

Dr. Eduardo Doctorovich

Doctor en Medicina, Neurólogo, Jefe Sección Cefaleas, Hospital Italiano;
Profesor de Neurología, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de
Buenos Aires, Argentina.

Eficacia y Seguridad a Largo Plazo del Fremanezumab
para el Tratamiento Preventivo de la Migraña

Drug Safety

44(12):1355-1364, Dic 2021

Migraña: el comienzo del futuro

Dr. Eduardo Daniel Doctorovich

Doctor en Medicina, Neurólogo, Jefe Sección Cefaleas, Hospital Italiano; Profesor de Neurología, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

La migraña es una de las cefaleas primarias más incapacitantes y esto abarca todas sus presentaciones o fenotipos. Este trastorno es una enfermedad neurológica muy compleja. Su biología es comprendida parcialmente y sus manifestaciones clínicas superan con creces el dolor que, en sí mismo, puede llegar a ser muy intenso, con fuerte impacto en todas las áreas de una persona. Se acompaña con auras y cambios en los umbrales de los sentidos (fotofobia, fonofobia y osmofobia), náuseas o vómitos, mareos, abatimiento y confusión mental.¹

Como sabemos, la frecuencia del dolor, su intensidad y duración pueden ir variando a lo largo de la vida, inclusive con períodos de remisiones y exacerbaciones. Un dato real es que la mayoría de las personas que sufren esta enfermedad no consultan al médico y utilizan la automedicación para poder librarse de este malestar, con el consiguiente abuso farmacológico y sus consecuencias calamitosas para la salud (efectos adversos de los fármacos y falta de eficacia para controlar esta enfermedad).^{2,3} Esto lleva a una conducta pesimista porque las personas sienten que el “otro” no comprende ni su malestar ni su dolor, lo cual genera un impacto negativo en la vida profesional y familiar del paciente. Las personas se sienten desatendidas, incomprendidas y estresadas, y necesitan con todas las ansias una cura clara y efectiva. “La idea de curar”, se basa en un diagnóstico correcto. Es fundamental en la relación médico-paciente que ambos entiendan el fenotipo de la migraña, identifiquen los desencadenantes y puedan educarse mutuamente para poder manejar esta enfermedad y, así, asegurar un tratamiento de tipo preventivo cuyo objetivo sea reducir la frecuencia (50% o más), la intensidad y la duración de las crisis, además de la mejora en la respuesta a la medicación aguda. En este sentido, se necesitarán fármacos menos potentes, en menores dosis, para obtener una buena respuesta. Esto aliviará la discapacidad y reencusará la calidad de vida.

Lo interesante de los medicamentos que se utilizan en el tratamiento preventivo es que no fueron desarrollados e ideados para tratar esta enfermedad, como ser los betabloqueantes, los antiepilépticos, los antidepresivos y los bloqueantes cálcicos, entre otros. Estos logran una modesta efectividad, con alta prevalencia de efectos adversos que impiden una adhesión constante del paciente. Este problema es central en la medicina, ya que el paciente se frustra y suspende el tratamiento y, muchas veces, la relación con el médico.

Los cambios que se produjeron por el desarrollo y la aplicación de sustancias que bloquean o neutralizan el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC) logran, al ser ideados específicamente para la migraña, mayor eficacia terapéutica con una fuerte adhesión del paciente debido a que los efectos adversos son escasos o mínimos y muy bien tolerados. No existe la ansiedad de suspender el tratamiento. Está claro también que no todos los pacientes responden tan bien a este tratamiento con anticuerpos monoclonales (un tercio), pero los dos tercios restantes tienen efectos positivos.

La eficacia tan clara en unos individuos y no en otros podría estar caracterizando migrañas dependientes del PRGC y otras independientes del PRGC, que explicarían la respuesta clínica a estos agentes.

El futuro llegó de la mano de estos fármacos que bloquean al neurotransmisor y son útiles y efectivos para modificar la evolución natural de la migraña, en todas sus manifestaciones y fenotipos (migraña episódica, migraña con aura y migraña crónica).

Bibliografía

1. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *J Neuroscience* 35(17):6619-6629, 2015.
2. Blumenfeld A, Varon S, Wilcox T, Buse D, Kawata A, Manack A, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 31(3):301-315, 2011.
3. Diamond S, Bigal M, Silberstein S, Loder E, Reed M, Lipton R. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache* 47(3):355-363, 2007.

Eficacia y Seguridad a Largo Plazo del Fremanezumab para el Tratamiento Preventivo de la Migraña

La administración mensual o trimestral de fremanezumab fue bien tolerada en pacientes con migraña crónica y condujo a una mejoría sostenida durante 12 meses.

Introducción

Los tratamientos orales para la prevención de la migraña crónica (MC) y la migraña episódica (ME) comprenden fármacos antiepilépticos, betabloqueantes, antidepresivos y bloqueantes cálcicos. Estos suelen asociarse tanto con falta de eficacia como con efectos adversos, lo que conduce a baja adhesión y discontinuación.

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido o receptor relacionados con el gen de la calcitonina actúan específicamente sobre los procesos fisiopatológicos de la migraña. La vida media prolongada de los anticuerpos monoclonales permite la administración mensual y trimestral y, por tanto, mejor tolerabilidad, en comparación con las medicaciones preventivas orales para la migraña.

El fremanezumab (FZ), un anticuerpo monoclonal humanizado IgG2 delta α/κ , ha sido evaluado en 2 estudios internacionales a gran escala similares, de 12 semanas de duración, de fase III, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, en pacientes con MC (estudio HALO CM) y con ME (estudio HALO EM). En estas investigaciones la administración de FZ mensual o trimestral redujo los días mensuales promedio de cefalea, de intensidad al menos moderada (HALO CM), y los días de migraña (HALO CM y EM), en comparación con placebo, junto con mejoría en parámetros como los relacionados con discapacidad, con buena tolerabilidad. En un estudio más reciente con pacientes de ambos trabajos así como con participantes nuevos, en el que se evaluó la eficacia, tolerabilidad y seguridad a largo plazo del FZ se observó, luego de 12 meses, buena tolerabilidad y seguridad, con reducciones sustanciales de los días mensuales de migraña, de cefalea y de discapacidad relacionada con cefalea. Los pacientes japoneses incluidos en los estudios HALO CM y HALO EM y en los trabajos de extensión HALO, presentaron perfiles de seguridad y eficacia similares.

Los autores realizaron el presente estudio para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de FZ mensual y trimestral para el tratamiento preventivo en pacientes japoneses con MC y ME.

Métodos

El presente estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado en pacientes japoneses comprendió un período

de selección de 4 semanas (visita 1), un período de tratamiento de 52 semanas (visitas 2 a 15) y una evaluación final (visita 15), así como un período de seguimiento de 225 días luego de la última dosis de FZ, para la evaluación de anticuerpos contra el fármaco (ADA, por su sigla en inglés). Los participantes fueron asignados al azar a recibir FZ por vía subcutánea en forma mensual o trimestral, de acuerdo con esquemas específicos, para MC o ME. El esquema mensual de FZ 675 mg para la MC comprendió 3 inyecciones de 225 mg por 1.5 ml, mientras que para la ME comprendió una inyección de 225 mg por 1.5 ml al inicio, seguida de 225 mg por mes a partir de entonces. El esquema trimestral de FZ 675 mg comprendió 3 inyecciones de 225 mg por 1.5 ml cada 3 meses, tanto para los grupos de MC como de ME.

El objetivo fue evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo del FZ para el tratamiento preventivo de la MC y la ME. Los autores registraron los eventos adversos, y realizaron análisis de laboratorio, electrocardiograma, examen físico, signos vitales, peso y *Electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale*. Los criterios de eficacia incluyeron los días promedio mensuales de migraña y cefalea, de gravedad al menos moderada. Otros criterios de eficacia incluyeron los días promedio mensuales de cefalea de cualquier gravedad, el promedio de días mensuales de empleo de cualquier medicación para la cefalea aguda, el número de pacientes que discontinuaron las medicaciones preventivas de migraña concomitantes, el promedio mensual de días con náuseas o vómitos y el promedio mensual de días con fotofobia y fonofobia. La discapacidad fue evaluada mediante el *6-Item Headache Impact Test* (HIT-6) en pacientes con MC y la *Migraine Disability Assessment* (MIDAS) en pacientes con ME. Ambas son herramientas validadas en las que los puntajes más elevados indican un impacto más grave.

Resultados

Fueron incluidos nuevos pacientes provenientes de 11 instituciones de Japón para la evaluación de eficacia, mientras que los pacientes que continuaron los 2 estudios previos provenían de instituciones de Japón y Corea. El estudio fue realizado entre diciembre de 2017 y junio de 2020. Un total de 6 pacientes discontinuó el tratamiento. En los 2 grupos combinados de FZ, la proporción de mujeres fue del 84%, con una edad

Tabla 1. Resumen de eventos adversos.

Características, n (%)	Fremanezumab		
	Mensual (n = 25)	Trimestral (n = 25)	Total (n = 50)
Pacientes con al menos un TEAE	23 (92.0)	22 (88.0)	45 (90.0)
Pacientes con al menos un TEAE relacionado con el esquema del estudio	11 (44.0)	6 (24.0)	17 (34.0)
Pacientes con al menos un TEAE grave	0	2 (8.0)	2 (4.0)
Pacientes con cualquier TEAE que conduce a discontinuación del estudio	0	2 (8.0)	2 (4.0)
Muerte	0	0	0
Pacientes con TEAE informados en ≥ 5% en pacientes en cualquier grupo			
Reacciones en el sitio de inyección			
Eritema	7 (28.0)	5 (20.0)	12 (24.0)
Induración	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (10.0)
Dolor	1 (4.0)	3 (12.0)	4 (8.0)
Prurito	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
Infecciones e infestaciones			
Gastroenteritis	3 (12.0)	1 (4.0)	4 (8.0)
Influenza	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
Nasofaringitis	18 (72.0)	14 (56.0)	32 (64.0)
Herpes oral	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
Dolor lumbar	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
Dismenorrea	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (6.0)
Tos	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)

Puntos clave: este estudio abierto aleatorizado a largo plazo en pacientes japoneses con migraña crónica o episódica mostró que fremanezumab no se asoció con eventos adversos graves o fallecimientos durante el período de estudio de 12 meses.

Los eventos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento con fremanezumab fueron nasofaringitis y reacciones en el sitio de inyección; el desarrollo de anticuerpos contra el fármaco fue infrecuente.

TEAE, evento adverso relacionado con el tratamiento.

promedio de 46.3 ± 7.4 años. Los pacientes tratados con medicaciones preventivas para la migraña representaron el 46% y el promedio de años desde el inicio de la migraña fue de 20.2 ± 11.7 años. Ambos grupos de FZ combinados comprendían 34 pacientes con MC y 16 pacientes con ME. En ambos grupos de FZ, los días mensuales iniciales de migraña fueron 13.9 ± 5.5 días y de cefalea, 12.3 ± 6.2 días. El 98% de los pacientes se encontraba en tratamiento con medicaciones para cefalea aguda al inicio, y el 92%, con tratamientos específicos para episodios agudos de migraña (triptanos o derivados ergotamínicos).

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento se informaron en el 92% del grupo de FZ mensual y en el 88% del grupo de FZ trimestral. La nasofaringitis fue el efecto adverso asociado con la medicación más frecuente, el 72% en el grupo de FZ mensual y el 56% en el grupo de FZ trimestral. Se registraron eventos adversos graves solo en 2 pacientes con FZ trimestral

(desprendimiento de retina y hemorragia subaracnoidea). Sin embargo, ningún efecto adverso grave fue considerado relacionado con la medicación. Dos pacientes del grupo de FZ trimestral abandonaron el estudio debido a efectos adversos relacionados con el tratamiento, de los cuales uno se consideró vinculado con el fármaco (reacción en el sitio de inyección).

Con respecto a los efectos adversos cardiovasculares, un paciente en el grupo de FZ mensual presentó hemiparesia, mientras que en el grupo de FZ trimestral se informaron taquicardia, aumento de la presión arterial y hemorragia subaracnoidea. Las reacciones en el sitio de inyección comprendieron eritema (24%) e induración (10%), y fueron leves a moderadas. Las alteraciones en los signos vitales y en el electrocardiograma durante el seguimiento a largo plazo fueron leves y ocurrieron en un pequeño número de pacientes tratados con FZ. Ningún participante tuvo un puntaje positivo en la escala Columbia.

De los 587 pacientes incluidos en el análisis de inmunogenicidad, el 2.4% presentaban ADA negativos antes de la administración de FZ y positivos luego de su administración. No se encontró relación entre los ADA y la eficacia y seguridad. No se observaron efectos adversos considerados relacionados con los ADA, como anafilaxia o reacciones graves de hipersensibilidad.

Con respecto a la evaluación de eficacia, se observaron reducciones en los días mensuales promedio de migraña y de cefalea de al menos intensidad moderada, los días de cefalea de cualquier intensidad y el empleo de medicación para cefalea aguda. Hacia el primer mes, la modificación promedio de los días mensuales de migraña fue -4.1 con FZ mensual y -4.2 con FZ trimestral. La modificación promedio en los días mensuales de cefalea fue -3.6 con FZ mensual y -4.7 con FZ trimestral. Hacia los 12 meses, la modificación promedio en el promedio mensual de días con migraña fue -5.9 con FZ mensual y -1.6 con FZ trimestral. La modificación promedio de días de cefalea de intensidad al menos moderada fue -4.3 con FZ mensual y -2.1 con FZ trimestral. El FZ redujo los días mensuales promedio de migraña y cefalea de intensidad al menos moderada desde el primer mes desde la administración, lo que se mantuvo durante el período de tratamiento.

El porcentaje de pacientes con $\geq 50\%$ de reducción de los días mensuales de migraña fue del 28% con FZ mensual y del 24% con FZ trimestral a los 3 meses, y del 43.5% y del 22.7% a los 12 meses, respectivamente. El porcentaje de pacientes con reducción $\geq 50\%$ de los días mensuales de cefalea de intensidad al menos moderada fue del 28% con FZ mensual y del 24% con

FZ trimestral a los 3 meses, y del 34.8% y del 18.2% a los 12 meses, respectivamente.

En pacientes con MC el promedio de puntaje HIT-6 fue 63.6 ± 4.3 al inicio y 58.5 ± 4.1 al mes 12 en el grupo de FZ mensual, y 62.8 ± 5.3 y 58.6 ± 4.6 , respectivamente, en el grupo de FZ trimestral. En ambos grupos de FZ combinados, la modificación promedio entre el inicio y el mes 12 del puntaje HIT-6 mostró una reducción de -5.1 ± 4.8 . En forma similar, en los pacientes con ME, el puntaje promedio MIDAS al inicio y al mes 12 fue 20.5 ± 22.1 y 11.4 ± 25.4 , respectivamente, en el grupo de FZ mensual, y 12.6 ± 13.7 y 11.9 ± 21.6 , respectivamente, en el grupo de FZ trimestral. En ambos grupos de FZ, la modificación promedio entre el inicio y el mes 12 en el puntaje MIDAS mostró una reducción de -3.4 ± 15.2 .

Discusión

Los resultados del presente estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto en pacientes japoneses con MC o ME, respaldan la seguridad y eficacia a largo plazo del FZ informado en estudios internacionales previos, en pacientes japoneses y coreanos. Si bien los efectos adversos fueron frecuentes, pocos fueron graves o condujeron a discontinuación. Los días promedio de migraña y cefalea de intensidad al menos moderada disminuyeron luego de un mes en ambos grupos de FZ, y la reducción se mantuvo durante el tratamiento prolongado.

En conclusión, el FZ mensual o trimestral presenta seguridad, tolerabilidad y eficacia favorables a largo plazo en pacientes japoneses con MC o ME.

Título original: Long-Term Safety and Tolerability of Fremanezumab for Migraine Preventive Treatment in Japanese Outpatients: A Multicenter, Randomized, Open-Label Study

Autores: Sakai F, Suzuki N, Koga N y colaboradores

Institución: Saitama Neuropsychiatric Institute, Saitama; Shonan Keiiku Hospital, Kanagawa; Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd, Tokio, Japón



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