

Dr. Marco Lisicki

Neurólogo, Magister en Cefalea, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca. Doctor en Medicina, Université de Liège, Lieja, Bélgica. Miembro del Comité de Educación, International Headache Society. Coordinador del Departamento de Cefalea, Instituto Conci Carpinella, Córdoba, Argentina.

El Efecto del Fremanezumab en la Prevención de la Migraña

Journal of Headache and Pain
22(1):1-14, Dic 2021

Migraña: Un análisis estratificado de la respuesta al tratamiento nos brinda una lección de fisiopatogenia



Dr. Marco Lisicki

Neurólogo, Magister en Cefalea, University of Copenhagen, Copenhague, Dinamarca. Doctor en Medicina, Université de Liège, Lieja, Bélgica. Miembro del Comité de Educación, International Headache Society. Coordinador del Departamento de Cefalea, Instituto Conci Carpinella, Córdoba, Argentina.

Actualmente, y luego de décadas de investigación, está bien establecido que durante las crisis de migraña se produce una liberación importante del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, del inglés *calcitonin gene related peptide*) por parte de las neuronas del sistema trigémino-vascular. Sin embargo, las alteraciones primarias o iniciales que ocurren a nivel del sistema nervioso central y que producen como desenlace final la liberación de este neuropéptido, persisten aún escasamente dilucidadas. En el trabajo cuyo resumen se edita, analizaron retrospectivamente los resultados de un importante ensayo clínico en el cual se evaluó la respuesta al fremanezumab (un anticuerpo monoclonal contra la molécula de CGRP) en pacientes con migraña de difícil tratamiento. Para este análisis *post hoc*, los autores subcategorizaron la muestra original de acuerdo con la edad y el sexo de los participantes. La posibilidad de encontrar diferencias entre cada subgrupo, que motivó la realización de este estudio, no es para nada descabellada. Sabemos que la migraña es mucho más prevalente y grave en mujeres que en hombres, y también sabemos que la gravedad de esta enfermedad varía enormemente a lo largo de la vida. Más aún, en la mayoría de los ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con migraña, las muestras suelen ser desbalanceadas (con una proporción mucho mayor de mujeres) con el objetivo de reflejar mejor el escenario real. Esta particularidad metodológica, sin embargo, muchas veces motiva a cuestionarse si los resultados obtenidos en los estudios son generalizables a toda la población, o si la extrapolación es solo válida para pacientes de sexo femenino, considerando que, al momento de generar la evidencia, el sexo masculino estuvo subrepresentado. Por estos y otros motivos, en definitiva, el análisis realizado por MaassenVanDenBrink y col. valía la pena hacerse. Los resultados del estudio fueron sumamente interesantes: el tratamiento con fremanezumab fue igualmente eficaz tanto en mujeres como en hombres y, de manera similar, se observaron beneficios significativos tanto en menores como en mayores de 45 años.

Las conclusiones que pueden emitirse son diversas, pero aquí quiero hacer hincapié particularmente en dos: la perspectiva clínica y la enseñanza sobre la fisiopatogenia. Desde un punto de vista clínico, los resultados del presente análisis sugieren que, de manera aislada, el sexo y la edad no deberían tener un peso importante al momento de considerar la prescripción de fremanezumab, ya que su efectividad no varía en relación con estos factores.

Desde otro punto de vista, el fisiopatológico, el presente estudio nos enseña que las causas subyacentes que desencadenan las crisis de migraña seguramente pueden diferir entre hombres y mujeres, como también entre jóvenes y no tan jóvenes, pero existe una consecuencia final al conjunto de alteraciones que desencadenan la migraña, y es la liberación del CGRP.

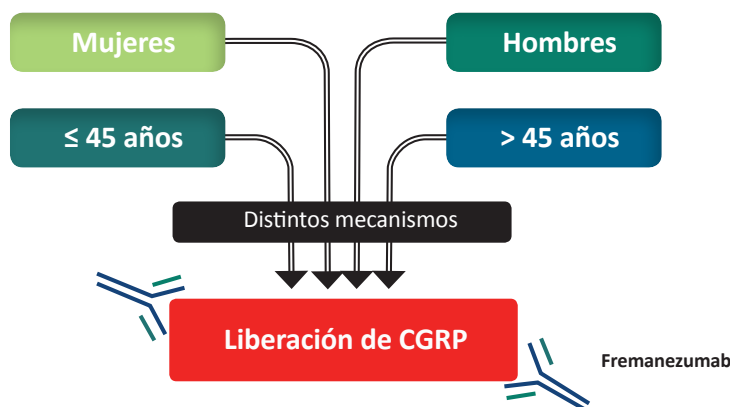


Figura 1. Esquema representando la convergencia en cuanto a liberación de CGRP en las distintas subpoblaciones analizadas.

Fuente: Propia.

El Efecto del Fremanezumab en la Prevención de la Migraña

El uso de fremanezumab se asocia con reducción de los días de migraña, del uso de medicación aguda y de la discapacidad, por lo que es una opción terapéutica en pacientes con migraña de difícil tratamiento.

Introducción

La migraña es una enfermedad neurológica prevalente y agobiante que afecta predominantemente a mujeres en la edad adulta. La prevalencia de la migraña alcanza su punto máximo entre los 30 y los 39 años de edad, en ambos sexos. Los hombres también pueden experimentar discapacidad relacionada con la migraña, pero tienen menos probabilidades de ser diagnosticados y tratados. Las diferencias de edad y sexo en la prevalencia y la sintomatología de la migraña subrayan la importancia de confirmar la eficacia de los tratamientos (preventivos), tanto en hombres como en mujeres, en distintos grupos etarios.

El fremanezumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado que ha demostrado seguridad y eficacia como tratamiento preventivo de la migraña en individuos con migraña episódica (ME) o crónica (MC). El estudio FOCUS demostró que el fremanezumab es bien tolerado y eficaz en pacientes con ME o MC, con una respuesta inadecuada a otros tratamientos preventivos. En este estudio se evaluó el efecto del fremanezumab en la frecuencia de la migraña, la incapacidad y el uso de medicación de emergencia en individuos del estudio FOCUS, estratificados por edad y sexo, para determinar su eficacia en estos subgrupos.

Métodos

El estudio FOCUS fue un ensayo internacional, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y de fase IIIb, realizado en 104 centros. Los participantes tenían entre 18 y 70 años y diagnóstico de migraña, con inicio a los 50 años o antes; antecedentes de ME o MC durante ≥ 12 meses, y una respuesta inadecuada al tratamiento preventivo con betabloqueantes, anticonvulsivos, antidepresivos tricíclicos, bloqueantes de los canales de calcio, antagonistas de los receptores de angiotensina 1 y ácido valproico, durante 3 meses o más.

Al inicio del estudio, los participantes fueron aleatorizados para recibir fremanezumab de forma trimestral o mensual por vía subcutánea, o placebo mensual. Para evaluar la eficacia, los participantes registraron información sobre los dolores de cabeza, las calificaciones de la gravedad del dolor, el total de horas de dolor por día y el uso de medicamentos para la migraña aguda.

En este análisis *post hoc* se examinaron los resultados en los participantes de la población modificada por intención de tratar (mITT) en subgrupos preespecificados

según la edad (de 18 a 45 años y > 45 años) y el sexo (hombres y mujeres). Se evaluó el cambio desde el inicio en el número medio mensual de días de migraña durante el período a doble ciego, a las 4 y a las 12 semanas. También se evaluó el cambio respecto al valor inicial en el número medio mensual de días de cefalea moderada, la proporción de participantes que lograron una reducción $\geq 50\%$ en el número medio mensual de días de migraña y el número medio mensual de días con uso de medicación aguda durante el período a doble ciego de 12 semanas. Para determinar los efectos del tratamiento sobre la discapacidad, se evaluaron los cambios con respecto al inicio mediante la *Migraine Disability Assessment* (MIDAS) y el *Headache Impact Test-6* (HIT-6) al final del período a doble ciego de 12 semanas.

Resultados

El estudio FOCUS incluyó a 838 pacientes. Finalmente, el análisis *post hoc* tuvo 837 participantes en la población mITT, de los cuales 373 (44.6%) tenían entre 18 y 45 años (fremanezumab: trimestral $n = 125$, mensual $n = 128$; placebo $n = 120$) y 464 (55.4%) tenían más de 45 años (fremanezumab: trimestral $n = 151$, mensual $n = 155$; placebo $n = 158$). Había 138 (16.5%) hombres (fremanezumab: trimestral $n = 47$, mensual $n = 45$; placebo $n = 46$) y 699 (83.5%) mujeres (fremanezumab: trimestral $n = 229$, mensual $n = 238$; placebo $n = 232$). La media del número de días de migraña mensuales de los participantes al inicio del estudio fue similar en todos los grupos de tratamiento y en los subgrupos por sexo. La proporción de pacientes con MC fue generalmente mayor en los individuos de más de 45 años. La respuesta previa inadecuada a la medicación preventiva comprendió 50% con fracaso terapéutico con 2 medicaciones preventivas de distinta clase; 32% con fracaso con 3 medicaciones; y 18% con fracaso con 4 medicaciones.

En el análisis, ambos regímenes de fremanezumab mostraron reducciones significativas de los días mensuales de migraña mensuales, en comparación con el placebo, durante las 12 semanas de tratamiento a doble ciego, independientemente de la edad. En el grupo de 18 a 45 años: fremanezumab trimestral, -4.1 días; fremanezumab mensual, -4.7 días; placebo, -0.9 días; $p < 0.001$. Por su parte, en el grupo de participantes mayores de 45 años se observaron reducciones similares: fremanezumab trimestral, -3.6 días; fremanezumab mensual, -3.7 días; placebo, -0.3 días; $p < 0.001$. Estas reducciones fueron significativas desde las 4 semanas

de iniciado el tratamiento en todos los grupos. Los participantes de todas las edades que recibieron cualquiera de los regímenes de dosificación de fremanezumab tuvieron reducciones significativas en los días mensuales de cefalea moderada durante 12 semanas de tratamiento a doble ciego, en comparación con el placebo.

La proporción de participantes de cualquier edad con una reducción $\geq 50\%$ de los días mensuales de migraña desde el inicio fue significativamente mayor para ambos grupos de tratamiento, frente al placebo. Además, los individuos que recibieron fremanezumab tuvieron reducciones significativas en los días mensuales de uso de medicación para tratar los síntomas de migraña aguda.

El uso de fremanezumab se asoció con una disminución de las puntuaciones MIDAS después de 12 semanas, lo que indica una reducción de la discapacidad vinculada con la migraña; este efecto fue más pronunciado en participantes de más edad, con diferencias significativas frente al placebo, tanto con el uso trimestral como mensual.

Entre los participantes de 18 a 45 años, las puntuaciones MIDAS se redujeron significativamente en el grupo de fremanezumab mensual, pero no en el uso trimestral, en comparación con el placebo. Ambos regímenes de dosificación condujeron a reducciones significativas de las puntuaciones del HIT-6, independientemente del grupo de edad.

A pesar del menor tamaño de la muestra de los participantes masculinos, se observaron reducciones significativas de los días mensuales de migraña y de los días mensuales de cefalea moderada con ambas dosis de fremanezumab.

Los hombres tuvieron una reducción significativa del número medio mensual de días de migraña con respecto al inicio, en ambos grupos de tratamiento, en comparación con el placebo, durante las 12 semanas de tratamiento; se hallaron resultados similares en las mujeres.

En ambos sexos hubo reducciones significativas en los días mensuales de cefalea de gravedad moderada, en comparación con el placebo. Además, los participantes que recibían fremanezumab tuvieron una reducción $\geq 50\%$ de los días mensuales de migraña.

También se informaron beneficios por la disminución del uso de la medicación para tratar migrañas agudas durante el tratamiento con fremanezumab. Asimismo, las puntuaciones MIDAS fueron significativamente menores después de 12 semanas de tratamiento con fremanezumab, lo que indica mejoras en la discapacidad asociada con la migraña. En el caso de los participantes masculinos, las reducciones en las puntuaciones del HIT-6 no fueron estadísticamente significativas, en comparación con el grupo de placebo. Sin embargo, en las mujeres las puntuaciones del HIT-6 se redujeron significativamente.

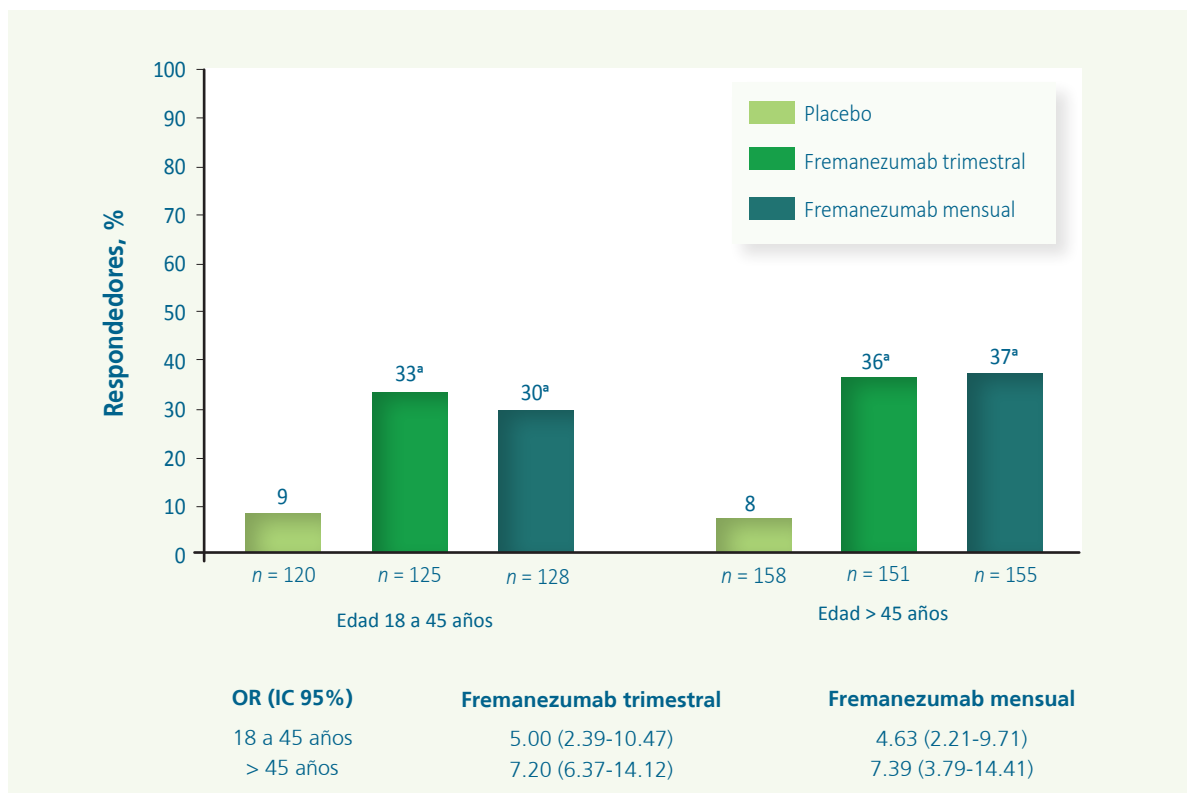


Figura 1. Proporción de pacientes con una reducción mayor del 50% en la cantidad de días de migraña al mes, desde el comienzo del estudio hasta la semana 12, clasificados por edad.

^ap > 0.001 frente a placebo; IC, intervalo de confianza; OR, odds ratio.

Discusión

Este análisis proporciona información de la eficacia del fremanezumab trimestral y mensual como terapia preventiva de la migraña, para individuos con ME o MC con una respuesta previa inadecuada a otros fármacos preventivos, independientemente de la edad o el sexo. Se observaron reducciones significativas de los días mensuales de migraña y de los días mensuales de cefalea de gravedad moderada, así como un aumento de las proporciones de participantes con una reducción clínicamente significativa $\geq 50\%$ de los días mensuales de migraña. El uso de medicación de emergencia también se redujo significativamente en los grupos de tratamiento con fremanezumab.

Por otro lado, debido a la reducción de las puntuaciones MIDAS, estos datos sugieren que el fremanezumab es útil para reducir la discapacidad, independientemente de la edad o el sexo. Según las puntuaciones del HIT-6, la discapacidad relacionada con el dolor de cabeza se redujo significativamente con el tratamiento con

fremanezumab para los participantes de ambos grupos de edad y para las mujeres, pero no para los hombres. El hallazgo de resultados estadísticamente significativos en la población masculina en este estudio, pese al tamaño de la muestra, señala que el fremanezumab es capaz de prevenir eficazmente la migraña en los hombres.

Conclusiones

Este análisis *post hoc* del estudio de fase IIIb FOCUS demostró la eficacia de fremanezumab para el tratamiento preventivo de la migraña, en pacientes con respuesta previa inadecuada a los tratamientos preventivos, independientemente de la edad o el sexo. Un tamaño de muestra mayor habría sido útil para confirmar la tendencia del análisis de eficacia para la reducción de la incapacidad asociada con la migraña.

No obstante, estos resultados apoyan el uso de fremanezumab como opción de tratamiento para adultos de ambos sexos de entre 18 y 70 años con migraña de difícil abordaje.

Título original: Impact of Age and Sex on the Efficacy of Fremanezumab in Patients with Difficult-totreat Migraine: Results of the Randomized, Placebo-controlled, Phase 3b FOCUS Study

Autores: MaassenVanDenBrink A, Terwindt G, Kärppä M y colaboradores

Institución: Erasmus University Medical Center Rotterdam, Róterdam; Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos; Oulu University Hospital, Oulu, Finlandia



Investigación+Documentación S.A.
i+d@siicsalud.com
www.siiic.info

El resumen del artículo original fue elaborado objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), seleccionado de la base de datos SIIC Data Bases. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. **Expertos Comentan** es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., representante comercial exclusivo de la SIIC, registrada a su nombre. Los conceptos expresados en el comentario son de exclusiva responsabilidad de los autores del mismo, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones del Laboratorio Teva ni de SIIC, quienes declinan toda responsabilidad por las interpretaciones que pudieran derivarse de su lectura. Colección **Expertos Comentan**, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.