



Eficacia y seguridad del fremanezumab según datos de la vida real

Efficacy and safety of fremanezumab based on real-world experience (RWE)

Jésica García Ull

Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

Resumen

El fremanezumab es un anticuerpo monoclonal subcutáneo contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) indicado en la migraña episódica y crónica que ha demostrado eficacia, efectividad, seguridad y buena tolerabilidad en ensayos clínicos, estudios abiertos y análisis *ad hoc*. Desde su comercialización se han realizado diversos estudios que confirman su eficacia y seguridad en la vida real y analizan otras características no presentes en los ensayos clínicos, como su utilidad en pacientes más refractarios, con comorbilidades o polimedicated.

Palabras clave: Fremanezumab. CGRP. Migraña. Prevención. RWE.

Abstract

Fremanezumab is a subcutaneous monoclonal antibody against calcitonin gene-related peptide (CGRP) indicated in episodic and chronic migraine that has demonstrated efficacy, effectiveness, safety, and good tolerability in clinical trials, open-label studies, and ad-hoc analyses. Since its commercialization, several studies have been carried out that confirm its efficacy and safety in real life and analyze other characteristics not present in clinical trials, such as its usefulness in more refractory patients, with comorbidities or polymedicated.

Keywords: Fremanezumab. CGRP. Migraine. Prevention. RWE.

Autor de correspondencia:
Jésica García Ull
E-mail: jessgrcull@gmail.com

Fecha de recepción: 22-03-2022
Fecha de aceptación: 04-04-2022
DOI: 10.24875/KRANION.M22000026

Disponible en internet: 18-06-2022
Kranion. 2022;17:44-8
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina

Desde hace tres años, tenemos a nuestro alcance una nueva clase de tratamientos preventivos contra la migraña que actúan contra una diana específica involucrada en su fisiopatología. Se trata de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), un neuropéptido de 37 aminoácidos implicado en diferentes procesos centrales y periféricos que acontecen en la migraña¹. Tienen varias ventajas respecto a los tratamientos preventivos convencionales, como el no requerimiento de titulación, una vida media larga que permite la administración mensual o trimestral y un favorable perfil de seguridad y tolerabilidad.

Existen cuatro anticuerpos monoclonales contra el CGRP que han demostrado ser seguros y eficaces contra la migraña²⁻⁶. De ellos, tres (erenumab, galcanezumab y fremanezumab) han sido aprobados por la *European Medicine Agency* (EMA) para el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes con cuatro o más días de migraña al mes. En España están financiados por el Sistema Nacional de Salud en pacientes con ocho o más días de migraña al mes en los que no hayan funcionado previamente tres fármacos preventivos, siendo uno de ellos la toxina botulínica en migraña crónica (Tabla 1).

El fremanezumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado (IgG2Da) que se une de forma selectiva y potente a las isoformas α y β del ligando del CGRP (no contra el receptor) (Fig. 1) y no se une a otros péptidos de la misma familia estrechamente relacionados (p. ej., amilina, calcitonina, intermedina y adrenomedulina)⁷. Tiene una dosificación mensual o trimestral, su vida media es de 39-48 días y se administra mediante inyección subcutánea⁸.

Su eficacia y seguridad se han demostrado en dos estudios pivotales fase III en pacientes con migraña episódica (HALO-EM)⁹ y migraña crónica (HALO-CM)¹⁰ con fallo hasta dos preventivos orales, y en un estudio fase IIIb (FOCUS)¹¹ en pacientes con ineficacia o intolerancia a entre dos y cuatro preventivos orales (Tabla 2).

Este fármaco fue aprobado por la EMA en abril de 2019 y su comercialización en España se inició en julio de 2020. Desde entonces se han presentado estudios de su uso en práctica clínica real cuya revisión es objeto de este artículo.

EL FREMANEZUMAB EN LA VIDA REAL

Desde su comercialización se han presentado diversos estudios de *Real World Experience* (RWE) que se resumen a continuación.

- En el ámbito español se ha realizado un estudio observacional, descriptivo y prospectivo que incluyó a 50 pacientes con migraña que comenzaron

TABLA 1. Criterios de financiación de los anticuerpos monoclonales anti-péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) por el Sistema Nacional de Salud

Indicación terapéutica	Profilaxis de migraña en adultos con al menos 4 crisis de migraña al mes
Condiciones de financiación	Pacientes con 8 o más crisis de migraña al mes y 3 o más fracasos de tratamientos preventivos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos la toxina botulínica en el caso de la migraña crónica

tratamiento con fremanezumab mensual. Se recogieron variables de efectividad a nivel basal y a los tres y seis meses. Como novedad respecto a los ensayos clínicos, una de las variables estudiadas fue la alodinia mediante la *Allodynia Symptom Checklist* (ASC-12), que se redujo de forma significativa con fremanezumab, efectivo tanto en pacientes con alodinia cutánea como sin ella¹².

- El estudio FINESSE, observacional, prospectivo y multicéntrico, incluye a 574 pacientes, tiene una duración de 49 meses y se está llevando a cabo en Alemania y Austria. Respecto a las características basales de los pacientes, destaca que el 97,6% de los pacientes del estudio ha recibido otros tratamientos preventivos antes de iniciar fremanezumab. El objetivo primario es la reducción en más del 50% de los días de migraña al mes, y los objetivos secundarios son la disminución de los días de migraña mensuales, la disminución de los días de uso de analgésicos y la puntuación en las escalas MIDAS (*Migraine Disability Assessment Scale*) y HIT (Examen del Impacto del Dolor de Cabeza) 6. Se ha presentado un análisis intermedio a los seis meses que muestra una reducción de los días de migraña al mes de 12,7 basales a 6,2 a los seis meses, mejoría en las escalas de calidad de vida y reducción del consumo de analgésicos de 9,6 días a 4,4 días al mes¹³.

- FRIEND (*FRemanezumab In rEal world stuDy*) es un estudio italiano multicéntrico y prospectivo que evaluó el fremanezumab en pacientes con migraña episódica de alta frecuencia y migraña crónica. Se incluyó a 47 pacientes y se evaluó el cambio en el número de migrañas al mes (-8,5 días), la disminución en el uso de analgésicos (-12,7 tomas al mes) y la puntuación en escala HIT-6 (reducción de 13,8 puntos)¹⁴.

- En el Reino Unido se llevó a cabo un estudio que incluyó a 289 pacientes con migraña crónica que habían sido refractarios a un promedio de seis tratamientos preventivos, incluyendo toxina botulínica. Tras tres meses en tratamiento, el fremane-

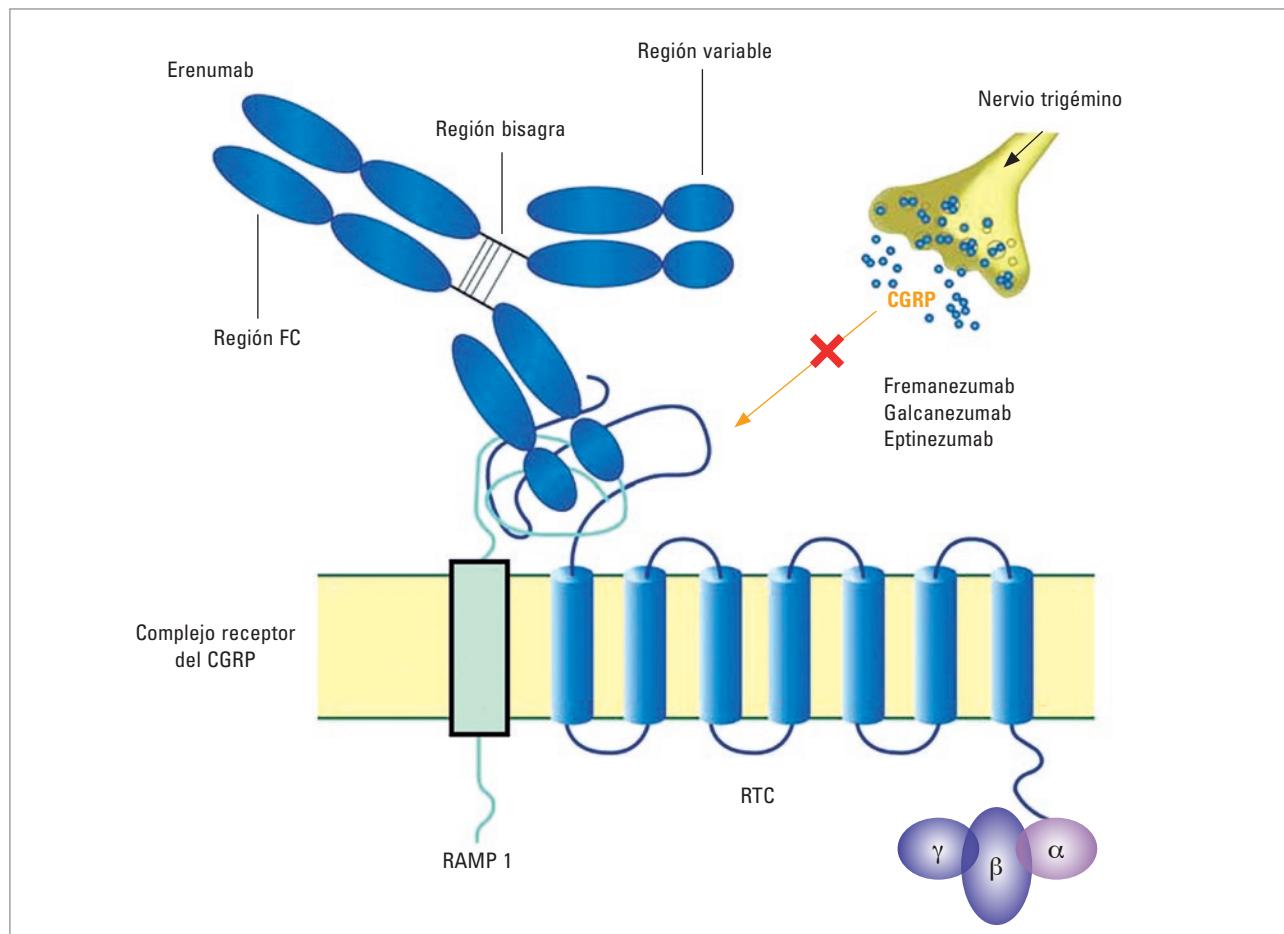


FIGURA 1. Mecanismo de acción de los fármacos monoclonales anti-CGRP (*adaptada de Edvinsson, 2018⁷*). CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; RAMP1: *receptor activity-modifying protein*; RTC: receptor tipo calcitonina.

TABLA 2. Resultados de eficacia y seguridad de los ensayos clínicos de fase III aleatorizados y controlados con placebo de fremanezumab en la prevención de migraña

	HALO-EM (n = 875)	HALO-CM (n = 1130)	FOCUS (n = 838)
Tipo de migraña	ME	MC	ME + MC
Duración	12 semanas	12 semanas	24 semanas (12 doble ciego + 12 abierto)
Diseño	675 mg trimestral	675 mg trimestral	675 mg trimestral
	225 mg mensual	225 mg mensual	225 mg mensual
	Placebo	Placebo	Placebo
Exclusión si fallo a ≥ 2 preventivos	Sí	Sí	No (incluyó fallo a 2-4 familias de preventivos)
Variable primaria: ↓DMM	Trimestral: -3,4 DMM	Trimestral: -4,2 DCM	Trimestral: -3,4 DMM
	Mensual: -3,7 DMM	Mensual: -4,8 DCM	Mensual: -4,1 DMM
Reducción de DMM igual o mayor del 50%	Trimestral: 44,4%	Trimestral: 38%	Trimestral: 50%
	Mensual: 47,7%	Mensual: 41%	Mensual: 35%
Efectos secundarios	2% de los pacientes (molestias en la zona de inyección)	2% de los pacientes (molestias en la zona de inyección)	5% de los pacientes (molestias en la zona de inyección)

DCM: días de cefalea al mes; DMM: días de migraña al mes; MC: migraña crónica; ME: migraña episódica.

TABLA 3. Estudios realizados con fremanezumab en vida real

Autores	N	Particularidades	Resultados que destacar
Navarro et al., 2021 ¹² (España)	50	Estudio de alodinia cutánea	ASC-12: -3,2 puntos a los 6 meses
Straube et al., 2021 ¹³ (Austria y Alemania)	574	Duración de 49 meses Presentado el análisis intermedio a los 6 meses	-6,5 DMM -5,2 consumo analgésicos/mes MIDAS: -42 puntos HIT-6: -9,3 puntos
Fofi et al. 2021 ¹⁴ (Italia)	47	Estudio de ME de alta frecuencia y MC	-8,5 DMM -12,7 consumo analgésicos/mes
Cheng et al., 2021 ¹⁵ (Reino Unido)	289	Pacientes refractarios a una media de 6 preventivos, incluyendo toxina botulínica	79,7% con TR ≥ 30% en 12 semanas El 90% eran refractarios a toxina botulínica
McAllister et al., 2021 ¹⁶ (EE.UU.)	172	Pacientes con comorbilidades	-14 DCM -18% en VAS
Cohen et al., 2021 ¹⁷ (EE.UU.)	1.003	Se compara eficacia en ME y MC	Reducciones sostenidas en DMM y DCM en 6 meses de tratamiento

ASC-12: *Allodynia Symptom Checklist*; DCM: días de cefalea al mes; DMM: días de migraña al mes; MC: migraña crónica; ME: migraña episódica; TR: tasa de respuesta; VAS: *Visual Analog Scale*.

zumab redujo significativamente los días de cefalea y migraña mensuales, el uso de analgésicos y la puntuación en la escala HIT-6. Los datos más destacables son que el 79,7% de los pacientes lograron alcanzar una tasa de respuesta ≥ 30% en 12 semanas, y de ellos el 90% eran refractarios a toxina botulínica¹⁵.

- En EE.UU. se realizó un estudio observacional retrospectivo que incluyó a 172 pacientes con migraña episódica y crónica, tratados con fremanezumab durante al menos seis meses. Se observó una reducción de 14 días de media de cefalea al mes y la intensidad del dolor se redujo un 18% utilizando la *Visual Analog Scale* (VAS)¹⁶.
- El estudio con mayor número de pacientes también es estadounidense. Se comparó la eficacia del fremanezumab en migraña episódica y migraña crónica. Se incluyó a 1.003 pacientes (587 con migraña crónica y 416 con migraña episódica). Se observaron reducciones sostenidas y clínicamente significativas tanto en días de migraña mensuales como en día de cefaleas mensuales a lo largo de los seis meses en tratamiento en ambas formas de migraña¹⁷.

SWITCHING ENTRE OTROS ANTI-CGRP Y FREMANEZUMAB

A nivel teórico es esperable que existan diferencias entre los distintos fármacos anti-CGRP, tanto en eficacia como en tolerabilidad, dado que la diana terapéutica no es exactamente la misma. En el caso del erenumab, la diana terapéutica es el receptor del CGRP, pero en el galcanezumab, el fremanezumab y el eptinezumab es el CGRP circulante. El erenumab es un fármaco humano y el resto son fármacos humanizados.

Partiendo de esta base, desde el inicio de la comercialización de estos fármacos, en algunos hospitales ha sido posible cambiar de un anti-CGRP a otro (*switching*) en aquellos casos donde no se obtenía respuesta con el primero. Se resumen a continuación los datos disponibles hasta la fecha:

- En EE.UU. se analizaron 98 pacientes tratados con fremanezumab que ya habían probado otro anti-CGRP, observándose una reducción del 58,9% en los días de migraña al mes¹⁸.
- Otro estudio estadounidense incluyó a 121 pacientes que realizaron *switching*: 37 pacientes de erenumab a galcanezumab, 40 pacientes de erenumab a fremanezumab y 19 pacientes de galcanezumab a erenumab. Se consideró como respuesta positiva una tasa de respuesta mayor al 30%. Los resultados obtenidos fueron: 27% de respuesta positiva en los pacientes que cambiaron de erenumab a galcanezumab y 32% de respuesta positiva en los pacientes que cambiaron de erenumab a fremanezumab¹⁹.
- En España disponemos de un estudio de 21 casos de *switching* en 19 pacientes. El 33% de los pacientes respondió al pasar de un monoclonal a otro²⁰.
- En Alemania se llevó a cabo un estudio en 25 pacientes con migraña crónica donde el primer fármaco administrado fue erenumab y posteriormente se cambió a galcanezumab (12 pacientes) o fremanezumab (13 pacientes). Se obtuvo una respuesta positiva en el 32%. Destaca que de los pacientes que presentaban cefalea diaria ninguno redujo sus días de cefalea al mes²¹.

Existen otros estudios de interés realizados en España²²⁻²⁴ con *switching* entre erenumab y galcanezumab, dado que son los fármacos monoclonales

anti-CGRP con más tiempo en el mercado, pero cada vez son más los trabajos que están comparando los tres fármacos.

CONCLUSIONES

Puede afirmarse que el fremanezumab es seguro y eficaz en la vida real. Además, se han observado ventajas no estudiadas en los ensayos clínicos, como la eficacia en pacientes que habían sido refractarios a más de cuatro fármacos preventivos, pacientes con comorbilidades o polimedicados, así como mejoría en las escalas de alodinia cutánea. Asimismo, cabe destacar la eficacia que se está observando tras el fracaso de otros anti-CGRP, demostrando que el fracaso a un monoclonal anti-CGRP no implica la inefectividad a otros fármacos de la misma clase terapéutica.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERESES

La autora declara no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

La autora declara que para esta revisión no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

La autora declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

La autora declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goadsby PJ, Edvinsson L. Sumatriptan reverses the changes in calcitonin gene-related peptide seen in the headache phase of migraine. *Cephalgia*. 1991;11(11 suppl):3-4.
2. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick DW, Xue F, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol*. 2021;28(5):1716-25.
3. Ament M, Day K, Stauffer VL, Skljarevski V, Rettiganti M, Pearlman E, et al. Effect of galcanezumab on severity and symptoms of migraine in phase 3 trials in patients with episodic or chronic migraine. *J Headache Pain*. 2021;22(1):6.
4. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yung PP, Cohen JM, Ning X, Yang R, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*. 2020;95(18):e2487-e2499.
5. Winner PK, McAllister P, Chakhava G, Ailani J, Ettrup A, Krog Josiassen M, et al. Effects of intravenous eptinezumab vs placebo on headache pain and most bothersome symptom when initiated during a migraine attack: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(23):2348-56.
6. Santos-Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. Calcitonin gene-related peptide in migraine: from pathophysiology to treatment. *Neurologia (Engl Ed)*. 2019 Jul 17:S0213-4853(19)30075-1. doi: 10.1016/j.nrl.2019.03.013. Online ahead of print.
7. Edvinsson L. The CGRP pathway in migraine as a viable target for therapies. *Headache*. 2018;58(Suppl 1):33-47.
8. Edvinsson L, Edvinsson JCA, Haanes KA. Biological and small molecule strategies in migraine therapy with relation to the calcitonin gene-related peptide family of peptides. *Br J Pharmacol*. 2022;179(3):371-80.
9. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(19):1999-2008.
10. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2113-22.
11. 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*. 2019;394(10203):1030-40.
12. Navarro Pérez, M.P. Marín Labanda R., Basilesta Martínez S, Rodríguez Montolio J, Espinosa Rueda J, Santos-Lasaosa S. ¿Mejora fremanezumab la alodinia cutánea en pacientes con migraña? [Internet]. En: LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, 22 noviembre-2 diciembre 2021. Disponible en: https://issuu.com/senmadrid/docs/lxxiii_sen_abstracts_0127f584302dd8
13. Straube A, Broessner G., Gaul C., Hamann X., Kraya T., Schauerte I., Neeb L. FINES-SE: Fremanezumab for Preventive Treatment in Migraine (Internet) Poster Presented at IHC - International Headache Congress (8th –12th September 2021) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8421196/>
14. Fofi L, Egeo G, Aurilia C, Costa C, Altamura C, Vernieri F. Fremanezumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: Friend (fremanezumab in real world study), the first Italian multicenter, prospective real-life study. (Internet) Data presented at the World Congress of Neurology (WCN) October 2021. Disponible en: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(21\)01968-7/fulltext#relatedArticles](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(21)01968-7/fulltext#relatedArticles)
15. Cheng F, Wu Q, Hussain M, Wilkinson V, Khalil M, Ahmed F. Efficacy of fremanezumab in refractory chronic migraine patients: Real-world data from the Hull Migraine Clinic, UK. (Internet). Data presented in The International Headache Congress IHS and EHF, september 2021. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8421196/>
16. McAllister P, Lamerato L, Krasenbaum LJ, Cohen JM, Tangirala K, Thompson S, et al. Real-world impact of fremanezumab on migraine symptoms and resource utilization in the United States. *J Headache Pain*. 2021;22(1):156.
17. Cohen JM, Thompson S, Patterson-Lomba O, Driessen M, Semineiro M, Carr K, et al. Real-World reductions in migraine and headache days for patients with chronic and episodic migraine initiating fremanezumab in the US (4171). *Neurology*. 2021;96(15 Suppl).
18. Driessen M, Patterson-Lomba O, Mu F, Thompson S, Semineiro M, Carr K, et al. POSA2 Reductions in Migraine and Headache Days After Initiating Fremanezumab for Patients with Migraine and Prior Use of Another Monoclonal Antibody Targeting the CGRP Pathway in a US Real-World Setting. *Value in Health* [Internet]. 2022;25(1). Disponible en: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(21\)01896-9/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(21)01896-9/fulltext)
19. Robbins L. CGRP monoclonal antibodies for chronic migraine: Year 1 of clinical use. *Practical Pain Management* [Internet]. Ano;19(6):58-62. Disponible en: <https://www.practicalpainmanagement.com/pain/headache/cgrp-monoclonal-antibodies-chronic-migraine-year-1-clinical-use>
20. Morollón Sánchez-Mateos N, Belvís Nieto R, Masip Torne M, Pages Puigdemont N, De Dios López, A. Efectividad y seguridad del "switch" del tratamiento con anticuerpos monoclonales para la prevención de la migraña crónica [Internet]. En: LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, 22 noviembre-2 diciembre 2021. Disponible en: https://issuu.com/senmadrid/docs/lxxiii_sen_abstracts_0127f584302dd8
21. Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, Kamm K, Ruscheweyh R, Gendolla A, et al. Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. *Cephalgia*. 2022;42(4-5):291-301.
22. Nieves Castellanos C, Losada López M, Fabrich Marín M.I. Pérez García M.J. Fallo del tratamiento monoclonal anti-CGRP en migraña. ¿Retiramos el tratamiento o lo cambiamos? [Internet]. En: LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, 22 noviembre-2 diciembre 2021. Disponible en: https://issuu.com/senmadrid/docs/lxxiii_sen_abstracts_0127f584302dd8
23. Porta-Etessam J, González-García N, Guerrero AL, García-Azorín D. Failure to monoclonal antibodies against CGRP or its receptor does not preclude lack of efficacy to other drugs from the same therapeutic class. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021;36(8):638-40.
24. Espada FJ, Perkal H.D., Giraldo D.M. Casadevall T., Guerrero C. Utilidad del cambio entre anticuerpos monoclonales anti-CGRP (proteína asociada al gen de la calcitonina en no respondedores [Internet]. En: LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, 22 noviembre-2 diciembre 2021. Disponible en: https://issuu.com/senmadrid/docs/lxxiii_sen_abstracts_0127f584302dd8