

Eficacia en vida real de fremanezumab en pacientes naïve y en pacientes retratados

FRESQUET MOLINA R^{1,2}, VINUESA HERNANDO JM^{2,3}, LUCÍA SOPENA CARRERA L^{2,3}, GRACIA PIQUER R^{2,3}, MERCHÁN FLORES A^{2,3}, SALVADOR GÓMEZ T^{2,3}

1. Unidad de Farmacia de Atención Primaria Terres de l'Ebre. Tortosa, España

2. Instituto Aragonés de Investigación Sanitaria. Zaragoza, España

3. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España

Fecha de recepción: 04/12/2023 - Fecha de aceptación: 14/03/2024

FIRST ONLINE

RESUMEN

Antecedentes: La eficacia y la seguridad de fremanezumab para la prevención de la migraña han quedado demostradas en ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. El objetivo de este estudio es estudiar la efectividad del tratamiento con fremanezumab en la práctica clínica. **Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico en adultos con migraña crónica tratados con fremanezumab. El periodo de estudio fue del 1 de julio de 2020 al 30 de julio de 2022. Los criterios de inclusión fueron: paciente ≥ 18 años con diagnóstico de migraña, el paciente debía haber recibido 3 tratamientos profilácticos previos a dosis suficientes durante al menos 3 meses, y estos 3 tratamientos haber fracasado, siendo uno de ellos toxina botulínica. **Resultados:** Se recogieron datos de 79

pacientes. Las reducciones medias (porcentuales) respecto al valor basal de los días de migraña al mes (DMM) en los meses 3, 6, 9 y 12 fueron -8,2 (57%), -9,2 (63%), -9,8 (68%), -9,8 (68%) en el grupo naïve. Todos los pacientes que interrumpieron el tratamiento sufrieron una recaída. La DMM media fue de 13,5 después de 3 meses sin fremanezumab y se redujo a 4,8MMD después de 3 meses tras la reintroducción del fármaco. **Conclusiones:** Este estudio en vida real demostró la efectividad del tratamiento con fremanezumab hasta 12 meses, se observaron reducciones en la frecuencia de las cefaleas y en el consumo de analgésicos y triptanes tras el inicio de fremanezumab en pacientes con migraña en un entorno del mundo real en España.

Palabras clave: **Migraña, cefalea, fremanezumab, CGRP, anticuerpo monoclonal.**

Real-life efficacy of fremanezumab in naïve and retreated patients

ABSTRACT

Background: The efficacy and safety of fremanezumab for migraine prevention have been demonstrated in randomized, double-blind, placebo-controlled trials. The aim of this study is to study the effectiveness of fremanezumab treatment in clinical practice. **Methods:** This was a single-center, observational, retrospective study in adults with chronic migraine treated with Fremanezumab. The study period was July 1, 2020, to July 30, 2022. Inclusion criteria were: patient ≥ 18 years with a diagnosis of migraine. The patient must have received 3 previous prophylactic treatments at sufficient doses for at least 3 months, and these 3 treatments had failed, one of them being botulinum toxin. **Results:** Data were collected from 79 patients. Mean

(percent) reductions from baseline in monthly migraine day (MMD) at month 3, 6, 9, 12 were -8,2 (57%), -9,2 (63%), -9,8 (68%), -9,8 (68%) in naïve group. All patients who discontinued treatment developed migraines more frequently. The mean MMD was 13.5 after 3 months without fremanezumab and was reduced to 4.8MMD after 3 months with drug reintroduction. **Conclusions:** This real-world study demonstrated effectiveness of fremanezumab treatment for up to 12 months, reductions in headache frequency, analgesic and triptans consumption were observed after fremanezumab initiation in patients with migraine in a Spain real-world setting.

Keywords: **Migraine, cephalgia, fremanezumab, CGRP, monoclonal antibody.**

INTRODUCCIÓN

Los objetivos del tratamiento profiláctico de la migraña están encaminados a reducir la frecuencia, gravedad y duración de los ataques, mejorando la calidad de vida de los pacientes^{1,2}. Las guías actuales recomiendan como profilaxis en primera línea: betabloqueantes (propranolol, metoprolol), neuromoduladores (topiramato o ácido valproico), calcioantagonistas (flunarizina) y antidepresivos (amitriptilina)^{3,4}. La selección de la opción idónea se realizará en función de las características del paciente, sus preferencias, comorbilidades, riesgo de efectos adversos e impacto de la cefalea en su calidad de vida. Se recomienda su uso durante 8 semanas para evaluar la respuesta, y una vez que disminuyan la frecuencia, intensidad y duración de los episodios, mantener durante 6 a 12 meses. Las guías generales para la profilaxis de la migraña sugieren suspender la medicación después de 6 a 12 meses y reevaluar entonces la indicación del tratamiento^{5,6}.

Entre los pacientes con diagnóstico de migraña crónica (MC), se estima que un 34,6% no responden al menos a 3 tratamientos farmacológicos preventivos⁷⁻⁹.

A este arsenal terapéutico, a menudo poco eficaz, se ha unido recientemente los anticuerpos monoclonales (mAbs); son fármacos frente al CGRP o su ligando. En España se encuentran comercializados erenumab, fremanezumab, eptinezumab y galcanezumab.

Fremanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG2) que se une al péptido relacionado con el gen de la calcitonina y bloquea su unión al receptor, por tanto, inhibe su función. 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 durante la migraña y se normalizan con el alivio de la cefalea¹⁰. La inhibición de los efectos del CGRP podría teóricamente atenuar la vasodilatación compensatoria en situaciones de isquemia¹¹. La dosis recomendada es de 225 mg inyectada (vía subcutánea) una vez al mes (pauta mensual) o 675 mg cada tres meses (pauta trimestral). Fremanezumab ha sido evaluado en un ensayo fase III para migraña episódica (ME) (Estudio 30050)¹² y un ensayo fase III para MC (Estudio 30049)¹³, demostrando eficacia en reducir la frecuencia de la migraña. 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.

El objetivo de este estudio es estudiar la eficacia del tratamiento con fremanezumab en la práctica clínica.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico. Los datos fueron recogidos de la historia clínica electrónica de los pacientes que recogían su medicación en el Servicio Farmacia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, desde julio de 2020 hasta julio de 2022. Los criterios de inclusión fueron: paciente ≥ 18 años con diagnóstico de ME con 8 o más crisis de migraña o diagnóstico de MC. El paciente había recibido 3 tratamientos profilácticos previos a dosis suficientes durante al menos 3 meses, y éstos habían fracasado.

Los datos clínicos se recogieron en el estado basal de

cada paciente y cada 3 meses hasta el mes 12. Se recogieron las siguientes variables: días de migraña al mes (DMM). El impacto en la vida diaria de los pacientes y la discapacidad relacionada con el dolor de cabeza se evaluó mediante medidas validadas: la prueba de impacto del dolor de cabeza de 6 elementos (HIT-6: Headache Impact Test) y la evaluación de la discapacidad por migraña (MIDAS: Migraine Disability Assessment Scale), respectivamente. Las puntuaciones totales del HIT-6 oscilan entre 36 y 78, con 4 categorías de gravedad del impacto: poco o ningún impacto (≤ 49), algún impacto (50-55), impacto sustancial (56-59) e impacto grave (60-78)¹⁴. Las puntuaciones totales del MIDAS indican la gravedad de la discapacidad: poca o ninguna discapacidad (0-5), discapacidad leve (6-10), discapacidad moderada (11-20) y discapacidad grave (≥ 21)¹⁵. También se evaluó la Escala de Insomnio de Atenas (AIS), un instrumento psicométrico de autoevaluación diseñado para cuantificar la dificultad para dormir¹⁶. La puntuación oscila entre 0 y 24, siendo 24 el insomnio más intenso y 0 nada de insomnio. El dolor se evaluó con la escala EVA de intensidad de dolor siendo 10 el dolor más extremo e incoercible y 0 ausencia de dolor.

Debido a que la duración del tratamiento era variable entre los pacientes, se hicieron cortes a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento. También se recogieron datos de pacientes tras 3 meses sin fremanezumab y pacientes re-tratados con tres dosis.

La efectividad del tratamiento con fremanezumab 225mg/28días se midió según The american headache society position statement on integratin new migraine treatment into clinical practice, publicado en 2018 por la Sociedad Americana de Cefalea. Los criterios de efectividad fueron: reducción $>50\%$ de los ataques mensuales de migraña en ME y en MC, reducción de 5 puntos en la escala HIT-6 respecto a la puntuación basal, reducción de 5 puntos en la escala MIDAS cuando la puntuación basal es de 11- 20, o reducción $<30\%$ cuando la puntuación basal es >20 ¹.

El análisis estadístico de la normalidad se llevó a cabo con el test de Shapiro Wilk-W y la correlación de las variables de estudio se realizó con el test no paramétrico de Spearman con el programa Rstudio R4.2.2.

Los perfiles de seguridad y efectos secundarios se evaluaron de acuerdo con los efectos adversos (EAs) reportados por los pacientes. Así como pruebas de laboratorio seriadas que incluían bioquímica, hematología y coagulación. También se evaluaron las reacciones locales en el lugar de inyección.

RESULTADOS

Se recogieron datos de un total de 79 pacientes todos ellos con una pauta de fremanezumab 225mg/28 días. Las características basales y demográficas se presentan en la tabla 1. La media de edad y la desviación estándar fue de 48 ± 12 años; 98,7% mujeres. El número medio de días de migraña al mes fue de $14 \pm 6,2$ días previo al inicio del tratamiento. El 72,2 % de los pacientes habían fracasado a dos o tres tratamientos profilácticos, 21,5% a cuatro y 6,3% a cinco o más tratamientos profilácticos y además la toxina botulínica.

De los 79 pacientes: 36 pacientes (45,6%) estuvieron en tratamiento 6 meses, 21 (26,6%) estuvieron 9 meses y 11 (13,9%) estuvieron 12 meses en tratamiento (Figura

1). 19 pacientes finalizaron el tratamiento a los 6 meses, 16 pacientes a los 9 meses y 7 pacientes finalizaron a los 12 meses el tratamiento sin interrupción y no fueron candidatos a retratamiento por criterios de financiación. 28 pacientes tuvieron un retratamiento con tras 3 meses sin tratamiento, y 4 pacientes fueron retratados tras 6 meses sin Fremanezumab. A los 3 meses de tratamiento 9 pacientes finalizaron el tratamiento de manera definitiva por falta de efectividad, representando un 11,4% de los pacientes.

A los 3 meses de tratamiento 63 pacientes (79%) alcanzan el objetivo de efectividad de una reducción de los DMM >50%. A los 6 meses de tratamiento lo alcanzaron 7 pacientes y los 9 restantes que no alcanzaron el objetivo de reducción de DMM se les retiró la medicación por falta de efectividad entre el mes 3 y 6 de tratamiento. Al mes 6 de tratamiento el 88% de los pacientes alcanzaron el objetivo principal de efectividad. En el mes 12 se alcanzó una reducción de los DMM del 68.1% (-9.8 DMM). En la tabla 2 se recoge la correlación entre las variables: DMM, intensidad de dolor, nº AINE/mes y nº triptanes/mes.

La intensidad del dolor disminuyó a los 3 meses un 22,0 % de 8,2 puntos a 6,4 puntos en la escala EVA y se mantuvo en el tiempo siendo a los 6, 9 y 12 meses una puntuación media de 6,6, 6,7 y 7,5 puntos respectivamente en la escala EVA. El consumo de fármacos específico para el ataque agudo de migraña como son los triptanes disminuyó un 65,22% pasando de una media de 6,9 comprimidos mensuales a 2,4 comprimidos a los 3 meses de tratamiento y 3,3, 2,1 y 2,6 comprimidos a los 6, 9 y 12 meses de tratamiento ininterrumpido. El consumo medio de AINE y paracetamol en estado basal fue de 14,3 comprimidos mensual, y a los 3,6, 9 y 12 meses fue de 8,7, 5,1, 4,9 y 4,2 comprimidos respectivamente, llegando a una disminución del 70,6%. La correlación fue fuerte entre los DMM y el consumo de analgésicos con una r:0.96, así como entre DMM y consumo de triptanes r: 0.97 más ampliamente explicado en la tabla 3.

28 pacientes (35,4%) fueron retratados tres o más meses tras la interrupción del tratamiento. La media de meses sin tratamiento fue de 4±1,3 meses. Todos los pacientes habían alcanzado el mes seis de tratamiento, en la tabla 4 se recogen los datos de las variables estudiadas a los 0 meses, 6 meses, 3 meses sin tratamiento y retratamiento. La media de meses en retratamiento es de 5,7±2,9 meses. Todos los pacientes evaluados sufrieron un empeoramiento clínico ante la retirada del fármaco, volviendo al estado basal. A los 3 meses sin tratamiento

las escalas HIT y MIDAS aumentaron 10,8 y 3,4 puntos respectivamente. Los DMM y DCM 8,3 y 11,5 días/mes respectivamente. Simultáneamente aumentó el consumo de triptanes y analgésicos en 2,4 y 5 comprimidos al mes más que con el tratamiento profiláctico. El fármaco volvió a ser efectivo en el 100% de los pacientes para el tratamiento de la migraña, volviendo a presentar cifras muy similares a las cifras obtenidas en mes 6 de tratamiento. La AIS siguió una evolución similar al resto de variables estudiadas y en consonancia los datos de los pacientes en tratamiento continuado.

En cuanto a seguridad se reportaron los siguientes EAs: 10 pacientes (12,7%) presentaron estreñimiento, 7 pacientes (8,9%) presentaron dolor en el lugar de la inyección, 1 paciente (1,2%) presentó quejas de memoria, 1 paciente (1,2%) mareo y náuseas, 1 paciente (1,2%) síndrome pseudogripal los días posteriores a la inyección.

Tabla 1: Características basales y demográficas de los pacientes del estudio

| Características | |
|---|-------------|
| Edad-años | 48 años ±12 |
| Sexo femenino -nº (%) | 78 (98,7%) |
| Tipo de migraña: | |
| Migraña crónica | 70 (88,6%) |
| Migraña episódica de alta frecuencia | 9 (11,3%) |
| Antecedentes | |
| Tratamiento previo con Onabotulinumtoxin A | 78 (98,7%) |
| Nº de tratamientos profilácticos recibidos además de Onabotulinumtoxin A: | |
| 2 tratamientos profilácticos | 19 (24,1%) |
| 3 tratamientos profilácticos | 38 (48,1%) |
| 4 tratamientos profilácticos | 17 (21,5%) |
| ≥5 tratamientos profilácticos | 5 (6,3%) |
| Características basales inicio fremanezumab | |
| HIT | 67,2 ±8,9 |
| MIDAS | 64,4 ±43,6 |
| DMM | 14,4±6,2 |
| AIS | 12,8 ±16,2 |
| Intensidad de dolor | 8,2±1,3 |
| Nº AINE/Paracetamol al mes | 14,3±17,6 |
| Nºtriptanes al mes | 6,9±8,6 |

HIT: Headache Impact Test; MIDAS: Migraine Disability Assessment Scale; DMM: días de migraña al mes; AIS: Escala de Insomnio de Atenas. El número de comprimidos/cápsula de AINES, paracetamol y triptanes consumidos por el paciente al mes, la fuente de los datos es la experiencia del propio paciente.

Tabla 2: Variables estudiadas en estados basal y a los 3,6,9,12 meses de tratamiento con fremanezumab

| VARIABLE | Estado basal N=79 | 3 meses tratamiento N=79 | 6 meses tratamiento N=70 | 9 meses tratamiento N=32 | 12 meses tratamiento N=11 |
|----------------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| HIT | 67,2 ±8,9 | 57,6±8,7 | 55,7±9,3 | 58,6±7,1 | 61,4±5,7 |
| MIDAS | 64,4 ±43,6 | 22,5±23,3 | 19,1±28,4 | 21,5±34,0 | 16,5±5,6 |
| DMM | 14,4±6,2 | 6,2±4,7 | 5,2±3,8 | 4,6±1,7 | 4,6±1,6 |
| AIS | 12,8 ±16,2 | 8,0±4,6 | 8,7±6,9 | 8,1±4,0 | 8,7±4,2 |
| Intensidad de dolor | 8,2±1,3 | 6,4±2,2 | 6,6±2,0 | 6,7±3,9 | 7,5±1,1 |
| Nº AINE/Paracetamol al mes | 14,3±17,6 | 8,7±21,4 | 5,1±11,4 | 4,9±5,1 | 4,2±4,3 |
| Nºtriptanes al mes | 6,9±8,6 | 2,4±3,0 | 3,3±6,7 | 2,1±2,0 | 2,6±2,1 |

Nota: HIT: Headache Impact Test; MIDAS: Migraine Disability Assessment Scale; DMM: días de migraña al mes; AIS: Escala de Insomnio de Atenas. El número de comprimidos/cápsula de AINES, paracetamol y triptanes consumido por el paciente al mes, la fuente de los datos es la experiencia del propio paciente.

Figura 1: Diagrama de flujo de los pacientes

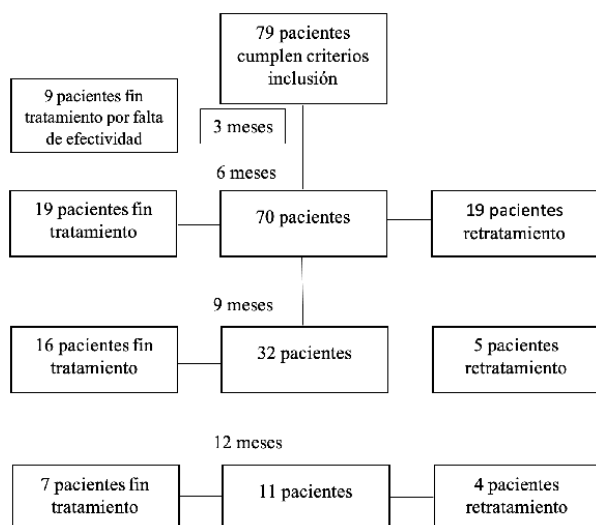


Tabla 3: Correlaciones con intervalo de confianza

| Variable | 1 | 2 | 3 |
|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1. DMM | | | |
| 2. AINE/Paracetamol al mes | .96 [.51, 1.00] | | |
| 3. Intensidad de dolor | .76 [-.37, .98] | .59 [-.60, .97] | |
| 4. N°triptanes al mes | .97 [.56, 1.00] | .87 [-.06, .99] | .81 [-.26, .99] |

Nota: Los valores entre corchetes indican el intervalo de confianza al 95% para cada correlación; DMM: días de migraña al mes. El número de comprimidos/cápsula de AINES, paracetamol y triptanes consumido por el paciente al mes, la fuente de los datos es la experiencia del propio paciente.

Todos ellos EAs leves y no hubo que suspender ningún tratamiento por EAs. El único efecto adverso notificado en la ficha técnica del medicamento es reacción en el lugar de inyección. Los EAs no se notificaron mediante tarjeta amarilla.

DISCUSIÓN

Los resultados muestran que el tratamiento con fremanezumab es efectivo en el 88,6% de los pacientes a los 6 meses y está asociado a una disminución de los DMM en un 57%, -8,2 días/mes, a los tres meses. Y una reducción de DMM de 68,1%, -9,8 días/mes, a los 12 meses. La reducción de los días de migraña en el ensayo clínico que le dio la aprobación este fármaco Halo-cm¹⁶ fue de 4,6 días ($\pm 0,3$), por tanto, en nuestro estudio en vida real se reportó una reducción de los DMM dos veces mayor que en el ensayo clínico. En una ampliación a 12 meses del estudio Halo-cm y Halo-em¹² se observó a los 12 meses una disminución de 8 DMM en MC y 5,1 DMM en ME, en nuestro estudio no se analizaron las poblaciones de MC y ME por separado; pero en conjunto demostraron una reducción un 18,8% más en los DMM. que en el ensayo Halo-cm y una superioridad en reducción de los DMM del

Tabla 4: Evolución de las variables en pacientes retratados

| Variable | Estado basal N=79 | 6 meses tratamiento N=70 | 3 meses sin tratamiento N=28 | 3 meses retratamiento N=28 |
|----------------------------|-------------------|--------------------------|------------------------------|----------------------------|
| HIT | 67,2 \pm 8,9 | 55,7 \pm 9,3 | 66,5 \pm 6,0 | 54,0 \pm 12,1 |
| MIDAS | 64,4 \pm 43,6 | 19,1 \pm 28,4 | 53,8 \pm 52,0 | 31,3 \pm 38,8 |
| DMM | 14,4 \pm 6,2 | 5,2 \pm 3,8 | 13,5 \pm 7,0 | 4,8 \pm 2,49 |
| AIS | 12,8 \pm 16,2 | 8,7 \pm 6,9 | 11 \pm 5,6 | 8,2 \pm 4,8 |
| Intensidad de dolor | 8,2 \pm 1,3 | 6,6 \pm 2,0 | 7,7 \pm 1,9 | 6,8 \pm 1,8 |
| N° AINE/Paracetamol al mes | 14,3 \pm 17,6 | 5,1 \pm 11,4 | 10,1 \pm 5,2 | 5,4 \pm 5,9 |
| N° triptanes al mes | 6,9 \pm 8,6 | 3,3 \pm 6,7 | 5,7 \pm 4,0 | 3,6 \pm 4,4 |

Nota: HIT: Headache Impact Test; MIDAS: Migraine Disability Assessment Scale; DMM: días de migraña al mes; AIS: Escala de Insomnio de Atenas. El número de comprimidos/cápsula de AINES, paracetamol y triptanes consumido por el paciente al mes, la fuente de los datos es la experiencia del propio paciente.

47.2 % frente al ensayo Halo-em¹². En el estudio FOCUS, los pacientes que recibieron fremanezumab presentaron reducciones de la DMM con una reducción $\geq 50\%$ de los DMM (-3.6 [-4.3 a -2.9])¹⁷.

Los pacientes disminuyeron el consumo de triptanes y AINES (incluyendo paracetamol). Esta reducción del consumo de analgésicos y antimigrañosos está directamente relacionada con la disminución del DMM que experimentan los pacientes y, por tanto, con la efectividad del fármaco. Tras el análisis estadístico se evidenció una correlación fuerte entre los DMM y la necesidad de analgesia, de manera que el tratamiento con fremanezumab redujo el consumo de analgesia. Evitando así la cefalea por abuso de medicación y otras reacciones adversas asociadas al consumo crónico de estos fármacos como puede ser úlcera gástrica por AINES. Por otro lado, se ha evidenciado en este estudio que el consumo de analgésicos y fármacos antimigrañosos también podría ser una buena herramienta para medir la efectividad de un fármaco profiláctico para la migraña.

En cuanto a la seguridad todos los EAs reportados por los pacientes fueron leves y destacamos el estreñimiento leve y dolor en el lugar de la inyección. El estreñimiento podría ser un efecto de grupo ya que también se han descrito casos de estreñimiento con erenumab, otro fármaco de la nueva familia de medicamentos antimigrañosos dirigidos frente al CGRP. No se mencionó el estreñimiento en tres ensayos de fase 3^{13,18,19}, mientras que un estudio de fase 3 informó de estreñimiento en el 3 % de los sujetos que recibieron fremanezumab (675 mg) una vez cada 3 meses, pero no en los que recibieron fremanezumab (225 mg) mensualmente. Gracias a los estudios en vida real se ha visto que este efecto adverso es más habitual de lo descrito en los ensayos clínicos, el CGRP ejerce una acción tanto estimulante de la motilidad como prosecretora en el

intestino, el estreñimiento provocado por el antagonismo/neutralización del CGRP puede explicarse como resultado de la interferencia con la actividad motora peristáltica²⁰.

Los pacientes a los que se les suspendió el tratamiento a los 6, 9, 12 meses siendo este efectivo reflejaron un empeoramiento clínico y de las escalas HIT, MIDAS, intensidad de dolor, DMM a los 3 meses de suspender el tratamiento. En este escenario se demuestra que el retratamiento de paciente con fremanezumab es efectivo ya que el 100% de los pacientes retratados disminuyeron al 50% DMM al mes de retomar el tratamiento y manteniéndose esta efectividad en el tiempo.

Sólo se dispone de datos sobre cefaleas tras la suspensión del tratamiento con un mAb frente CGRP en dos pequeñas cohortes italianas, ninguna de ellas con fremanezumab. En el estudio de De Matteis et al., n=10 pacientes reiniciaron el tratamiento con erenumab después de sólo un mes de pausa en el tratamiento y mostraron una mejoría significativa de la DMM en el primer mes tras el reinicio²¹. En el estudio de Iannone et al, n=32 pacientes informaron de una mejora significativa de DMM y las puntuaciones HIT-6 en el primer mes de tratamiento con erenumab o galcanezumab en comparación con el tercer mes de la interrupción del tratamiento²². Nuestros resultados confirman estos hallazgos preliminares y los amplían a un periodo de tiempo más prolongado y a otro fármaco de la misma familia no estudiado. Nuestros hallazgos son tranquilizadores para los pacientes a los que se aconseja interrumpir el tratamiento con CGRP o que por las condiciones de financiación deben interrumpir el tratamiento. A pesar de que hacen falta más estudios, ya se ha demostrado que los mAb pueden producir inmunogenicidad y esta se ve favorecida en las discontinuaciones de tratamiento forzando al sistema inmune a producir anticuerpos anti-fármaco.

En cuanto al resto de escalas evaluadas también disminuyeron una vez se reintrodujo el tratamiento y se mantuvieron igual de eficaz que aquellos pacientes que no tuvieron interrupción del tratamiento. Las interrupciones de tratamiento fueron debidas a que las condiciones de financiación de este fármaco se establecieron en base a la evidencia disponible del ensayo Halo-cm donde el tratamiento profiláctico fue de 3 meses.

CONCLUSIONES

Este estudio demuestra la efectividad y seguridad del fármaco, la principal limitación es el tamaño muestral de 79 pacientes y una muestra muy heterogénea en cuanto a tiempo de tratamiento. Hasta nuestro conocimiento es el primer estudio de retratamiento con fremanezumab y es por ello que hacen falta más estudios en vida real con un tamaño muestral mayor y con mayor diversidad de pacientes. Una fortaleza del estudio es que aporta evidencia sobre la efectividad del tratamiento con fremanezumab más allá de 6 meses tratamiento. Ya que los ensayos clínicos se realizaron con tratamientos finitos de 12 semanas. En este estudio se ha evidenciado la necesidad hasta 12 meses con fremanezumab y la posibilidad de retratamiento de manera efectiva y segura.

BIBLIOGRAFIA

1. American Headache Society. The American headache society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* [Internet]. 2019;59(1):1–18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/head.13456>
2. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* [Internet]. 2018;38(1):1–211. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0333102417738202>
3. Zobdeh F, ben Kraiem A, Attwood MM, Chubarev VN, Tarasov VV, Schiöth HB, et al. Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2021;178(23):4588–607. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bph.15657>
4. Peters GL. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *Am J Manag Care*. 2019;25(2 Suppl):S23–34.
5. Diener H-C, Agosti R, Allais G, Bergmans P, Bussone G, Davies B, et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2007;6(12):1054–62. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(07\)70272-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(07)70272-7)
6. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas D-D, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* [Internet]. 2019;20(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-018-0955-y>
7. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEEMPT 1 trial. *Cephalalgia* [Internet]. 2010;30(7):793–803. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0333102410364676>
8. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *J Headache Pain* [Internet]. 2022;23(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-022-01431-x>
9. Parikh SK, Burkett JG, Silberstein SD. A comprehensive overview and safety evaluation of fremanezumab as a preventive therapy for migraine. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2020;19(5):537–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2020.1737673>
10. Ficha Técnica de Ajovy (fremanezumab). Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorisedpresentations/ajovy-epar-all-authorisedpresentations_es.pdf
11. Driessen MT, Cohen JM, Thompson SF, Patterson-Lomba O, Seminerio MJ, Carr K, et al. Real-world effectiveness after initiating fremanezumab treatment in US patients with episodic and chronic migraine or difficult-to-treat migraine. *J Headache Pain* [Internet]. 2022;23(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-022-01415-x>
12. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2018;319(19):1999. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.4853>
13. 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* [Internet]. 2017;377(22):2113–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1709038>
14. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011;31:357–67.
15. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology* [Internet]. 2001;56(6 Suppl 1):S20-8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1212/wnl.56.suppl_1.s20
16. Soldatos CR, Dikeos DG, Pappargiopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res* [Internet]. 2000;48(6):555–60. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3999\(00\)00095-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3999(00)00095-7)
17. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, 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* [Internet]. 2019;394(10203):1030–40. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4)
18. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* [Internet]. 2018;38(6):1026–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0333102418759786>
19. Sakai F, Suzuki N, Kim B-K, Tatsuoka Y, Imai N, Ning X, et al. Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache* [Internet]. 2021;61(7):1102–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/head.14178>
20. Holzer P, Holzer-Petsche U. Constipation caused by anti-calcitonin gene-related peptide migraine therapeutics explained by antagonism of calcitonin gene-related peptide's motor-stimulating and prosecretory function in the intestine. *Front Physiol* [Internet]. 2022;12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2021.820006>
21. De Matteis E, Affaitati G, Frattale I, Caponnetto V, Pistoia F, Giamberardino MA, et al. Early outcomes of migraine after erenumab discontinuation: data from a real-life setting. *Neurol Sci* [Internet]. 2021;42(8):3297–303. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-020-05022-z>
22. Iannone LF, Fattori D, Benemei S, Chiarugi A, Geppetti P, Cesaris D. Predictors of sustained response and effects of Anti-CGRP antibodies discontinuation and reinitiation in resistant chronic migraine. *Eur J Neurol*. 2022;29(5):1505-1513

