

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.

Beneficios de Fremanezumab para la Reducción de los Síntomas de la Migraña

Journal of Headache and Pain
22(156):1-8, Dic 2021

Migraña: La evidencia que faltaba



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.

Los ensayos clínicos nos permiten conocer la eficacia de un tratamiento o, dicho de otro modo, determinar si puede ser útil contra una enfermedad dadas las condiciones ideales. Para este tipo de estudios, a diferencia de lo que ocurre cotidianamente en nuestros consultorios, los pacientes son seleccionados de manera minuciosa y reciben un seguimiento tan estrecho que sería imposible de implementar en la práctica clínica habitual. Más aún, durante los ensayos clínicos se realizan enormes esfuerzos externos para que los participantes reciban el tratamiento en tiempo y forma, ajustando la prescripción a los estándares óptimos y maximizando la adhesión, algo difícil de lograr en el escenario real. Por ello, en los ensayos clínicos aleatorizados, gran parte de lo que se gana de rigor científico se pierde de “trasladabilidad” (en otras palabras, la capacidad de extrapolar los resultados del ensayo directamente a la práctica profesional del día a día).

Otro aspecto importante son los resultados de los ensayos clínicos que nos hablan sobre variables relacionadas con una enfermedad, que ayudan a cuantificar su gravedad a lo largo del tiempo, pero no suelen tener en cuenta el impacto asociado sobre los costos en salud que la enfermedad o su tratamiento pueden generar. En el caso de la migraña, para poder evaluar un tratamiento desde un punto de vista costo-beneficio es fundamental considerar no solamente el efecto clínico de un tratamiento, sino, además, la repercusión que este efecto puede tener sobre distintos indicadores socioeconómicos, como son los costos directos (utilización de recursos sanitarios) e indirectos (como la afectación del desempeño laboral) vinculados con la enfermedad. Por lo tanto, el complemento fundamental y necesario para todos los ensayos clínicos es el análisis de los efectos del tratamiento en el mundo real.

En contraste con lo que ocurre en los estudios controlados, la evidencia en el mundo real nos permite evaluar la efectividad de un tratamiento administrado en condiciones normales a pacientes comunes y, al mismo tiempo, estimar cómo ese tratamiento impacta sobre distintas medidas de salud individual y poblacional.

En el estudio, *Real-world impact of fremanezumab on migraine symptoms and resource utilization in the United States*, McAllister y colaboradores, de la Universidad de Yale, evaluaron retrospectivamente la evolución de los síntomas relacionados con la migraña y la utilización de recursos sanitarios, en una muestra de pacientes antes y después de iniciar el tratamiento con fremanezumab, un anticuerpo monoclonal contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene related peptide*). Los pacientes incluidos no fueron “ideales”, sino reales. Muchos (entre un tercio y un cuarto) presentaban comorbilidades, como otros tipos de dolor, enfermedades psiquiátricas, insomnio o afecciones cardiovasculares. Además, los prescriptores no fueron necesariamente médicos especializados en dolor de cabeza, como ocurre en la mayoría de los ensayos, sino que los datos se extrajeron de una base general de registros médicos estadounidense que incluyó mayoritariamente neurólogos, pero también especialistas en medicina familiar, medicina interna, medicina del dolor y otros.

Los resultados del estudio fueron bastante positivos: a pesar de las dificultades para rastrear algunos datos inherentes a este tipo de investigaciones, en el análisis pudo corroborarse que, en el mundo real, tal y como se observó en los ensayos clínicos previos, la mayoría de los pacientes que recibieron fremanezumab tuvieron mejorías significativas en cuanto a los síntomas y la frecuencia de los ataques de migraña. Por otra parte, el estudio demostró que las mejorías observadas estuvieron asociadas con menor tasa de visitas a urgencias y hospitalizaciones, que trajo aparejada una reducción importante de costos en salud.

En síntesis, el estudio de McAllister y col. aporta evidencia en el mundo real que avala la indicación de fremanezumab en pacientes con migraña, ya que mostró que, incluso en condiciones no controladas, este anticuerpo produce una disminución de la frecuencia e intensidad de los ataques de dolor de cabeza, que se traduce en una reducción significativa de la utilización de recursos sanitarios por parte de los pacientes.



Figura 1. Diferencias entre ensayos clínicos y evidencia de la vida real.

Fuente: Propia.

Beneficios de Fremanezumab para la Reducción de los Síntomas de la Migraña

Los datos obtenidos con información del mundo real sobre el uso de fremanezumab muestran una reducción significativa de la frecuencia y el dolor de la cefalea, además de disminución del uso de los recursos sanitarios de los pacientes con migraña.

Introducción

La migraña es una enfermedad neurológica compleja que afecta a más de mil millones de personas en todo el mundo. Los individuos con migraña experimentan episodios de cefalea que duran entre 4 y 72 horas y van acompañados de otros síntomas (náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia, visión borrosa y aura); estos suelen tener un gran efecto negativo en las actividades diarias y la calidad de vida, hasta el punto de que la migraña es la segunda causa de años vividos con discapacidad. Además, la utilización de recursos de salud es mayor en los pacientes con migraña, en comparación con la población general. Por lo tanto, la prevención de la migraña suele recomendarse en personas con crisis que ocurren más de 4 días al mes para mitigar los síntomas y la discapacidad asociada.

El fremanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa selectivamente en el péptido relacionado con la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene related peptide*). Este fármaco ha demostrado su eficacia, seguridad y tolerabilidad en adultos con migraña episódica (ME; dolor de cabeza que ocurre < 15 días al mes) o migraña crónica (MC; ≥ 15 días de dolor de cabeza al mes, con crisis que cumplen los criterios de migraña ≥ 8 días al mes durante 3 meses). Los datos de eficacia en el mundo real del fremanezumab son fundamentales, ya que demuestran los efectos de una terapia cuando se utiliza en condiciones menos estructuradas, en comparación con los ensayos clínicos, incluida una población de pacientes más amplia; sin embargo, aún son limitados debido a que fue aprobada recientemente como terapia para la prevención de la migraña en adultos.

Este estudio de cohorte retrospectivo y observacional evaluó los síntomas de migraña y el uso del sistema de salud, que fueron informados por los pacientes antes y después del inicio del tratamiento con fremanezumab.

Métodos

La información fue recopilada entre 2018 y 2020 de una base de datos integrada de servicios de salud con más de 20 millones de registros médicos. Los participantes fueron incluidos si se les había administrado fremanezumab, con antecedentes de inscripción o tratamiento durante ≥ 6 meses antes (preíndice) de iniciar el tratamiento con fremanezumab (fecha índice) y ≥ 1 mes

después de la fecha índice (posíndice). Se excluyeron del estudio personas gestantes y pacientes que utilizaban concomitantemente otros inhibidores del CGRP. La duración media del seguimiento tras el inicio de fremanezumab fue de 12.8 meses.

Se seleccionaron datos demográficos de los pacientes, como la edad, el sexo, el diagnóstico de migraña, las comorbilidades relacionadas y la especialidad del médico que lo indicó. También se extrajeron datos sobre la frecuencia de las cefaleas, la intensidad del dolor, la mejora de los síntomas de la migraña comunicada por el paciente, los síntomas acompañantes, la utilización de los servicios de salud (incluidas las hospitalizaciones, las urgencias y las visitas ambulatorias) y la carga de costos asociada de cada una.

Resultados

De los 330 pacientes con pedidos de fremanezumab en la base de datos, fueron excluidos 127 porque no recibieron la medicación, 26 por falta de inscripción o antecedentes de tratamiento ≥ 1 mes después de la fecha índice, y 5 por diagnóstico de embarazo en cualquier momento del estudio. Finalmente, 172 pacientes cumplieron todos los criterios de inclusión, con una media de edad (desviación estándar [DE]) de 46 (12.7) años; el 84% eran mujeres y el 16% eran hombres.

El fremanezumab fue indicado por neurólogos en el 92% de los casos, mientras que el resto de las prescripciones fueron realizadas por profesionales de medicina familiar (5%), medicina interna (2%), medicina del dolor (< 1%) y otros (1%).

Las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con migrañas comprendieron dolor (37%), enfermedades psiquiátricas (31%), trastornos del sueño (24%) y enfermedades cardiovasculares (22%).

La investigación incluyó datos sobre la frecuencia de las cefaleas antes y después de la fecha índice para 76 pacientes; sin embargo, 22 de estos sujetos se excluyeron del análisis porque su “mejora” autodeclarada no era coherente con los informes sobre la frecuencia de las cefaleas (n = 15) o su “no mejora” autodeclarada no era coherente con los informes sobre la frecuencia de las cefaleas (n = 7). Los 54 pacientes elegibles para el análisis de la frecuencia de las cefaleas experimentaron una disminución significativa del número medio de días de cefalea al mes, de 22.24 (DE 9.29) preíndice

a 8.24 (DE 7.42) posíndice ($p < 0.0001$); esto representa una reducción media de 14 días (63%). En general, se obtuvieron datos sobre la mejora de la frecuencia o los síntomas de las cefaleas en 129 pacientes, de los cuales el 84% informó de una mejora en la frecuencia o los síntomas después del tratamiento con fremanezumab, y el 16% no comunicó ninguna mejora después del tratamiento.

Setenta y cuatro participantes informaron la intensidad del dolor de la migraña antes y después del tratamiento. Este parámetro disminuyó significativamente, en un 18%, tras el inicio de fremanezumab, pasando de una puntuación media de 5.47 (DE 3.19) preíndice a 4.51 (DE 3.34) posíndice ($p = 0.014$).

El porcentaje de pacientes con necesidad de hospitalización (12% frente al 10%), consulta en urgencias (50% frente al 50%) y alguna visita ambulatoria (94% frente al 94%) se mantuvo estable entre los períodos preíndice y posíndice. La media de hospitalizaciones por mes disminuyó de 0.21 (DE 0.79) preíndice a 0.16 (DE 0.60) posíndice; sin embargo, esta disminución no fue estadísticamente significativa ($p = 0.095$).

En cuanto a los controles ambulatorios al mes, disminuyeron significativamente de 1.04 (DE 1.19) preíndice a 0.81 (DE 0.87) posíndice ($p < 0.001$). Al evaluar los costos tanto de la hospitalización como de la atención ambulatoria, si bien disminuyeron, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Discusión

Este estudio de cohortes retrospectivo y observacional reveló los beneficios en el mundo real del fremanezumab como tratamiento preventivo de la migraña en adultos. Los resultados demostraron que este tratamiento se asocia con mejoras en la frecuencia de las cefaleas notificadas por los pacientes, en el dolor y en la reducción tanto del uso de los recursos de salud como de los costos. En general, el 84% de los pacientes informó una disminución de la frecuencia de las cefaleas o de los síntomas tras el inicio del tratamiento. En cuanto a la frecuencia de las cefaleas, el tratamiento con fremanezumab dio lugar a una disminución significativa de 14 días (-63%) en el número medio de días de cefalea al mes notificado por los pacientes. Cabe destacar que, a pesar de la menor duración del seguimiento, la reducción de la frecuencia de las cefaleas observada en este estudio fue mayor que la puesta de manifiesto en los ensayos clínicos. Además, se observó una disminución significativa del promedio de dolor comunicado por los pacientes. En conjunto, estos resultados demuestran el potencial del fremanezumab para mitigar la importante discapacidad asociada con la migraña, que es la principal causa de años vividos con discapacidad entre las personas de 15 a 49 años. El tratamiento con fremanezumab también se vinculó con una disminución significativa del uso del siste-

Tabla 1. Mejoras informadas por los pacientes, frecuencia de la cefalea e intensidad del dolor provocado por la migraña.

Parámetro	Valor de p	
Mejoría, n (%)^a	(n = 129)	
Sí	108 (84)	
No	21 (16)	
Frecuencia de la cefalea (global)	(n = 54)	
Preíndice, media (DE)	22.24 (9.29)	
Posíndice, media (DE)	8.24 (7.42)	
Diferencia en días, media ^b	14	> 0.001
Diferencia %, media	63%	
IDM	(n = 74)	
Preíndice, media (DE)	5.47 (3.19)	
Posíndice, media (DE)	4.51 (3.34)	
Diferencia en días, media ^b	0.96	0.014
Diferencia %, media	18%	

^aNo reportado, n = 43

^bPruebas no paramétricas de rangos con signo de Wilcoxon, con un nivel de significación establecido en $p < 0.05$, se utilizaron para comparar las medias de las cefaleas informadas por la frecuencia en el paciente, e IDM antes y después del inicio de fremanezumab.

DE, desviación estándar; IDM, intensidad del dolor provocado por la migraña.

ma de salud. En comparación con el pretratamiento, se observaron reducciones estadísticamente significativas en la media de visitas a urgencias (25%) y a consultas externas (22%). Aunque la media de hospitalizaciones y el costo medio mensual de estas también disminuyeron, los resultados no alcanzaron significación estadística.

En este estudio, el uso de una gran base de datos permitió el análisis de información del mundo real para demostrar los beneficios del fremanezumab en un marco temporal más largo y reciente. Además, al tratarse de una fuente independiente, proporciona imparcialidad en la presentación de los datos y reduce la probabilidad de sesgo de selección.

Conclusiones

El tratamiento con fremanezumab se asoció con reducciones significativas de la frecuencia de las cefaleas y del dolor, lo que puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con migraña. Además, la disminución del uso de recursos sanitarios se tradujo en una reducción de los costos de hospitalización y de urgencias. El tratamiento con fremanezumab también se relacionó con una mejora de los síntomas vinculados con la migraña, según los pacientes, que pueden ser incluso más generalizados y agobiantes que los propios dolores de cabeza.

Los datos de este estudio pueden ayudar a la toma de decisiones clínicas para los pacientes con migraña y al desarrollo de políticas de cobertura y gestión de salud.

Título: Real-world Impact of Fremanezumab on Migraine Symptoms and Resource Utilization in the United States

Autores: McAllister P, Lamerato L, Mauskop A y colaboradores

Institución: Henry Ford Health System, Detroit; New York Headache Center, Nueva York; Yale University, New Haven, EE.UU.



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.