato o ácido valproico), calcioantagonistas (flunarizina) o antidepresivos (amitriptilina). La selección de la opción idónea se hará en función de las características del paciente.

En los pacientes con migraña crónica, en caso de falta de respuesta al tratamiento con betabloqueante y topiramato u otro neuromodulador, si no se toleran dichos fármacos o están contraindicados se recomienda el tratamiento con toxina botulínica A (11, 14).

Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico disponible para la profilaxis de la migraña tres anticuerpos monoclonales (erenumab, galcanezumab y fremanezumab) que pertenecen a una nueva familia de medicamentos antimigrañosos dirigidos frente al receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP por sus siglas en inglés) o su ligando.

FREMANEZUMAB (AJOVY®)

Fremanezumab (Ajoivy®) ha sido autorizado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes.

La dosis recomendada es de 225 mg de fremanezumab inyectado (vía subcutánea) una vez al mes (pauta mensual) ó 675 mg cada tres meses (pauta trimestral).

Se debe evaluar el beneficio terapéutico en un plazo de 3 meses y posteriormente se recomienda valorar regularmente la necesidad de continuar con el tratamiento (14, 15).

Farmacología

Fremanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG2) que se une al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). El receptor del CGRP está localizado en lugares que son relevantes en la fisiopatología de la migraña, tales como el ganglio del trigémino. El CGRP es un neuropéptido que además de modular señales nociceptivas es un vasodilatador que se asocia a la migraña. Se ha constatado que los niveles de CGRP aumentan significativamente durante la migraña y se normalizan con el alivio de la cefalea (14).

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 9 de junio de 2020.

El fremanezumab se une al péptido CGRP y bloquea su unión al receptor. La inhibición de los efectos del CGRP podría teóricamente atenuar la vasodilatación compensatoria en situaciones de isquemia (16).

La exposición a fremanezumab aumenta de forma proporcional con la dosis.

Eficacia (14,15)

El desarrollo clínico de fremanezumab para la profilaxis de migraña incluyó 2 ensayos clínicos fase III doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, en los que se evaluaron dos pautas de fremanezumab: una pauta mensual o una pauta trimestral, administradas por vía subcutánea. En los ensayos se permitió utilizar medicación para el tratamiento sintomático de la migraña. Uno de los estudios se realizó en pacientes con migraña crónica (estudio 30049), y otro en pacientes con migraña episódica (estudio 30050). Un estudio doble ciego de un año de duración evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo (estudio 30051) en pacientes tanto con migraña episódica como crónica.

Se excluyeron de los ensayos clínicos los pacientes > 70 años de edad y aquéllos con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular significativa.

Resultados de eficacia en la profilaxis de la migraña crónica: Estudio 30049

Se trata de un estudio fase III, en 1130 pacientes con migraña crónica (definida por los criterios ICHD-3, 2013). El diagnóstico se confirmó prospectivamente durante la fase de inclusión de 28 días. El tratamiento se administró cada 28 días hasta un total de 3 dosis (12 semanas): fremanezumab 675/225/225 mg (n = 379), fremanezumab 675/placebo/placebo (n = 376), o placebo (n= 375). Al finalizar esta fase los pacientes pudieron incluirse en el estudio de seguridad a largo plazo 30051.

Los pacientes fueron estratificados por zona geográfica (Europa 16%), sexo y uso de medicación profiláctica en la evaluación basal. De los 1130 pacientes aleatorizados (población ITT), el 92% finalizaron el estudio. El 88% eran mujeres, 79% de raza blanca, y la edad media fue 41,3 años. Un total de 20 pacientes (2%) eran >65 años. Los pacientes tenían una historia de migraña de 19,1 años (media). Presentaban una media mensual de 16,2 días de migraña, y 20,3 días de cefalea, de los que en 13,1 días era de intensidad moderada o grave. Alrededor del 21% recibían profilaxis concomitante. El 30% habían recibido previamente tratamiento con topiramato, y el 15% con toxina botulínica.

En general los grupos estaban equilibrados respecto a las características basales. La mayoría de los pacientes (91% de los pacientes en placebo y 93% y 91% de los tratados con fremanezumab) completaron la fase doble ciego.

Los resultados de eficacia de este estudio se presentan en la tabla 1.

La variable principal fue el cambio respecto a la medida basal mensual de los días de cefalea de intensidad al menos moderada, durante la fase doble ciego de 3 meses. Al final del tratamiento, la reducción con respecto a la medida basal en los pacientes con fremanezumab 675 mg/placebo/placebo (-4,3 [-4,87, -3,66]) y fremanezumab 675 mg/225 mg/225 mg (-4,6 [-5,16, -3,97]) fue significativamente mayor que con placebo (-2,5 [-3,06, -1,85]). Las diferencias fueron estadísticamente significativas para ambas dosis, -1,8 (p<0,001) y -2,1 (p<0,001), respectivamente.

Cuando se analizó en función del uso concomitante de medicación profiláctica, los pacientes que no la recibían que estaban en los grupos de fremanezumab experimentaron una reducción significativa con respecto a placebo (p < 0,001): -4,6 días para la pauta trimestral y -4,8 para la pauta mensual comparado con -2,6

para el grupo placebo. Los que recibían profilaxis concomitante presentaron una reducción de -3,8 días en el caso de recibir una pauta trimestral y -4,4 días si recibían pauta mensual de fremanezumab (p= 0,0549 y 0,0031 respectivamente).

Las variables secundarias durante el período de 12 semanas doble ciego fueron:

-Cambio con respecto a la basal en el nº de días con migraña al mes: fremanezumab 675 mg/placebo/placebo (-4,9 [-5,59, -4,20]) o 675 mg/225 mg/225 mg (-5,0 [-5,70, -4,33]) y placebo (-3,2 [-3,86, -2,47]). Las diferencias fueron estadísticamente significativas para ambos grupos activos (p<0,001).

-Proporción de pacientes que experimentaron una reducción de al menos 50% de los días de cefalea de al menos intensidad moderada con respecto a la basal: fremanezumab 675 mg/placebo/placebo (37,6%) o 675 mg/225 mg/225 mg (40,8%) y placebo (18,1%). Las diferencias fueron estadísticamente significativas para ambos grupos activos (p<0,001).

- Cambio con respecto a la basal en el número de días con uso de medicación para tratamiento agudo de la cefalea: fremanezumab 675 mg/placebo/placebo (-3,7 [-4,25, -3,06]) o 675 mg/225 mg/225 mg (-4,2 [-4,79, -3,61]) y placebo (-1,9 [-2,48, -1,28]). Las diferencias fueron estadísticamente significativas para ambos grupos activos (p<0,001).

También se evaluaron resultados comunicados por los pacientes (tabla 1):

- Cambio con respecto a la basal en la puntuación en la escala HIT-6: fremanezumab 675 mg/placebo/placebo (-6,4 [-7,31 -5,52]) o 675 mg/225 mg/225 mg (-6,7 [-7,71, -5,97]) y placebo (-4,5 [-5,38, -3,60]). La escala HIT-6 evalúa el funcionamiento social, la limitación de las actividades diarias, la vitalidad y el impacto cognitivo y psicológico. Las puntuaciones oscilan entre 36-78, donde una puntuación más alta indica un mayor dolor de cabeza.

Tabla 1: Resultados de eficacia en el Estudio 30049 en migraña crónica (ver al final del documento)

Eficacia en la profilaxis de la migraña episódica: Estudio 30050

Se trata de un estudio fase III, en 875 pacientes con migraña episódica (definida por los criterios ICHD-3, 2013). El diagnóstico se confirmó prospectivamente durante la fase de inclusión de 28 días. El tratamiento se administró cada 28 días hasta un total de 3 dosis (12 semanas): fremanezumab 225/225/225 mg, fremanezumab 675/placebo/placebo, o placebo. Al finalizar esta fase los pacientes pudieron incluirse en el estudio de seguridad a largo plazo 30051.

En el estudio se incluyeron un total de 875 pacientes (placebo n= 294; fremanezumab 675/placebo/placebo n = 291; fremanezumab 225/225/225 mg n = 290), de los que el 90% completó el estudio. El 85% de los pacientes aleatorizados eran mujeres, el 80% de raza blanca, y la edad media fue 41,8 años. Un total de 18 pacientes (2%) eran >65 años. La duración media de la migraña era de 20,2 años. Tenían una media de 9,1 días de migraña al mes y 11 días con cefalea al mes (7 de ellos de intensidad al menos moderada). Un 19% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con topiramato y un 5% con toxina botulínica.

Los pacientes fueron estratificados por país (Europa 12%), sexo y uso de medicación profiláctica en la evaluación basal (presente en el 21%).

La variable principal fue el cambio respecto a la medida basal de los días de migraña al mes durante la fase doble ciego. A los 3 meses la reducción (IC 95%) en días de migraña al mes con respecto a la medida basal fue de -2,2 (-2,68, -1,71) en el grupo placebo, frente a

la reducción experimentada por los grupos activos: -3,4 (-3,94, -2,96) en los pacientes tratados con fremanezumab 675/placebo/placebo y -3,7 (-4,15, -3,18) en los tratados con fremanezumab 225/225/225 mg. Las diferencias con respecto a placebo (fremanezumab 675/placebo/placebo -1,2 y fremanezumab 225/225/225 mg -1,4) fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) (tabla 2)

Las variables secundarias fueron:

- Reducción de al menos 50% de los días de migraña al mes con respecto a la basal: fremanezumab 675/placebo/placebo 44,4%; fremanezumab 225/225/225 mg 47,7% y placebo 27,9%. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para ambos grupos activos ($p < 0,0001$). También las diferencias fueron estadísticamente significativas cuando se compararon las tasas de respondedores al 75%.

- Cambio en el nº de días al mes con tratamiento sintomático antimigrañoso (variación media mensual respecto al valor basal de 7,8 días): fremanezumab 675/placebo/placebo -2,9 días y fremanezumab 225/225/225 mg -3,0 días con respecto a placebo -1,6 días. Las diferencias con placebo (-1,3 y -1,4 días, respectivamente) fueron estadísticamente significativas para ambos grupos activos ($p < 0,001$).

- Cambio en la escala de discapacidad relacionada con la cefalea (MIDAS). Esta escala mide el impacto que la cefalea tiene tanto en el ámbito laboral como el doméstico y sociofamiliar. Su puntuación se obtiene de la suma de los días perdidos por cefalea registrados en cada una de estas actividades basado en la pérdida de días de actividad en tres dominios durante los últimos 3 meses. De acuerdo a la puntuación obtenida, 0 a 5 se considera discapacidad mínima/ausencia discapacidad, 6 a 10 discapacidad leve, 11 a 20 discapacidad moderada, y ≥ 21 discapacidad grave. Partiendo de una puntuación basal entre 37,3-41,8 se redujo -17,5 en el grupo placebo, -23,0 en el grupo fremanezumab 675/placebo/placebo y -24,6 en el grupo fremanezumab 225/225/225 mg

Los resultados de eficacia se presentan en la tabla 2.

Tabla 2: Resultados de eficacia en el Estudio 30050 en migraña episódica (ver al final del documento)

Eficacia a largo plazo: Estudio 30051

Los pacientes que finalizaron la fase de 12 semanas doble ciego de los estudios principales se incluyeron en este estudio para evaluar la seguridad a largo plazo. Un total de 1889 pacientes (867 pacientes del estudio 30049, 675 pacientes del estudio 30050, y aproximadamente 300 pacientes que no habían participado en los estudios pivotaes (repartidos entre ambos diagnósticos) se incluyeron en este estudio de 12 meses de duración.

La dosis administrada fue para los pacientes en tratamiento activo la misma dosis que recibían durante el estudio; los pacientes en placebo y aquéllos que no procedían de estudios previos se aleatorizaron para recibir fremanezumab 675 mg trimestral o 225 mg mensual (con los pacientes con migraña crónica recibiendo una dosis de carga de 675 mg).

En el momento del análisis del estudio (Mayo 2017) sólo 16 pacientes (8 con migraña crónica, 8 con episódica) habían finalizado el estudio.

El efecto observado en los tres primeros meses de tratamiento (estudios doble ciego) con fremanezumab se mantuvo durante los 15 meses de duración del tratamiento. En el caso de los pacientes con migraña crónica no previamente incluidos en el estudio principal, el número de días con migraña al mes se redujo -6,7 días (-6,4 días los

previamente tratados) con la pauta mensual. Para la dosis de 675 mg trimestral, el número de días con migraña al mes se redujo -5,9 días en los pacientes no previamente incluidos y -6,2 días en los que procedían del estudio principal.

En el caso de los pacientes con migraña episódica, para la dosis de 225 mg mensual, el número de días con migraña al mes se redujo -4,7 días en los pacientes no previamente tratados y -4,5 días los previamente tratados. Para la dosis de 675 mg trimestral, el número de días con migraña al mes se redujo -5,3 días en los pacientes no previamente tratados y -4,6 días en los previamente tratados.

Con posterioridad a su autorización se han publicado los resultados del estudio FOCUS (17), un ensayo doble ciego, controlado con placebo en pacientes con migraña episódica o crónica, con fallo documentado a tratamiento profiláctico previo con medicamentos de al menos 2 clases farmacológicas en los últimos 10 años. El fallo terapéutico se definió como la ausencia de mejoría significativa tras al menos tres meses de tratamiento estable. Se incluyeron un total de 838 pacientes (329 [39%]) con migraña episódica y 509 [61%] con migraña crónica) sin tratamiento profiláctico en el momento del ensayo, que recibieron de forma aleatoria fremanezumab 675 mg trimestral ($n=276$), fremanezumab 225 mg mensual (los pacientes con migraña crónica recibieron 675 mg en la primera dosis) ($n=283$) o placebo ($n=279$), durante 12 semanas. Los pacientes incluidos fueron predominantemente mujeres (84%), con una edad media de 46,2 años (18-71 años) y una historia de 24,2 años de migraña. Un 50% de los participantes habían fallado a 2 tratamientos previos, 32% a tres y 18% no habían respondido a cuatro, siendo los antiepilépticos, betabloqueantes y antidepresivos tricíclicos los más frecuentemente usados. Aproximadamente el 26% de los pacientes había fallado o no respondido al tratamiento previo con toxina botulínica. La principal razón de fallo fue la falta de eficacia.

Los pacientes presentaban una media mensual de 14 días con migraña, 12 días con cefalea de al menos intensidad moderada y 12 días con tratamiento agudo para la cefalea. A las 12 semanas de tratamiento los pacientes tratados con fremanezumab experimentaron una reducción en la media mensual de días con migraña: fremanezumab trimestral -3,7 [0,3]; diferencia con respecto a placebo -3,1 [95% CI -3,8 -2,4]; $p < 0,0001$; fremanezumab mensual -4,1 [0,34]; diferencia con respecto a placebo -3,5 [-4,2, -2,8]; $p < 0,0001$). La proporción de pacientes que presentaron una respuesta de al menos un 50% fue significativamente superior en los grupos de fremanezumab (34% con ambas pautas) que en placebo (9%) ($p < 0,0001$).

La reducción de días con cefalea al menos moderada fue superior en los grupos tratados con fremanezumab con respecto al grupo placebo (diferencia en la pauta trimestral -3,2 [95% CI -3,9 -2,5]; $p < 0,0001$) y mensual -3,6 [-4,3 -2,9]; $p < 0,0001$). También mostraron mayor reducción en el número medio de días con medicación aguda para la cefalea (diferencia de fremanezumab con placebo en la pauta trimestral -3,1 [95% CI -3,8 -2,4]; $p < 0,0001$; y mensual: -3,4 [-4,0 -2,7]; $p < 0,0001$).

Seguridad

Los datos principales de seguridad de fremanezumab en pacientes con migraña proceden de un total de 2768 pacientes tratados con al menos una dosis de fremanezumab durante el desarrollo clínico, de los que 1343 han recibido el medicamento a las dosis propuestas al menos 6 meses. Un total de 260 pacientes estuvieron expuestos durante más de 1 año. En general, se considera que los sujetos incluidos en el desarrollo clínico son representativos de la población que sufre migraña, con excepción de los pacientes con enfermedad cardiovascular significativa y los ancianos.

En los estudios doble ciego, incluyendo el período de 12 semanas de los estudios 30049 y 30050 y de dos estudios fase 2 (en migraña crónica y en migraña episódica de alta frecuencia, respectivamente), el 65% de los pacientes tratados con fremanezumab (1109/1702; 981,10 eventos/100 paciente-año) presentaron acontecimientos adversos comparados con el 59% (505/702; 833,61 eventos/100 paciente-año) de los que recibieron placebo.

El 61% de los pacientes tratados con la pauta de 225 mg/mes (236/386; 910,62 eventos/100 paciente-año), el 69% de los tratados con la pauta de 675 mg/trimestral (458/667; 1112,31 eventos/100 paciente-año) y el 68% de los tratados con la pauta de 225 mg/mes con dosis de carga de 675 mg (317/467; 1026,24 eventos/100 paciente-año) presentaron acontecimientos adversos. La mayoría de los acontecimientos adversos fueron de carácter leve-moderado y los más frecuentes fueron aquéllos relacionados con la administración (52%), en general de corta duración y leve, y las infecciones (34%). No se produjo efecto rebote al suspender la medicación.

No se observaron diferencias en cuanto a la dosis administrada o el tipo de migraña. Cuando se evaluó el perfil de seguridad en pacientes que estaban en tratamiento profiláctico concomitante (24% de la población estudiada) no se vio un incremento de las reacciones adversas.

El perfil de seguridad en la población anciana es similar al de los adultos, no detectándose incremento de las reacciones neurológicas, cardiovasculares u otras; por ello que no se recomienda restricción en pacientes con edad avanzada.

Las reacciones en el lugar de inyección (dolor en el sitio de la administración 30%, induración local 27%, eritema 24%) aparecieron el día de la administración, reduciéndose con el tiempo. En días posteriores pueden presentarse prurito local y rash. En general fueron de intensidad leve a moderada y su incidencia fue similar con las distintas dosis o pautas. En los estudios 30049, 30050 y 30051; las reacciones en el lugar de inyección se evaluaron de forma sistemática inmediatamente tras la inyección y al cabo de una hora. En el estudio FOCUS las reacciones en el lugar de inyección (dolor 3%, induración local 4% y eritema 6%) se evaluaron de forma espontánea (17).

Se produjeron tres muertes: un paciente de 59 años con EPOC y enfermedad cardiovascular, una paciente de 29 años con sobredosis intencionada con difenhidramina, y un paciente con aneurisma cerebral e ictus múltiples, que ocurrió 300 días después de la última dosis de fremanezumab. Ninguna de ellas fue considerada como relacionada con fremanezumab.

Respecto a los acontecimientos adversos graves, los que se comunicaron con mayor frecuencia fueron hipersensibilidad, nefrolitiasis, neumonía, caída, accidente de tráfico, fractura de muñeca, migraña y crisis hipertensiva. Se consideraron relacionados con el medicamento los ocurridos en tres pacientes: 1 crisis generalizada tónico-clónica (fremanezumab 225 mg/mensual) y 2 en placebo (1 léntigo maligno y 1 paciente con diplopia, hipersensibilidad, disnea y edema periférico).

Se identificaron una serie de acontecimientos de especial interés: reacciones oculares, reacciones hepáticas y reacciones de hipersensibilidad.

Basado en los hallazgos en estudios animales se evaluaron de manera específica las reacciones oftálmicas, detectándose una mayor frecuencia de visión borrosa, ojo seco, reducción de la agudeza visual, ceguera unilateral, prurito ocular, hipoestesia del ojo, desprendimiento de retina y de esclera con la pauta de fremanezumab 675/225/225 mg con respecto a placebo. Sin embargo, no se detectaron reacciones relevantes con las pautas de 225 mg mensual o 675 mg trimestral.

Respecto a las reacciones hepáticas, se ha observado una baja incidencia (<1%) de pacientes con elevación de enzimas hepáticas y en la mayoría coexistía otro factor predisponente, por lo que se ha considerado improbable una relación entre el tratamiento con fremanezumab y lesión hepática.

Se ha llevado a cabo una monitorización del riesgo de suicidio (ideación/comportamiento) asociado con el tratamiento con fremanezumab. Los casos positivos fueron escasos y en la mayor parte, coexistía con una enfermedad mental previa (depresión, ansiedad), por lo que no puede establecerse una relación con fremanezumab.

Existe un riesgo teórico de que la acción inhibitoria sobre la vasodilatación pueda empeorar los acontecimientos isquémicos (ictus, accidente isquémico-transitorio, infarto de miocardio). Adicionalmente, los pacientes con migraña tienen un riesgo cardiovascular elevado. En los ensayos clínicos se comunicaron acontecimientos adversos cardiovasculares, sin que se detectara un patrón específico con respecto a placebo: se comunicaron hipertensión, taquicardia, palpitaciones, incremento de la presión arterial, incremento de la frecuencia cardíaca con una frecuencia < 1% en el grupo de fremanezumab y de placebo.

Los acontecimientos adversos vasculares (crisis hipertensivas, frialdad periférica y fenómeno de Raynaud) fueron más frecuentes, aún con una frecuencia baja, en los pacientes tratados con fremanezumab. Se comunicaron crisis hipertensivas en 2 pacientes tratados con fremanezumab y antecedentes de hipertensión. De acuerdo con el mecanismo de acción de fremanezumab, sería esperable que los pacientes con hipertensión previa puedan tener mayor riesgo de agravar su enfermedad hipertensiva con los antagonistas CGRP. De los análisis llevados a cabo, parece que los pacientes tratados con las dosis altas de fremanezumab presentan mayor riesgo de experimentar incrementos de la presión arterial. Este efecto es más evidente en aquellos pacientes que presentaban tensión arterial elevada en el momento de la inclusión.

Con respecto a la inmunogenicidad, 6 (0,4%) de los 1701 pacientes tratados con fremanezumab en los estudios doble ciego desarrollaron anticuerpos antifremanezumab: 2 en el estudio 30049 y 4 en el estudio 30050. Sólo 1 desarrolló anticuerpos neutralizantes. Entre los pacientes tratados con fremanezumab, no se comunicaron episodios de anafilaxia y 3 pacientes tuvieron algún episodio de hipersensibilidad. Ninguno de ellos fue de gravedad y se resolvieron con tratamiento con esteroides y/o antihistamínico. No se observaron signos de falta de eficacia.

En el estudio a largo plazo 30051 un 2% de los pacientes desarrolló ADA y la tasa de anticuerpos neutralizantes fue aproximadamente de 1%. De los 52 pacientes ADA (+), 47 presentaron acontecimientos adversos, ninguno relacionado potencialmente con reacciones de hipersensibilidad tipo I ó III. Los otros 5 pacientes ADA positivos no comunicaron acontecimientos adversos.

El efecto de fremanezumab sobre el desarrollo fetal es desconocido. Se comunicaron 15 gestaciones durante el desarrollo clínico, con una tasa de complicación de 33% en el grupo de fremanezumab comparado con 60% en el grupo placebo. No se ha podido establecer una asociación entre uso de fremanezumab y un aumento de complicaciones o un patrón específico. La compañía llevará a cabo un estudio post-autorización de seguridad (PASS) en el que se recogerán datos sobre el uso de fremanezumab en el embarazo.

DISCUSIÓN

En los pacientes con migraña, el objetivo fundamental del tratamiento preventivo es reducir la frecuencia, intensidad y duración de las crisis de migraña, de forma que se mejore la calidad

de vida, reduciendo el impacto de la migraña en la funcionalidad del paciente (11). Se considera una profilaxis eficaz si a los tres meses de tratamiento se ha alcanzado una reducción al menos del 50% de los ataques mensuales (11) (17).

Fremanezumab ha sido estudiado en un estudio fase III para migraña episódica (Estudio 30050) y un estudio fase III para migraña crónica (Estudio 30049), demostrando eficacia en reducir la frecuencia de la migraña, que constituye uno de los objetivos del tratamiento preventivo. También ha demostrado mejoras en cuanto a la funcionalidad de los pacientes. No hay evidencia de su efecto sobre la intensidad y la duración de las crisis de migraña.

Fremanezumab pertenece a una nueva familia de medicamentos antimigrañosos, que se une al péptido CGRP y bloquea su unión al receptor.

Migraña crónica

Su eficacia se ha estudiado en una población con una medida de 16 días de migraña al mes, y en la que el 21% estaba recibiendo tratamiento preventivo concomitante.

Fremanezumab a la dosis de 675/225/225 mg y 675/placebo/placebo mg demostró superioridad frente a placebo en la reducción del número mensual de días de cefalea de intensidad moderada-grave a las 12 semanas de tratamiento, presentando la dosis de 675/225/225 mg 2,1 días menos que placebo ($p < 0,001$), y la de 675/placebo/placebo mg 1,8 días menos que placebo ($p < 0,001$), reducción modesta aunque similar a la obtenida para otros tratamientos recomendados (erenumab, galcanezumab). El efecto fundamental tuvo lugar durante el primer mes de tratamiento. Asimismo, el 37,6% de los pacientes tratados con fremanezumab 675mg/placebo/placebo y el 40,8% de los tratados con 675mg/225mg/225mg consiguieron reducir al menos a la mitad el número de días al mes con estas cefalea, frente al 18,1% de los pacientes en el grupo placebo (ambas diferencias $p < 0,001$).

Con estos datos el NNT obtenido fue de 5,13 para la dosis de 675mg/placebo/placebo y de 4,41 para la de 675mg/225mg/225mg. Sería necesario tratar a 4-5 pacientes para lograr esa reducción del 50% en uno. Por tanto, de nuevo se confirma que la magnitud del efecto parece limitada.

Con ambas pautas fremanezumab demostró superioridad frente a placebo en la reducción del número mensual de días de migraña a las 12 semanas de tratamiento, presentando la pauta trimestral 1,7 días menos que placebo ($p < 0,001$), y la pauta 675mg/225mg/225mg 1,8 días ($p < 0,001$).

Se desconoce si los ataques en sí respondieron mejor al tratamiento, aunque hubo un significativo menor consumo de medicación para las crisis agudas: -1,7 días menos en el grupo de 675 mg trimestral y 2,3 días menos en el grupo de 675 mg/225 mg/225 mg que en el grupo placebo, sobre un consumo inicial de 13 días al mes.

El protocolo del estudio preespecificó un análisis por los siguientes subgrupos: edad, sexo, raza, uso previo de topiramato, toxina botulínica y uso de medicación concomitante, datos que por el momento no están disponibles.

Cuando se evaluó el impacto negativo de la cefalea en el paciente a través de la escala HIT-6, que evalúa el funcionamiento social, la limitación de las actividades diarias, la vitalidad y el impacto cognitivo y psicológico, la puntuación por encima de 64 puntos al inicio del estudio (que representaba un impacto significativo) se redujo 6,4 puntos en el grupo fremanezumab 675/placebo/placebo, 6,7 puntos en el grupo fremanezumab 675/225/225 y 4,5 en el grupo placebo (18).

Cabe señalar que la pauta de 625 mg seguidos de 225 mg mensuales, un total de 3 dosis, no viene recogida en la ficha técnica.

Migraña episódica

Su eficacia se estudió en una población que presentaba una media de 9 días de migraña al mes (con 11 días en total de cefalea).

Fremanezumab demostró superioridad frente a placebo en la reducción del número mensual de días de migraña a las 12 semanas de tratamiento, presentando la pauta trimestral 1,2 días menos que placebo ($p < 0,001$), y la pauta mensual 1,4 días menos ($p < 0,001$). La magnitud del efecto en esta variable también parece limitada.

El 44,4% de los pacientes que recibieron la pauta trimestral y el 47,7% de los que recibieron la pauta mensual redujeron al menos a la mitad el número de días con migraña al mes frente al 28% de los que recibieron placebo. Esto supone unos NNT de 6,10 y 5,08, respectivamente; es decir, fue necesario tratar a 5-6 pacientes para que uno de ellos obtuviera una profilaxis adecuada. También se redujeron modesta pero significativamente las necesidades de tratamiento antimigrañoso agudo (1,3 días y 1,4 días menos que placebo, respectivamente) (19).

Discusión global

Respecto al efecto objetivado, en ambos tipos de migraña los pacientes tratados con fremanezumab redujeron los días con cefalea significativamente más que el placebo. Para establecer la relevancia clínica del efecto la variable de tasa de respondedores resulta de interés, ya que se considera una profilaxis eficaz si a los tres meses se ha alcanzado una reducción al menos del 50% de los ataques mensuales (11,16). En esta variable se observaron diferencias de aproximadamente el 19% y 23% de respondedores entre fremanezumab (trimestral y mensual) y placebo en la migraña crónica y del 16% y 20% en la migraña episódica, si bien debe tenerse en cuenta que se trata de una variable secundaria.

Los resultados del estudio FOCUS indican un efecto significativo en pacientes con fallo terapéutico al menos a dos tratamientos profilácticos previos. La tasa de respuesta $> 50\%$ en el estudio FOCUS se produce en uno de cada 4 pacientes (17). Estudios similares han sido realizados con erenumab y galcanezumab. En el estudio LIBERTY de erenumab (migraña episódica) la tasa de respuesta $\geq 50\%$ se alcanza en 1 de cada 6 pacientes (20). Los datos del estudio de galcanezumab todavía no han sido publicados. No es posible comparar la eficacia de los fármacos entre sí a través de los respectivos NNT; para ello es necesario un previo análisis del diseño y población de los estudios, y la realización de una comparación indirecta ajustada.

En todos los ensayos se comparó fremanezumab con placebo, y no existen comparaciones directas de fremanezumab con ninguna de las opciones terapéuticas existentes ni para migraña crónica ni episódica, información que sería de particular interés para establecer su eficacia comparativa.

Con respecto a las comparaciones indirectas no ajustadas en migraña episódica, el metaanálisis publicado por Jackson (2015) (21) en el que se comparan las diferentes opciones terapéuticas, la mejoría expresada en términos de reducción de días de cefalea al mes (IC 95%) en comparación con placebo, en un período de tratamiento similar al de fremanezumab fue de -1,37 días para topiramato 200 mg/día (-1,82, -0,91), -0,5 días para propranolol (-1,15, 0,15), -0,58 para flunarizina (-0,98, -0,18), -1,2 para amitriptilina (-1,7, -0,82). Aunque no corresponde exactamente a la misma variable, no representa un efecto muy diferente al que se observa con fremanezumab.

Una comparación indirecta ajustada por el método de Bucher, con búsqueda realizada en Mayo de 2019, de erenumab, fremanezumab, galcanezumab y eptanezumab en migraña crónica, analizó su eficacia relativa en la variable de porcentaje de pacientes con reducción $> 50\%$ en días de migraña al mes. De 6 ensayos clínicos que cumplieran los criterios de búsqueda, solo dos, uno de

fremanezumab y otro de erenumab, permitieron una comparación indirecta ajustada con comparador común y poblaciones similares. No se encontraron diferencias significativas entre estos fármacos (22).

Con respecto a los otros antagonistas CGPR disponibles (erenumab, galcanezumab), se ha publicado un metaanálisis (23) incluyendo cuatro estudios con erenumab (un estudio fase II y tres estudios fase III), cuatro estudios con galcanezumab (dos estudios fase II y dos fase III) y dos estudios con fremanezumab (un estudio fase II y un fase III). Cuando se analizó el número de días con migraña al mes, el número de días al mes con medicación antimigrañosa aguda y el porcentaje de pacientes que redujeron al menos un 50% el número de días con migraña al mes, se obtuvieron respuestas muy similares con los tres medicamentos.

En el caso de la migraña crónica, la necesidad del tratamiento viene impuesta por la frecuencia de las crisis, la presencia de cefalea más de la mitad de los días del mes y el elevado consumo de medicación sintomática, que a su vez es un factor de cronificación. La evidencia de eficacia para otros medicamentos en migraña crónica es menor que la disponible para la migraña episódica. Como referencia, la eficacia de topiramato frente a placebo en ensayos clínicos controlados en migraña crónica, mostró respuesta, tanto en términos de reducción de días de migraña al mes (24,25) como en tasa de respuesta del 50%. En el estudio de Silberstein (24), que incluye 306 pacientes con 17 días de migraña al mes al inicio, los pacientes tratados con topiramato o placebo durante 16 semanas los redujeron -6,4 vs -4,7, respectivamente ($p = 0,010$), con una tasa de respondedores de 32,9% vs 25,2% (no significativa). El estudio más pequeño de Diener, de 16 semanas de duración, con 59 pacientes y un número basal de 16 días de migraña al mes mostró una reducción de -3,5 días en los pacientes tratados con topiramato vs -0,2 días en los tratados con placebo ($p < 0,05$).

En el caso de la toxina botulínica, los datos proceden fundamentalmente de los estudios PREEMPT 1 y 2 (26,27) en los que pacientes (alrededor del 60% pretratados) con una media de 19 días de migraña al mes experimentaron a las 24 semanas una reducción de 1,5 días y 2,4 días más que placebo, respectivamente. Una revisión sistemática reciente (28) ha estimado una reducción de -2,0 días de migraña al mes (IC 95% -2,8 -1,1 $n=1384$) comparado con placebo.

Con estos datos, y las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas, no se puede considerar la superioridad de ninguna de estas opciones (toxina botulínica, topiramato o fremanezumab) en la migraña crónica, aunque los datos de toxina botulínica y topiramato se obtuvieron a las 24 semanas en vez de 12 semanas (29,30).

Los ensayos clínicos y revisiones sistemáticas disponibles con otros medicamentos autorizados para el tratamiento profiláctico de la migraña sugieren que la eficacia es similar a la demostrada por galcanezumab o erenumab, aunque no se han realizado comparaciones directas. Debe señalarse que en la mayoría de estos casos puede existir una limitación derivada de la tolerabilidad de estos medicamentos, que impacten en la adherencia al tratamiento y la efectividad de la profilaxis. En los ensayos con propranolol, amitriptilina y topiramato se ha comunicado una persistencia de los pacientes en tratamiento de 77%, 55%, y 57%, respectivamente, a las 16-26 semanas (siendo la razón más frecuente para suspender el tratamiento la presencia de efectos adversos) (29). Los datos disponibles de galcanezumab indican datos similares, con 77,8% de los pacientes finalizando el tratamiento en el estudio de 1 año de duración. El uso de erenumab en primera línea de profilaxis se ve limitado por la falta de datos de eficacia y seguridad a largo plazo. Los datos disponibles de fremanezumab indican que >90% de los pacientes completaron el tratamiento en los estudios de 12 semanas,

estando aún pendiente de presentar los resultados del estudio de un año de duración.

Ante el riesgo de sobredosis accidental con la pauta 675/225/225 mg inicialmente administrada en los ensayos de migraña crónica y dada la similar eficacia entre las distintas pautas se decidió retirar la dosis de carga inicial y recomendar las mismas pautas para las dos formas (675 mg trimestral o 225 mg mensual).

Con respecto al mantenimiento de la respuesta no se dispone de datos controlados con placebo más allá del tratamiento durante 3 meses. No se dispone aún de los resultados del estudio a largo plazo no controlado con placebo, aunque los datos intermedios disponibles sugerirían que el efecto puede persistir al menos hasta un año.

Tampoco se dispone, por ahora, de evidencia que apoye el cambio de tratamiento entre erenumab, galcanezumab o fremanezumab por razones de fracaso terapéutico.

Desde el punto de vista de la seguridad, los efectos adversos detectados con mayor frecuencia en los pacientes tratados con fremanezumab con respecto al grupo placebo están relacionados con la propia inyección.

La mayor incertidumbre de seguridad del fremanezumab está relacionada con los riesgos potenciales derivados de la inhibición de la acción vasodilatadora del GCRP, en especial los efectos cardiovasculares (porque pueda empeorar una enfermedad presente o latente) y sobre el embarazo (por un posible riesgo de eclampsia).

Respecto a los factores de riesgo cardiovasculares, no se aprecia de forma concluyente un incremento en la presión arterial a corto plazo. Con respecto a los acontecimientos isquémicos (infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio) la incidencia fue baja y similar a la del placebo. Pudiera existir un aumento del riesgo con la dosis administrada. Los pacientes con migraña tienen en general un mayor riesgo de enfermedad cardio o cerebrovascular y los estudios excluyeron los pacientes con eventos cardiovasculares o cerebrovasculares recientes. Asimismo, los datos de seguridad a largo plazo son limitados y constituye uno de los compromisos de la compañía para su evaluación postcomercialización.

Por tanto, la generalización de los resultados a la población general puede ser limitada y en la ficha técnica se ha incluido como advertencia la falta de datos de seguridad de los pacientes con enfermedades cardiovasculares graves

Existe también un riesgo teórico en las embarazadas de que la inhibición de CGRP pueda desencadenar una eclampsia. Los datos del desarrollo clínico son muy limitados. Basado en este riesgo teórico y en uno más general sobre el tratamiento durante el embarazo con un anticuerpo monoclonal, la ficha técnica incluye una advertencia de uso.

Se han detectado anticuerpos positivos frente a fremanezumab en un porcentaje pequeño de pacientes sin que se haya asociado a una reducción de la eficacia o riesgos específicos de seguridad.

Con respecto a los ancianos, la información disponible es muy limitada para los mayores de 65 años y ausente para los mayores de 70 años. Los resultados desde el punto de vista de seguridad indican que podrían presentar mayor riesgo de trastornos psiquiátricos, neurológicos, enfermedades vasculares, accidentes y lesiones.

La naturaleza de fremanezumab (anticuerpo monoclonal) determina que su metabolismo no se realiza a nivel hepático, por lo que el riesgo de hepatotoxicidad es bajo.

CONCLUSIÓN

Fremanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al péptido relacionado con el gen de la calcitonina y bloquea su unión al receptor.

A esta familia pertenecen también fármacos que se encuentran en desarrollo, habiéndose ya autorizado erenumab y galcanezumab para esta misma indicación.

Fremanezumab ha sido autorizado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes basado en dos estudios principales, en migraña crónica y en migraña episódica, donde se observaron reducciones de 2-3 días y de 1-2 días en el cambio en días de migraña mensuales (variable primaria de ambos estudios) frente a placebo en pacientes que presentaban de media 18 y 8 días de migraña al mes, respectivamente. El beneficio en términos de respuesta (reducción del 50% al menos de los días de migraña mensuales, que fue una variable secundaria), se produce en uno de cada 4-6 pacientes en migraña episódica y en uno de cada 6 en migraña crónica, si se compara con placebo. Con posterioridad a su autorización se publicaron los resultados del estudio FOCUS en pacientes con migraña episódica o crónica, con fallo documentado a tratamiento profiláctico previo con medicamentos de al menos 2 clases farmacológicas en los últimos 10 años, observándose un beneficio en uno de cada 4 pacientes. Se administra mensualmente o trimestralmente como inyecciones subcutáneas.

El perfil de seguridad se caracteriza fundamentalmente por reacciones en el lugar de la inyección y es similar a otros fármacos del grupo. En general es un fármaco bien tolerado, si bien los datos sugieren un incremento del riesgo en pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves, lo cual debe tenerse en cuenta antes de plantear el tratamiento con fremanezumab, debido a su mecanismo de acción inhibitoria de la acción vasodilatadora del CGRP.

Se carece de datos comparativos directos con otras alternativas en profilaxis, como topiramato, toxina botulínica, betabloqueantes, flunarizina o amitriptilina, o incluso otros fármacos con el mismo mecanismo de acción (erenumab, galcanezumab). La limitada evidencia disponible muestra un beneficio clínico modesto y no permite considerar la superioridad frente a otras opciones disponibles en profilaxis de la migraña.

Ante la ausencia de comparaciones directas y de beneficio añadido respecto a las alternativas de tratamiento, el uso de fremanezumab podría considerarse en pacientes en los que no exista mejoría o que presenten intolerancia a las otras opciones de profilaxis antimigrañosa, siendo en este escenario una alternativa a erenumab y galcanezumab.

Por el momento, no hay evidencia para recomendar la secuenciación tras fracaso terapéutico entre estos fármacos (erenumab, galcanezumab o fremanezumab).

NOTA: este IPT, que es el último adoptado, recoge las conclusiones más actualizadas para el posicionamiento de los distintos medicamentos en profilaxis de migraña.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Ajovy® (fremanezumab) está autorizado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes.

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Ajovy® (fremanezumab) en pacientes con 8 o más días de migraña/mes (migraña episódica de alta frecuencia y en pacientes con migraña crónica) y tres o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de migraña crónica.

La elección entre fremanezumab y las alternativas deberá tener en cuenta criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018, Vol. 38(1) 1–211
2. Riesco N, García-Cabo C, Pascual J. Migraña. Med Clin (Barc) 2016; 146 (1): 35-39
3. González de la Aleja, J; J. Porta-Etessam, J.M. Sepúlveda-Sánchez, M. Rodríguez Peña-Marín. Fisiopatología de la migraña. Reflexiones sobre la hipótesis glutamatérgica. Revista de Neurología (2006). 43 (8): 481-488.
4. Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, Lopez-Gil A, Fernández C; Scientific Committee of the PALM Program. One-year prevalence of migraine in Spain: A nationwide population-based survey. Cephalalgia 2011; 31(4):463-70
5. Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. Neurology Nov 2008, 71 (22) 1821-1828
6. Henning V, Katsarava Z, Obermann M, Moebus S, Schramm S. Remission of chronic headache: rates, potential predictors and the role of medication, follow-up results of the German Headache Consortium (GHC) Study. Cephalalgia 2018; 38: 551–60.
7. Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezepeleta D. Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. Rev Neurol 2012; 54 (10): 629-637
8. 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; 17: 954–76.
9. Reuter U. GBD 2016: still no improvement in the burden of migraine. Lancet Neurol 2018; 17: 929–30
10. Fernandez-Concepción O, Canuet-Delís L. Discapacidad y calidad de vida en pacientes con migraña: factores determinantes. Rev Neurol 2003; 36 (12): 1105-1112.
11. Sociedad Española de Neurología. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología, 2015.
12. Pozo Rosich P, Castrillo Sanz A, Fabregat Fabra MN, Gago Veiga AB, Torres Ferrús M. Esquema terapéutico en Urgencias de las cefaleas primarias y neuralgias. En: Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2016. Guía práctica diagnóstico terapéutica de la Cefalea del adulto y el niño en Urgencias.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Management of migraine (with or without aura). <http://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches> NICE Pathway last updated: 17 April 2018
14. Ficha Técnica de Ajovy (fremanezumab). Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/ajovy-epar-all-authorized-presentations_es.pdf
15. European Public Assessment Report Ajovy (fremanezumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ajovy-epar-public-assessment-report_en.pdf
16. Evers S et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. European Journal of Neurology 2009, 16: 968–981

17. Ferrari MD et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394(10203):1030-1040.
18. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med* 2017;377:2113-22.
19. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(19):1999-2008. doi:10.1001/jama.2018.4853
20. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*. 2018; 392:2280-7
21. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. (2015) A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PloS ONE* 10(7): e0130733.
22. Briceño Casado MDP, Fenix-Caballero S, Gil-Sierra MD, Dominguez Cantero M, Alegre-del Rey EJ. Indirect treatment comparison of anticalcitonin gene related peptide pathway antibodies in chronic migraine. *EJHP* 2020;27(Suppl 1):A109-110. Disponible: https://ejhp.bmj.com/content/27/Suppl_1/A109.2#T1 [consultado 10/6/2010].
23. Deng et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine- an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology* 2020; 20: 57.
24. Silberstein SD et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47:170-80
25. Diener HC et al; TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007 Jul;27(7):814-23.
26. Aurora SK et al on behalf of PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 30(7) 793–803.
27. Diener HC et al, on behalf of the PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 30(7) 804–814
28. Herd CP, et al. Cochrane systematic review and metaanalysis of botulinum toxin for the prevention of migraine. *BMJ Open* 2019;9:e027953.
29. Hepp Z, Bloudek LM, and Varon SF. Systematic Review of Migraine Prophylaxis Adherence and Persistence. *J Manag Care Pharm*. 2014;20(1):22-33
30. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN Guidelines for Prevention of Episodic Migraine: A Summary and Comparison With Other Recent Clinical Practice Guidelines. *Headache* 2012;52:930-945.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Neurología, la Asociación Española de Migraña y Cefalea, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.

Con fecha 3 de noviembre de 2020 se han realizado las siguientes correcciones:

- En la sección de Discusión, donde decía “Fremanezumab pertenece a una nueva familia de medicamentos antimigrañosos, en este caso dirigido frente al receptor del CGRP”, debe decir:
“Fremanezumab pertenece a una nueva familia de medicamentos antimigrañosos, que se une al péptido CGRP y bloquea su unión al receptor”.
- En la sección Conclusión, donde decía “Fremanezumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina”, debe decir:
“Fremanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al péptido relacionado con el gen de la calcitonina y bloquea su unión al receptor”.

Tabla 1: Resultados de eficacia en el Estudio 30049 en migraña crónica

Variable de la eficacia	Placebo (n=371)	Fremanezumab 675 mg cada tres meses (n=375)	Fremanezumab 225 mg una vez al mes con dosis inicial de 675 mg (n=375)
DCM Variación media ^a (IC del 95%) DT (IC del 95%) ^b Valor inicial (DE)	-2,5 (-3,06, - 1,85) - 13,3 (5,80)	- 4,3 (-4,87, - 3,66) - 1,8 (-2,45, -1,13) 13,2 (5,45)	- 4,6 (-5,16, -3,97) - 2,1 (-2,77, -1,46) 12,8 (5,79)
Valor de p (frente al placebo) ^a	-	p< 0,0001	p< 0,0001
DMM Variación media ^a (IC del 95%) DT (IC del 95%) ^b Valor inicial (DE)	-3,2 (-3,86, - 2,47) - 16,3 (5,13)	-4,9 (-5,59, - 4,20) -1,7 (-2,44, - 0,92) 16,2 (4,87)	-5,0 (-5,70, - 4,33) -1,9 (-2,61, -1,09) 16,0 (5,20)
Valor de p (frente al placebo) ^a	-	p< 0,0001	p< 0,0001
Tasa de respuesta del 50% DCM Porcentaje (%)	18,1%	37,6%	40,8%
Valor de p (frente al placebo)	-	p< 0,0001	p< 0,0001
Tasa de respuesta del 75% DCM Porcentaje (%)	7,0%	14,7%	15,2%
Valor de p (frente al placebo)	-	p< 0,0008	p< 0,0003
Puntuación HIT-6 Total Variación media ^a (IC del 95%) Valor inicial (DE)	-4,5 (-5,38, -3,60) 64,1 (4,79)	-6,4 (-7,31, -5,52) 64,3 (4,75)	-6,7 (-7,71, -5,97) 64,6 (4,43)
Valor de p (frente al placebo) ^a	-	p< 0,0001	p< 0,0001
DMACM Variación media ^a (IC del 95%) DT (IC del 95%) ^b Valor inicial (DE)	-1,9 (-2,48, -1,28) - 13,0 (6,89)	-3,7 (-4,25, -3,06) -1,7 (-2,40, -1,09) 13,1 (6,79)	-4,2 (-4,79, -3,61) -2,3 (-2,95, -1,64) 13,1 (7,22)
Valor de p (frente al placebo) ^a	-	p< 0,0001	p< 0,0001

DCM = días con cefalea al mes de intensidad al menos moderada; DE = desviación estándar; DMACM = días de medicación al mes para la cefalea aguda; DMM = días con migraña al mes; DT = diferencia entre tratamientos; HIT-6 = prueba del impacto de la cefalea (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza.

a Para todas las variables, la variación media y los IC se basan en el modelo ANCOVA que incluyó el tratamiento, el sexo, la región y el uso de medicación preventiva al inicio del estudio (sí/no) como efectos fijos y el valor inicial correspondiente y los años transcurridos desde el inicio de la migraña como covariables.

b La diferencia entre tratamientos se basa en el análisis mediante el modelo de efectos mixtos para mediciones repetidas (MMRM, por sus siglas en inglés) que incluyó el tratamiento, el sexo, la región, el uso de medicación preventiva al inicio del estudio (sí/no), el mes y el mes de tratamiento como efectos fijos y el valor inicial correspondiente y los años transcurridos desde el inicio de la migraña como covariables

Tabla 2: Resultados de eficacia en el Estudio 30050 en migraña episódica

Variable de la eficacia	Placebo (n=290)	Fremanezumab 675 mg cada tres meses (n=288)	Fremanezumab 225 mg una vez al mes (n=287)
DMM Variación media ^a (IC del 95%) DT (IC del 95%) ^b Valor inicial (DE)	-2,2 (-2,68, - 1,71) - 9,1 (2,65)	-3,4 (-3,94, - 2,96) - 1,2 (-1,74, -0,69) 9,2 (2,62)	-3,7 (-4,15, -3,18) -1,4 (-1,96, -0,90) 8,9 (2,63)
Valor de p (frente al placebo) ^a	-	p< 0,0001	p< 0,0001
DCM Variación media ^a (IC del 95%) DT (IC del 95%) ^b Valor inicial (DE)	-1,5 (-1,88, -1,06) - 6,9 (3,13)	-3,0 (-3,39, -2,55) -1,5 (-1,95, -1,02) 7,2 (3,14)	-2,9 (-3,34, -2,51) -1,5 (-1,92, -0,99) 6,8 (2,90)
Valor de p (frente al placebo) ^a	-	p< 0,0001	p< 0,0001
Tasa de respuesta del 50% DMM Porcentaje (%)	27,9%	44,4%	47,7%
Valor de p (frente al placebo)	-	p< 0,0001	p< 0,0001
Tasa de respuesta del 75% DMM Porcentaje (%)	9,7%	18,4%	18,5%
Valor de p (frente al placebo)	-	p< 0,0025	p< 0,0023
Puntuación MIDAS Total Variación media ^a (IC del 95%) Valor inicial (DE)	-17,5 (-20,62, -14,47) 37,3 (27,75)	-23,0 (-26,10, -19,82) 41,7 (33,09)	-24,6 (-27,68, -21,45) 38 (33,30)
Valor de p (frente al placebo) ^a	-	p< 0,0023	p< 0,0001
DMACM Variación media ^a (IC del 95%) DT (IC del 95%) ^b Valor inicial (DE)	-1,6 (-2,04, -1,20) - 7,7 (3,60)	-2,9 (-3,34, -2,48) -1,3 (-1,73, -0,78) 7,7 (3,70)	-3,0 (-3,41, -2,56) -1,3 (-1,81, -0,86) 7,7 (3,37)
Valor de p (frente al placebo) ^a	-	p< 0,0001	p< 0,0001

DCM = días con cefalea al mes de intensidad al menos moderada; DE = desviación estándar; DMACM = días de medicación al mes para la cefalea aguda; DMM = días con migraña al mes; DT = diferencia entre tratamientos; IC = intervalo de confianza; MIDAS = Evaluación de la discapacidad relacionada con la migraña (por sus siglas en inglés).

a Para todas las variables, la variación media y los IC se basan en el modelo ANCOVA que incluyó el tratamiento, el sexo, la región y el uso de medicación preventiva al inicio del estudio (sí/no) como efectos fijos y el valor inicial correspondiente y los años transcurridos desde el inicio de la migraña como covariables.

b La diferencia entre tratamientos se basa en el análisis mediante el modelo de efectos mixtos para mediciones repetidas (MMRM, por sus siglas en inglés) que incluyó el tratamiento, el sexo, la región, el uso de medicación preventiva al inicio del estudio (sí/no), el mes y el mes de tratamiento como efectos fijos y el valor inicial correspondiente y los años transcurridos desde el inicio de la migraña como covariables.