

# Estudio de cohortes sobre la efectividad y tolerancia al cambio de anticuerpo monoclonal en pacientes con migraña

Estudio AMARAS (**A**nti-CGRP **M**onoclonal **A**ntibody **R**esponse **A**fter **S**witching)



Alicia Roux Pesqueira

Tutores:

Dr. Ángel Guerrero

Dr. David García Azorín

## Índice

<b>Resumen:</b> .....	<b>3</b>
<b>Abstract:</b> .....	<b>4</b>
<b>Introducción:</b> .....	<b>5</b>
<b>Hipótesis:</b> .....	<b>8</b>
<b>Objetivos:</b> .....	<b>8</b>
Objetivo principal:.....	8
Objetivos secundarios:.....	8
<b>Pacientes y Métodos:</b> .....	<b>8</b>
Población de estudio: .....	9
Periodo de estudio:.....	9
<b>Criterios de elegibilidad:</b> .....	<b>9</b>
Criterios de inclusión: .....	9
Criterios de exclusión: .....	9
Intervención: .....	9
Comparador:.....	10
Muestreo:.....	10
Fuentes de datos: .....	10
Aspectos éticos: .....	10
<b>Análisis estadístico:</b> .....	<b>11</b>
<b>Tamaño muestral:</b> .....	<b>12</b>
<b>Resultados:</b> .....	<b>12</b>
Switch: .....	13
Proporción de pacientes respondedores:.....	13
Predictores de respuesta: .....	16
<b>Discusión:</b> .....	<b>17</b>
<b>Conclusión:</b> .....	<b>19</b>
<b>Bibliografía (Referencias):</b> .....	<b>19</b>
<b>APÉNICE SUPLEMENTARIO:</b> .....	<b>22</b>

## Resumen:

**INTRODUCCIÓN:** La migraña es una de las principales causas de discapacidad en las edades activas de la vida. No es una enfermedad curable, pero es tratable, aunque muchos de los tratamientos no son específicos para la enfermedad. En el año 2018 se aprobó en Europa el uso de anticuerpos monoclonales frente al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab) y frente a su receptor (erenumab) como tratamiento específico para pacientes con migraña. Está financiado en pacientes con al menos 8 episodios migrañosos al mes y con historia de 3 tratamientos previos fallidos.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional multicéntrico con diseño de cohorte ambisectiva (prospectiva y retrospectiva). La población estudiada fueron pacientes adultos con diagnóstico de migraña que hubieran recibido tratamiento previo con anticuerpo monoclonal frente al péptido relacionado con el gen de la calcitonina o frente a su receptor de acuerdo con las guías de prácticas clínicas nacionales y en los que hubieran hecho el cambio al segundo anticuerpo monoclonal por falta de efectividad o tolerancia. Se describe la efectividad del segundo anticuerpo monoclonal mediante la tasa de respuestas (50%, 75% y 30%) respecto de la situación pre-segundo monoclonal, entre las semanas 8-12, 20-24, 32-36 y 44-48. Se realizó análisis estadístico por intención de tratar y análisis por protocolo. Por último, se realizó un análisis adicional comparando pacientes en los que el cambio de fármaco significó un cambio de mecanismo de acción del anticuerpo monoclonal con aquellos cuyo cambio de tratamiento no involucró un cambio de mecanismo de acción.

**RESULTADOS:** Se evaluaron 458 pacientes en total, con migraña tanto episódica como crónica. La edad media fue 49 años (rango intercuartilario RQI: 42-58), y 397 (86,7%) fueron mujeres. El 393 (85,8%) de los pacientes tenía migraña crónica, y 76 (16,6%) presentaba migraña con aura. Cuarenta y dos (9,2%) de los pacientes no completaron el estudio. La razón para la suspensión del primer tratamiento monoclonal fue la falta de efectividad en 365 (79,7%) de los casos, falta de tolerancia en 59 (12,9%) casos y ambas en 34 (7,4%) casos. El cambio de anticuerpo monoclonal representó un cambio de mecanismo de acción en 143 (46,7%) casos. Los pacientes de cuyo cambio de fármaco incluyó un cambio de mecanismo de acción del anticuerpo monoclonal no mostraron mayor proporción de respuesta que aquellos cuyo cambio de fármaco no incluyó un cambio de mecanismo de acción del anticuerpo monoclonal. Los resultados muestran que la proporción de pacientes que obtuvieron una respuesta al tratamiento del 50% entre las semanas 8-12 de tratamiento fue del 19,5% en el análisis por protocolo (PP) y del 15,9% en el análisis intención de tratar (IdT).

**CONCLUSIÓN:** En el presente estudio, el mayor realizado hasta la fecha, una quinta parte de los pacientes que había fracasado con el primer anticuerpo anti-CGRP o frente al receptor de CGRP, mostró una respuesta del 50%, respecto de la situación basal, y una tercera parte de los pacientes tuvo una respuesta de al menos el 30% a los tres meses. El cambio de mecanismo de acción de los mAb no mostró diferente efectividad.

**Palabras clave:** migraña, anticuerpo monoclonal, péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

## **Abstract:**

**INTRODUCTION:** Migraine is the main cause of disability for people during their active years of life. Migraines do not have a cure, however, it is a treatable illness, although most drugs are not specific for it. In 2018, the use of monoclonal antibodies against the peptide related to the calcitonin gene (galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab) and its receptor (erenumab) were approved in Europe as specific treatment for chronic migraine patients with over 8 migraine episodes a month and at least 3 failed previous treatments.

**MATERIALS AND METHODS:** A qualitative analysis was done of an ambispective cohort (prospective and retrospective) where multiple centers participated. The sample studied were adult patients with a migraine diagnosis that had received previous treatment with a monoclonal antibody against the peptide related to the calcitonin gene and/or its receptor following the national clinical practice guidelines, and those who had changed their monoclonal antibody treatment due to lack of tolerance. The effectiveness of the second monoclonal antibody is described as a response rate (30%, 50%, 75%) compared to the basal situation previous to the beginning of the second monoclonal antibody, and in a specific time frame, between the weeks 8-12, 20-24, 32-36 y 44-48.

A statistical analysis was performed per-protocol analysis and by intention to treat. Lastly, an additional analysis was performed to establish whether the change of mechanism of action of the monoclonal antibodies interfered in the results, comparing patients whose drug change also meant a change in the mechanism of action of the monoclonal antibody to those who maintained the same mechanism of action through the change of monoclonal antibody.

**RESULTS:** The sample was made up by 458 patients with episodic and chronic migraine. Patients were 49 years old (IQR: 42-58), and 397 (86.7%) were women. 393 (85.8%) were diagnosed with chronic migraine and 76 (16.6%) experience migraine aura. 42 (9.2%) did not complete the study. The reason for the discontinuation of the first antibody treatment was the lack of efficacy in 365 (79.7%) of cases, lack of tolerability in 59 (12.9%) of cases, or both in 34 (7.4%) of patients. The change of monoclonal antibody meant a change of

mechanism of action in 143 (46.7%) of cases. The change of mechanism of action during the second treatment did not show higher response rates compared to those patients whose change of drug did not imply a change in the mechanism of action of the monoclonal antibody. The results show that the rate of patients that had positive response to the change of monoclonal antibody was 19.5% in the per-protocol analysis and 15.9% in the intention to treat analysis.

**CONCLUSION:** In the present study, the largest carried out to date, one fifth of the patients who had failed with the first anti-CGRP or CGRP receptor antibody showed a response of 50%, compared to the baseline situation, and a A third of the patients had a response of at least 30% at three months. The change in the mechanism of action of the mAbs did not show different effectiveness.

Key words: migraine, monoclonal antibodies, peptide related to the calcitonin gene.

## **Introducción:**

La migraña es la causa más frecuente de discapacidad en edades más activas de la vida (1, 2). Representa el motivo de consulta neurológica más frecuente (1). En función de la frecuencia de los episodios de cefalea se clasifica en episódica o crónica, siendo el punto de corte padecer 15 días de cefalea al mes (3). La migraña es una enfermedad incurable pero tratable. El tratamiento se divide en tratamiento de los ataques y tratamiento preventivo. Este último pretende disminuir la frecuencia e intensidad de los ataques, mitigando las consecuencias discapacitantes que estos tienen en los pacientes. Existen diferentes tratamientos, siendo muchos de ellos no específicos a la enfermedad cómo antiepilépticos, antidepresivos y antihipertensivos.

Desde la década de los 80se ha relacionado el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) con la fisiopatogenia de la migraña, lo que ha motivado el desarrollo reciente de fármacos selectivos. Los anticuerpos monoclonales anti-CGRP (galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab) y dirigidos frente a su receptor (erenumab) han demostrado eficacia y efectividad en el tratamiento frente a la migraña tanto crónica, como episódica (5, 6). En el 2018 fueron aprobados en Europa en pacientes con al menos cuatro días de migraña al mes. El Sistema Nacional de Salud español los autorizo en 2019, y están financiados en pacientes con al menos ocho días de migraña al mes, en los que no hay habido respuesta adecuada con al menos tres fármacos siendo uno de ellos la toxina botulínica tipo A en caso de migraña crónica.

No todos los pacientes tratados con anticuerpos anti-CGRP presentan respuesta terapéutica, no existiendo todavía factores que predigan la respuesta al tratamiento de manera certera. En pacientes no respondedores, en algunos centros, se planteó que podían beneficiarse de un segundo anticuerpo monoclonal, no obstante, la evidencia disponible inicial era muy limitada, ya que los ensayos clínicos excluyeron a todos los pacientes con hubieran estado en tratamiento previo con fármacos que acatasen la vía del CGRP. La literatura posterior sugiere que algunos pacientes podrían beneficiarse del cambio o *switch* (Tabla 1).

<b>Primer Autor y Año</b>	<b>Tamaño Muestral</b>	<b>% Migraña Crónica</b>	<b>Anticuerpo Monoclonal Inicial</b>	<b>Segundo Anticuerpo Monoclonal</b>	<b>Respuesta 50% a 3 meses</b>	<b>Otros Comentarios</b>
Jesús Porta-Etessam (7) 2020	7	100%	Erenumab → Galcanezumab → Fremanezumab →	Galcanezumab Erenumab Galcanezumab	28%	
Lukas Hendrik Overeen (8) 2021	25	88%	Erenumab	Galcanezumab Fremanezumab	12%	
Yolanda López-Moreno (9) 2022	14	92,8%	Erenumab → Erenumab → Galcanezumab →	Galcanezumab Fremanezumab Erenumab	64%	
Giorgio Lambru (10) 2023	39	60%	Erenumab →	Fremanezumab	15,4%	

Luigi Francesco Iannone (11) 2023	22	86,4%	Erenumab → Galcanezumab Galcanezumab } Fremanezumab }	Erenumab	27,3%	
Andreas Strauble (12) 2023	153	47,7%	Erenumab } Galcanezumab }	Fremanezumab	42,8%	
Fresán- Restituto (13) 2023	60	100%	Galcanezumab } Fremanezumab }	Erenumab	70%	
Keiko Ihara (14) 2023	20	100%	Galcanezumab →	Fremanezumab	67% *	La respuesta del está medida a los 4 meses
Jaime Talbot (15) 2024	54	100%	Erenumab } Fremanezumab } Galcanezumab }	Erenumab Fremanezumab Galcanezumab	15%	33% de los participante s restantes experiment aron una mejoría de un 30%
Reem Suliman (16) 2024	53	37,7%	Galcanezumab → Eptinezumab →	Eptinezumab Erenuab	41%-63%	Los pacientes con migraña crónica mostraron mejor respuesta

(Tabla 1)

## **Hipótesis:**

Los pacientes que han fracasado a un tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-CGRP podrían responder a otro fármaco de la misma clase terapéutica. Esto podría abrir una ventana de oportunidad a aquellos pacientes que no han presentado una respuesta adecuada al primer anticuerpo.

## **Objetivos:**

### **Objetivo principal:**

Evaluar la proporción de pacientes con migraña tratados con un segundo anticuerpo monoclonal anti-CGRP, tras el fracaso del primero que alcanza una respuesta 50% entre las semanas 8-12 de tratamiento, respecto al mes previo de tratamiento.

### **Objetivos secundarios:**

1. Evaluar la proporción de pacientes con migraña tratados con un segundo anticuerpo monoclonal anti-CGRP que alcanza una respuesta 30%, 50%, 75%, entre las semanas 8-12, 20-24, 32-36, 44-48 de tratamiento.
2. Evaluar la reducción de días de cefalea al mes, días de migraña al mes, días de uso de medicación sintomática y días de uso de triptanes entre las semanas 8-12, 20-24, 32-36, 44-48 de tratamiento con el segundo anticuerpo monoclonal anti-CGRP con respecto al mes previo al inicio del tratamiento.
3. Evaluar la frecuencia y tipo de efectos adversos relacionados con el tratamiento, a criterio del investigador, desde el inicio y durante las 48 semanas de tratamiento.
4. Evaluar la proporción de pacientes que discontinúa el tratamiento con el segundo anticuerpo monoclonal anti-CGRP con motivo de un efecto adverso.
5. Explorar posibles predictores de respuesta, empleados como variable de respuesta de presencia de una respuesta al 50% entre las semanas 8-12, en relación con el mes previo al inicio del tratamiento.

## **Pacientes y Métodos:**

Estudio observacional analítico con diseño de cohorte ambisectiva (prospectiva y retrospectiva), multicéntrico. El estudio se realizó con hospitales españoles con Unidades de Cefalea o consultas monográficas de cefalea, siendo en centro primario y coordinados el

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Médica de Valladolid (PI-22-2658; PI-23-3314 TFG). El protocolo de estudio fue publicado en el ClinicalTrials.Gov el 27 de marzo de 2023 (NCT05785988).

### **Población de estudio:**

Pacientes adultos con diagnóstico de migraña que recibieran tratamiento con un segundo anticuerpo monoclonal anti-CGRP (galcanezumab, fremanezumab, erenumab o eptinezumab) o su receptor (erenumab), tras ausencia de respuesta o tolerancia a un primero.

### **Periodo de estudio:**

Desde el primer paciente tratado con anticuerpos monoclonales anti-CGRP en España, el 1 de noviembre del 2019 hasta el final del periodo de estudio, el 31 de marzo de 2023.

### **Criterios de elegibilidad:**

#### **Criterios de inclusión:**

1. Edad a partir de 18 años
2. Diagnóstico de migraña de acuerdo con los criterios de Clasificación Internacional de las Cefaleas, 3ª edición. (3)
3. Que haya recibido tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CGRP/receptor (galcanezumab, fremanezumab, erenumab o eptinezumab) a criterio del neurólogo responsable y de acuerdo con los criterios de financiación vigentes.
4. Que reciban un segundo anticuerpo monoclonal por falta de efectividad o tolerancia inadecuada a un fármaco de dicha familia.

#### **Criterios de exclusión:**

1. Ausencia de información acerca de la situación clínica anterior a realizar el tratamiento.
2. Presencia de otros síndromes dolorosos craneofaciales que dificulten la valoración de la efectividad del tratamiento.

### **Intervención:**

La estudiante del Trabajo de Fin de Grado, Alicia Roux, realizó dos tareas: por un lado, recabó la información pertinente a los pacientes del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, por otro lado, revisó la base de datos evaluando posibles datos perdidos o inconsistentes, para notificar a los investigadores y que se realizasen las correcciones pertinentes.

Se revisó la historia clínica de los pacientes y se recabó una serie de variables demográficas y clínicas, incluyendo:

1. Variables demográficas: sexo, edad de inicio de migraña y edad en el momento de inicio del segundo anticuerpo monoclonal (años).
2. Variables clínicas: tipo de migraña (episódica de alta frecuencia, crónica). Tiempo de evolución de la migraña episódica de alta frecuencia o crónica (meses). Presencia de aura (sí/no, en caso afirmativo, tipo: visual, sensitiva, de lenguaje, motora). Número de tratamientos empleados para la migraña previamente. Primer anticuerpo monoclonal empleado (galcanezumab, fremanezumab, erenumab o eptinezumab). Causa de interrupción del anticuerpo (falta de efectividad, fallo de tolerancia). Segundo anticuerpo monoclonal empleado (galcanezumab, fremanezumab, erenumab o eptinezumab). Número de días al mes de cefaleas, migraña, días de uso de medicación sintomática y días de uso de triptanes, previo al inicio del segundo anticuerpo monoclonal (galcanezumab, fremanezumab, erenumab o eptinezumab) y entre las semanas 8-12, 20-24, 32-36 y 44-48 de tratamiento. Presencia y tipo de efectos adversos que a criterio del médico responsable estuviesen relacionado con el fármaco de estudio. Se revisaron la existencia de datos provenientes de otros centros, contactando con dichos centros en los casos en los que se estimó oportuno.

### **Comparador:**

El periodo de referencia fue el mes previo al inicio del tratamiento con el segundo anticuerpo monoclonal anti-CGRP.

### **Muestreo:**

Se realizó un muestreo no probabilístico mediante evaluación de todos los casos consecutivos. Se revisaron las bases de datos y las historias clínicas, y se revisó la elegibilidad de cada paciente consecutivo tratado con los fármacos en el estudio hasta el periodo fin de estudio.

### **Fuentes de datos:**

Se revisaron las historias clínicas de cada centro, incluyendo posibles calendarios de días de cefaleas/migraña/tratamiento. La revisión se realizó con carácter retrospectivo pero su cumplimentación fue prospectiva.

### **Aspectos éticos:**

El estudio se realizó de acuerdo con los parámetros éticos de la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas. El estudio consistió en una revisión de historias clínicas. En

la base de datos no se incluyó ningún dato que permitiese la identificación del paciente. Se creó una base de datos paralela con los datos identificativos del paciente, que fue protegida por contraseña y custodiada, por los investigadores.

## Análisis estadístico:

Se realizó un primer análisis descriptivo. Se describe la proporción de paciente tratados con anticuerpo monoclonal que recibe el tratamiento con un segundo anticuerpo, especificando si el motivo de cambio de tratamiento fue un fracaso de efectividad o un fallo de tolerancia. Se calcularon las tasas de respuesta (50%, 75% y 30%) en los distintos periodos del estudio (semanas 8-12, 20-24, 32-36 y 44-48), así como la frecuencia y el tipo de efectos adversos. Los datos cualitativos y cuantitativos son presentados como frecuencias y porcentajes. Los datos cualitativos continuos son presentados como media y una desviación estándar (SD) o como una mediana y rango intercuartílico (RIQ) en función del tipo de distribución. La normalidad de la muestra fue juzgada con el test Kolmogorov-Smirnov. Los objetivos del estudio se evaluaron de acuerdo con las Guías Internacionales de la Sociedad Internacional de Cefaleas para la realización de estudios controlados de tratamientos preventivos para la migraña crónica en adultos (17). La respuesta del 50%, 30% y 70% fue calculada en los periodos pre-especificados. Se realizó un análisis adicional comparando pacientes en los que el cambio de fármaco significó un cambio de mecanismo de acción de anticuerpo monoclonal, con aquellos cuyo cambio de fármaco no involucró cambio de mecanismo de acción del anticuerpo monoclonal. Se tuvo en cuenta tanto la frecuencia como el tipo de efectos secundarios que refirieron los pacientes durante las distintas etapas del estudio. Se empleó la prueba de T de Student para muestras apareadas, el test de Wilcoxon, o la U de Mann-Whitney, en función del tipo de distribución de la muestra para evaluar el cambio de días con cefaleas al mes. Para evaluar los predictores de respuesta se realizó un análisis de regresión logística en el que la variable dependiente fue la presencia de respuesta 50% en las semanas 8-12 de tratamiento. Se evaluó primero mediante regresión univariable el resto de las variables de estudio y tras esto, se realizó un análisis multivariable en aquellas que mostraron un valor P menor al 0,1, usando la estrategia de método de Wald.

Se realizó un análisis estadístico tanto por intención de tratar, incluyendo todos los pacientes que recibieron tratamiento con segundo anticuerpo monoclonal, y análisis por protocolo, en aquellos en los que la información estuvo completa. En caso de datos perdidos para las variables relacionadas con el tratamiento, se realizó una imputación conservadora mediante *baseline-carried forward*, para las variables de 8-12 semanas y de *last-observation carried forward* a partir de las semanas 8-12. Se realizó un análisis estratificado en función de si la causa de discontinuación del primer anticuerpo monoclonal era un fallo de efectividad o por fallo de tolerancia. Se consideró un nivel de significado

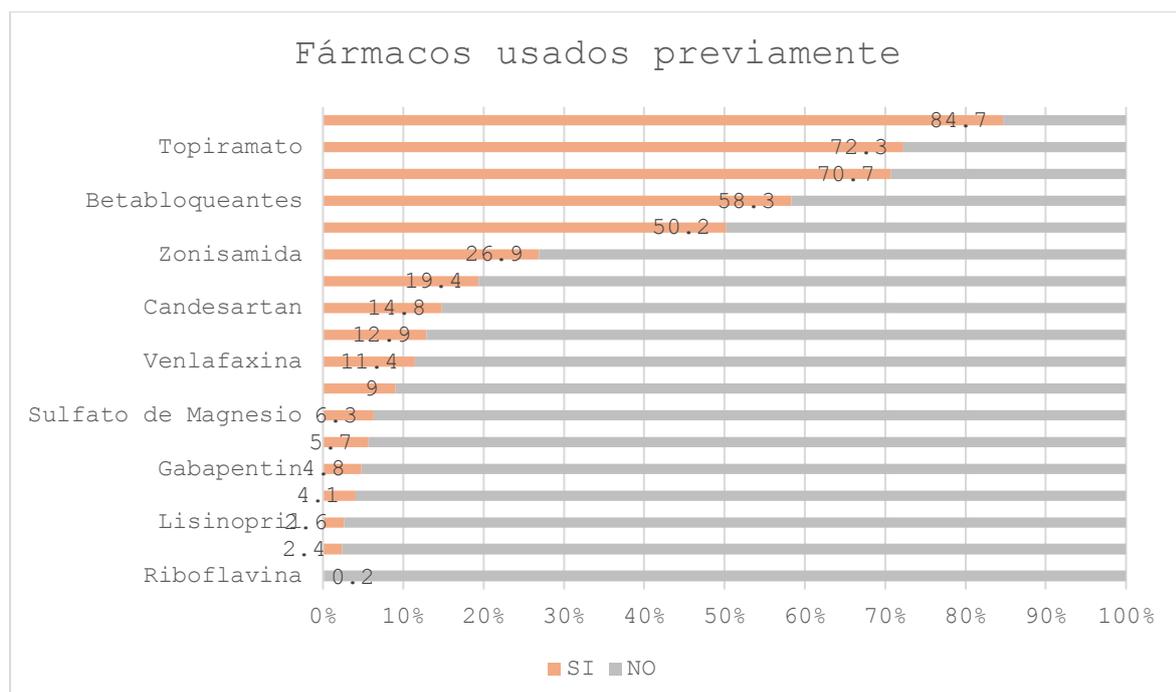
estadístico del 5%. Se realizó corrección por comparaciones múltiples mediante False Discovery Rate, empleando el método de Benjamini-Hochberg.

## Tamaño muestral:

Se estimó que la tasa de efectividad de los anticuerpos monoclonales anti-CGRP de práctica clínica oscila entre el 40%-60% en nuestro medio para una primera monoclonal. No se hizo una estimación formal del tamaño muestral y se hizo el análisis en base a todos los resultados disponibles. Hasta la fecha, este es el estudio con mayor tamaño muestral había incluido 171 pacientes (26).

## Resultados:

Durante el estudio 458 pacientes cumplieron los criterios de elegibilidad. Los pacientes tuvieron 49 (RQI: 42-58) años, y 397 (86,7%) fueron mujeres. Un 393 (85,8%) de los pacientes tenía migraña crónica, 76 (16,6%) presentaba migraña con aura y 254 (55,5%) cumplía criterios de uso exclusivo de medicación sintomática. La mediana de fármacos preventivos previos fue 5 (RQI: 4-7). La figura 1 muestra la proporción de pacientes que empleó cada tipo de fármaco. Cuarenta y dos (9,2%) de los pacientes no completaron el estudio, siendo los motivos, pérdida de seguimiento (n=21, 4,6%); retiraron el consentimiento informado (n=2, 0,4%), no pudieron ser localizados (n=8, 1,7%), deseo de embarazo (n=7, 1,5%), nuevo desarrollo de síntomas cognitivos (n=1, 0,2%), cambiaron de residencia (n=1, 0,2%), o cambio a tratamiento con toxina botulínica A (n=2, 0,4%). La relación de centros participantes se muestra en la tabla 2 del apéndice suplementario.



(Figura 1) Proporción de pacientes que usó fármacos preventivos previos.

El anticuerpo monoclonal empleado en el primer tratamiento correspondió a galcanezumab (n=172, 37,6%), erenumab (n=143, 31,2%), fremanezumab (n=140, 30,6%), and eptinezumab (n=3 (0,7%).

La razón para la suspensión del tratamiento fue la falta de efectividad en 365 (79,7%) de los casos, falta de tolerancia en 59 (12,9%) casos y ambas en 34 (7,4%) casos. Los efectos secundarios que llevaron a la suspensión del tratamiento fueron estreñimiento (n=30, 6,6%), lesión en el punto de inyección (n=19, 4,1%), mareo (n=15, 3,3%), reacciones alérgicas (n=4, 0,8%), infecciones de vías aéreas superiores (n=4, 0,9%), dolor de espalda (n=3, 0,7%), eventos cardiovasculares (n=2, 0,4%), u otros (n=38, 8,3%). La lista total de efectos adversos está disponible en el material suplementario.

### Switch:

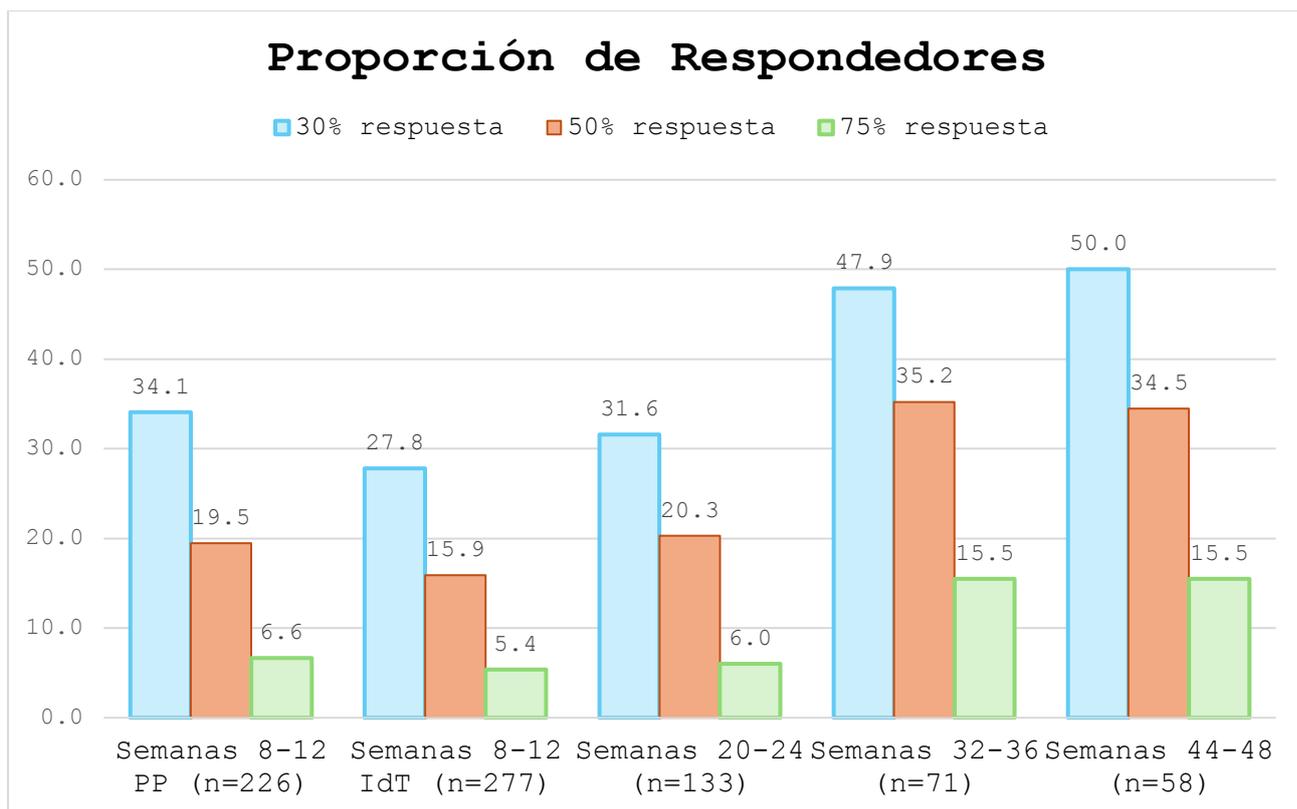
En 328 (71,6%) de los pacientes se realizó cambio de monoclonal. El segundo mAb correspondió a fremanezumab (n=130, 39,6%), galcanezumab (n=101, 30,9%), erenumab (n=93, 27,5%), o eptinezumab (n=4, 1,1%). El cambio de mAb representó un cambio de mecanismo de acción en 143 (46,7%) casos. Los pacientes mantuvieron tratamiento concomitante en 129 (28,2%) casos, incluyendo Amitriptilina (n=38, 8,29%), Toxina Botulínica A (n=32, 6,98%), Topiramato (n=23, 5,02%), Betabloqueantes (n=18, 3,93%), Zonisamida (n=11, 2,4%), Candesartan (n=10, 2,18%).

El segundo mAb fue suspendido en los primeros tres meses en 121/328 (36,9%) pacientes, por falta de efectividad en 108 (32,9%) casos y por falta de tolerancia en 22 (6,7%) casos. El efecto secundario referido con más frecuencia responsable de la suspensión del tratamiento fue el mareo (n=6, 2,0%), estreñimiento (n=5, 1,5%), dolor abdominal (n=3, 0,9%), ganancia de peso (n=2, 0,6%) y en casos individuales (n=1, 0,3%) reacciones alérgicas, embarazo, diarrea, prurito, pérdida de cabello, e insomnio. El número de pacientes que facilitó información válida a los tres meses del inicio del tratamiento fueron 277 (84,5%) y para el análisis por protocolo (PP) fueron 226 (68,9%).

### Proporción de pacientes respondedores:

La proporción de pacientes que alcanzó una respuesta al tratamiento del 50% entre las semanas 8-12 de tratamiento fue del 19,5% en el análisis por protocolo (PP) y del 15,9% en el análisis por intención de tratar (IdT).

La figura 2 muestra la proporción de respuesta al tratamiento en el estudio en su totalidad.



(Figura 2) Proporción de respuesta al tratamiento.

La tabla 3 muestra el número días con cefalea al mes, y días de uso de triptán al mes, en cada periodo del estudio, y la evolución en la intensidad de la cefalea. Hubo una reducción estadísticamente significativa en el número de días con cefalea al mes en todos los periodos del estudio ( $p < 0,001$ ).

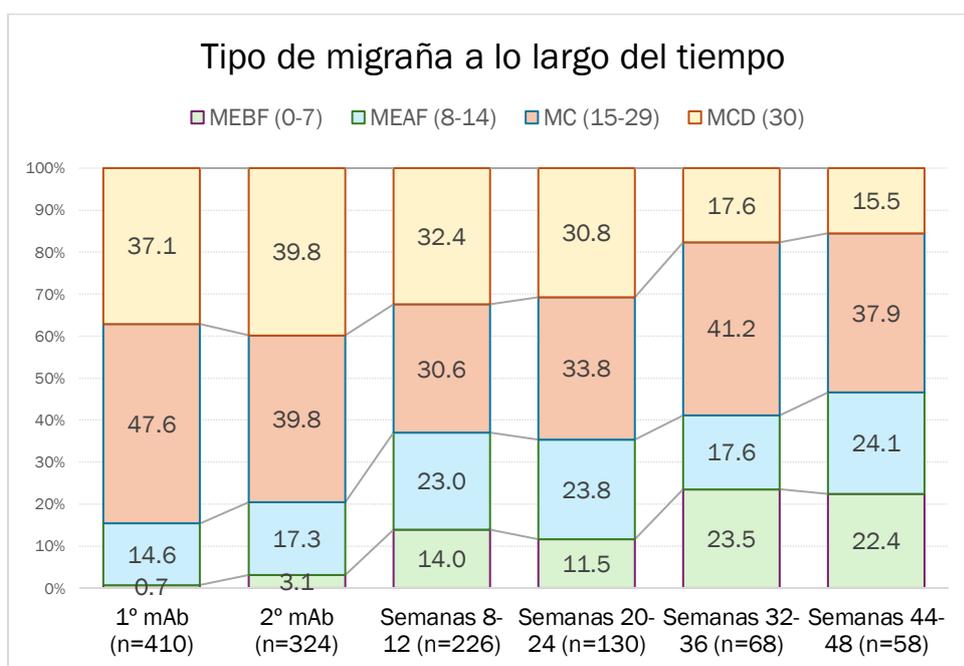
	Basal primer mAb (n=412)	Basal Segundo mAb (n=328)	Semanas 8-12 (n=226)	Semanas 20-24 (n=133)	Semanas 32-36 (n=71)	Semanas 44-48 (n=61)
Días de cefaleas al mes	25 (15-30)	24 (15-30)	18 (10-30)	20 (10-30)	16 (6-15)	15.5 (8-22,7)
Intensidad de la cefalea	79 (70-84)	74 (60-85)	70 (50-80)	59 (50-77,5)	50 (40-71,2)	55 (50-70)
Días de uso de medicación sintomática	18 (10-30)	15 (10-29)	13 (8-22)	14.5 (8-20)	9 (3,7-20)	9 (3-18)
Días de uso de triptán	10 (4-15)	8 (0-15)	7 (0-11)	7 (0-12)	6 (0,5-15,5)	2,5 (0,13-2)

Reducción de DCM con respecto del tratamiento con el primer mAb			2 (0-9)	2 (0-8.5)	4 (0-12)	7 (0-13)
Reducción de DCM con respecto del tratamiento con segundo mAb			0 (0-7) *	1 (0-7) *	3 (0-10) *	5.5 (0-12,2) *

(Tabla 3) Días de cefalea, días de uso de triptanes y días de cefalea al mes.

Nota: \* significa  $P < 0.001$ . DCM (días con cefalea al mes). DCM: días de cefalea al mes.

La figura 3 y 4 muestran el tipo de migraña a lo largo del tiempo. Ver figura 4 en apéndice suplementario.



(Figura 3) Tipo de migraña de los pacientes a lo largo del estudio.

MEBF: Migraña episódica de baja frecuencia; MEAF: Migraña episódica de alta frecuencia; MC: Migraña crónica; MCD: Migraña crónica con cefalea diaria.

Los pacientes cuyo cambio de fármaco incluyó un cambio de mecanismo de acción del mAb no mostraron mayor proporción de respuesta que aquellos cuyo cambio de fármaco no implicó un cambio de mecanismo de acción del mAb. La proporción de pacientes que obtuvieron una respuesta del 30% o el 75% entre las semanas 8-12 y la respuesta del 75%

entre las semanas 20-24 fueron menores en aquellos pacientes cuyos tratamientos mAb tenían distintos mecanismos de acción. Los resultados se muestran en la tabla 4.

	<b>Muestra entera</b>	<b>Pacientes con cambio de mecanismo de acción</b>	<b>Pacientes sin cambio de mecanismo de acción</b>	<b>Valor P</b>
30% respuesta en semanas 8-12 PP	77 (34,1%)	34 (27,9%)	43 (41,3%)	0,033
50% respuesta en semanas 8-12 PP	44 (19,5%)	18 (14,8%)	26 (25%)	0,053
75% respuesta en semanas 8-12 PP	15 (6,%)	4 (3,3%)	11 (10,6%)	0,028
30% respuesta en semanas 8-12 IdT	77 (2,8%)	34 (24,3%)	43 (31,4%)	0,187
50% respuesta en semanas 8-12 IdT	44 (1,9%)	18 (12,9%)	26 (19%)	0,163
75% respuesta en semanas 8-12 IdT	15 (5,4%)	4 (2,9%)	11 (8%)	0,057
30% respuesta en semanas 20-24	43 (3,6%)	21 (30%)	21 (33,3%)	0,680
50% respuesta en semanas 20-24	27 (2,3%)	12 (17,1%)	15 (23,8%)	0,340
75% respuesta en semanas 20-24	8 (6%)	1 (1,4%)	7 (11,1%)	0,019
30% respuesta en semanas 32-36	34 (47,9%)	14 (40%)	20 (55,6%)	0,190
50% respuesta en semanas 32-36	25 (35,2%)	10 (28,6%)	15 (41,7%)	0,248
75% respuesta en semanas 32-36	11 (15,5%)	3 (8,6%)	8 (22,2%)	0,112
30% respuesta en semanas 44-48	29 (50%)	14 (48,3%)	15 (51,7%)	0,793
50% respuesta en semanas 44-48	20 (34,5%)	10 (34,5%)	10 (34,5%)	0,999
75% respuesta en semanas 44-48	0 (15,5%)	4 (13,8%)	5 (17,2%)	0,717

(Tabla 4) Comparación de proporción de respuesta entre pacientes con y sin cambio de mecanismo de acción. PP: por protocolo.

### Predictores de respuesta:

La tabla 5 muestra el análisis de la regresión univariable en cuanto a que variables se asociaron con un 50% de respuesta al tratamiento entre las semanas 8-12 en el análisis IdT. En el análisis de la regresión multivariable la presencia de uso exclusivo de medicación sintomática durante el periodo basal se asoció con menor probabilidad de respuesta al tratamiento (OR: 0,509; 95%CI: 0,264-0,981, p=0,044), y el número de fármacos preventivos previos mostraron una tendencia a menor probabilidad de respuesta (OR: 0,870; 95% CI: 0,749-1,011, p=0,069).

Análisis de regresión univariable. La tabla 5 muestra el predictor de la respuesta 50% entre las semanas 8-12 (análisis IdT).

<b>Variable</b>	<b>Odds ratio (95% CI)</b>	<b>Valor P</b>
Edad	0,975 (0,948-1,004)	0,090
Sexo	0,624 (0,263-1,477)	0,283
Comorbilidad psiquiátrica	1,093 (0,559-2,138)	0,795
Dolor crónico	0,446 (0,167-1,190)	0,107
Depresión	0,702 (0,308-1,599)	0,400
Ansiedad	0,678 (0,270-1,704)	0,409
Migraña crónica	0,795 (0,341-1,854)	0,596
Aura	1,045 (0,470-2,327)	0,914
Dolor periocular	1,396 (0,702-2,775)	0,342
Fármacos preventivos previos	0,877 (0,753-1,022)	0,094
Abuso de medicación sintomatológica	0,564 (0,295-1,078)	0,083
Tratamiento concomitante	0,981 (0,514-1,874)	0,954
Número de días de cefalea en el momento del tratamiento con el 1º mAb	0,958 (0,918-1,000)	0,052
Número de días de cefalea en el momento del tratamiento con el 2º mAb	0,990 (0,951-1,031)	0,636
Intensidad de la cefalea	0,989 (0,966-1,011)	0,323
Cambio de mecanismo de acción del mAb	0,630 (0,328-1,211)	0,166
Cefalea diaria en el inicio del 2º mAb	0,519 (0,065-4,157)	0,536

(Tabla 5) Análisis de regresión univariable. Predictor de respuesta 50% entre las semanas 8-12.

## Discusión:

Este estudio observacional analítico multicéntrico tuvo como objetivo es estudiar la efectividad del cambio de tratamiento con anticuerpo monoclonal anti-CGRP o frente a su receptor en pacientes cuyo primer tratamiento con anticuerpo monoclonal anti-CGRP o frente a su receptor hubiera fracasado por falta de eficacia, por efectos adversos de tratamiento o ambos. Es el estudio con la mayor muestra de pacientes analizados hasta la fecha.

Los pacientes que no respondieron a un primer tratamiento con un mAb anti-CGRP o su receptor, podría responder a otro medicamento de la misma clase, ya que la falta de respuesta a un mAb no implica la ineficacia de todos los triptanes. Esto queda reflejado en

la literatura (6-15) donde se han descrito mejoría de un 50% en el 12% (8), y 42,8% (12). En nuestra muestra, alrededor de una quinta parte de los pacientes mostró respuesta del 50% y un tercio mostro respuesta parcial al cambio de mAb. Estas observaciones son inferiores a las de estudios previos (9, 13), lo que podría estar relacionado con una muestra en la que haya más pacientes resistentes.

Una de las cuestiones a estudiar, fue si el cambio de mAb debe incluir un cambio de mecanismo de acción. En nuestra muestra, aquellos pacientes cuyo cambió de tratamiento involucró un cambio de mecanismo de acción, no mostraron mayor respuesta al tratamiento ni en cuanto a la medida de mejoría (30%, 50%, 75%), ni en ninguno de los intervalos de evaluación del estudio (8-12, 20-24, 32-36 o 44-48 semanas). Esto podría sugerir que la respuesta puede deberse a aspectos farmacodinámicos particulares de los paciente, o a la farmacocinética de los medicamentos.

En este estudio también se investigó posibles predictores de la respuesta de los pacientes al tratamiento. El cambio de mecanismo de acción de los fármacos no resultó ser relevante en cuanto a la predicción de respuesta. Por otra parte, el abuso de medicación basal para el tratamiento sintomatológico de la cefalea mostró estar asociado a una menor respuesta al tratamiento con mAb.

No todos los pacientes responden de la misma forma a el tratamiento con mAb, pero estudios realizados anteriormente (8, 11-16) muestran que el cambio de mAb, en pacientes resistentes o no tolerantes al tratamiento original, puede ser beneficioso.

En nuestra opinión, intentar el tratamiento con un segundo mAb en pacientes no respondedores o que no hubieran tolerado el primer mAb debe ser incorporado en la práctica clínica por varias razones. La primera razón, es que la respuesta a el tratamiento es notable rápidamente tras el cambio de medicación. Y la segunda, los anticuerpos monoclonales anti-CGRP y frente a su receptor son normalmente bien tolerados. Las reacciones adversas son infrecuentes y normalmente leves. En la muestra estudiada un 13% de los pacientes suspendieron el tratamiento por falta de tolerancia, de todas formas, esta cifra no es representativa del todo ya que los pacientes de la muestra fueron aquellos que requerían un cambio de mAb, por lo que habían presentado falta de respuesta o tolerancia a un tratamiento con mAb previo. En otros estudios, la proporción de pacientes que presentó reacciones adversas al tratamiento ronda entre el 3-7% (28, 29) y la proporción de pacientes cuyas reacciones adversas significó la suspensión de tratamiento fue alrededor del 6% (28). En nuestro estudio menos del 7% de los pacientes en los que se intentó el cambio de mAb tuvieron que suspender el tratamiento a consecuencia de la falta de tolerancia, la mayoría de las reacciones adversas fueron leves, y no todas pudieron atribuirse con certeza al tratamiento con mAb.

Las principales limitaciones a la hora de realizar el estudio fueron principalmente la recopilación de datos. Al ser un estudio multicéntrico, y tener el tamaño muestral más grande hasta la fecha, la recopilación de datos fue difícil. Por una parte, es difícil apreciar cómo el paciente mide los días de cefalea y los días de migraña al mes de forma exacta. Por último, no toda la información referida por parte del paciente fue válida o completa en los periodos de revisión de los pacientes.

## Conclusión:

En el presente estudio, el mayor realizado hasta la fecha, una quinta parte de los pacientes que había fracasado con el primer anticuerpo anti-CGRP o frente al receptor de CGRP, mostró una respuesta del 50%, respecto de la situación basal, y una tercera parte de los pacientes tuvo una respuesta de al menos el 30% a los tres meses. El cambio de mecanismo de acción de los mAb no mostró diferente efectividad. Por último, el cambio de mAb fue bien tolerado, menos del 7% de pacientes suspendió en tratamiento debido a efectos adversos.

## Bibliografía (Referencias):

1. Aguilar-Shea AL, Membrilla Md JA, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. *Atención Primaria*. 2022 Feb;54(2):102208.
2. Deuschl G, Beghi E, Fazekas F, Varga T, Christoforidi KA, Sipido E, et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Public Health*. 2020 Oct;5(10):e551–67.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1–211.
4. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019 May;18(5):459–80.
5. Drellia K, Kokoti L, Deligianni CI, Papadopoulos D, Mitsikostas DD. Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A systematic review and likelihood to help or harm analysis. *Cephalalgia*. 2021 Jun;41(7):851–64.
6. Cohen F, Yuan H, DePoy EMG, Silberstein SD. The Arrival of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine. *Neurotherapeutics*. 2022 Apr;19(3):922–30.
7. Porta-Etessam J, González-García N, Guerrero ÁL, García-Azorín D. El fracaso a anticuerpos monoclonales frente a CGRP o su receptor no implica la ineffectividad a otros fármacos de la misma clase terapéutica. *Neurología*. 2021 Oct;36(8):638–40.

8. 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. *Cephalalgia*. 2022 Apr;42(4–5):291–301.
9. López Moreno Y, Castro Sánchez MV, García Trujillo L, Serrano Castro PJ. Fracaso de un anticuerpo monoclonal anti-CGRP en el tratamiento de la migraña. ¿Tiene sentido probar otro? *RevNeurol*. 2022;75(04):87.
10. Lambru G, Caponnetto V, Hill B, Ratti S, Sacco S, Murphy M, et al. Long-Term Effect of Switching From an Anti-CGRP Receptor to an Anti-CGRP Ligand Antibody in Treatment-Refractory Chronic Migraine: A Prospective Real-World Analysis. *Neurotherapeutics*. 2023 Sep;20(5):1284–93.
11. Iannone LF, Burgalassi A, Vigani G, Tabasso G, De Cesaris F, Chiarugi A, et al. Switching anti-CGRP(R) monoclonal antibodies in multi-assessed non-responder patients and implications for ineffectiveness criteria: A retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2023 Apr;43(4):033310242311605.
12. Straube A, Broessner G, Gaul C, Hamann X, Hipp J, Kraya T, et al. Real-world effectiveness of fremanezumab in patients with migraine switching from another mAb targeting the CGRP pathway: a subgroup analysis of the Finesse Study. *J Headache Pain*. 2023 May 23;24(1):59.
13. Fresán Restituto D, Lacalle Fabo E, Martín Bujanda M, Sarobe-Carricas MT. Efecto beneficioso del cambio a un segundo anticuerpo monoclonal anti-CGRP en pacientes con migraña no respondedores a un primero. *RevNeurol*. 2023;76(06):213.
14. Ihara K, Ohtani S, Watanabe N, Takahashi N, Miyazaki N, Takemura R, et al. Switching between anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies: A comparison of monthly and quarterly dosing. *Journal of the Neurological Sciences*. 2023 Oct;453:120811.
15. Talbot J, Stuckey R, Wood N, Gordon A, Crossingham G, Weatherby S. Switching anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine: real-world observations of erenumab, fremanezumab and galcanezumab. *Eur J Hosp Pharm*. 2024 Jan 5;ejhpharm-2023-003779.
16. Suliman R, Santos V, Al Qaisi I, Aldaher B, Al Fardan A, Al Barrawy H, et al. Effectiveness of Switching CGRP Monoclonal Antibodies in Non-Responder Patients in the UAE: A Retrospective Study. *Neurology International*. 2024 Feb 18;16(1):274–288.
17. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2018 Apr;38(5):815–32.
18. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020 Dec;21(1):137, s10194-020-01208-0.
19. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *The Lancet Neurology*. 2018 Feb;17(2):174–82.
20. shina M, Terwindt GM, Al-Karagholi MAM, De Boer I, Lee MJ, Hay DL, et al. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *The Lancet*. 2021 Apr;397(10283):1496–504.

21. Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *The Lancet*. 2019 Nov;394(10210):1765–74.
22. Drellia K, Kokoti L, Deligianni CI, Papadopoulos D, Mitsikostas DD. Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A systematic review and likelihood to help or harm analysis. *Cephalalgia*. 2021 Jun;41(7):851–64.
23. Gantenbein AR, Agosti R, Gobbi C, Flügel D, Schankin CJ, Viceic D, et al. Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment – a real-life cohort study. *Cephalalgia*. 2021 Oct;41(11–12):1181–6.
24. Vernieri F, Altamura C, Brunelli N, Costa CM, Aurilia C, et al. Galcanezumab for the prevention of high frequency episodic and chronic migraine in real life in Italy: a multicenter prospective cohort study (the GARLIT study). *J Headache Pain*. 2021 Dec;22(1):35.
25. Ferreira JA. The Benjamini-Hochberg Method in the Case of Discrete Test Statistics. *The International Journal of Biostatistics* [Internet]. 2007 Jan 9 [cited 2024 May 4];3(1).
26. Kaltseis K, Filippi V, Frank F, Eckhardt C, Schiefecker A, Broessner G. Monoclonal antibodies against CGRP (R): non-responders and switchers: real world data from an austrian case series. *BMC Neurol*. 2023 Apr 28;23(1):174.
27. Kuruppu DK, North JM, Kovacik AJ, Dong Y, Pearlman EM, Hutchinson SL. Onset, Maintenance, and Cessation of Effect of Galcanezumab for Prevention of Migraine: A Narrative Review of Three Randomized Placebo-Controlled Trials. *Adv Ther*. 2021 Mar;38(3):1614–26.
28. Obach V, Velasco F, Alvarez Escudero R, Martín Bujanda M, Aranceta S, Fabregat N, et al. Long-term effectiveness and tolerability of galcanezumab in patients with migraine excluded from clinical trials: real world evidence of 1055 patients with 1 year follow-up from the Galca-Only registry. *J Headache Pain*. 2023 Nov 22;24(1):157.
29. Messina R, Huessler EM, Puleda F, Haghdoost F, Lebedeva ER, Diener HC. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: A systematic review and network meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023 Mar;43(3):033310242311521.

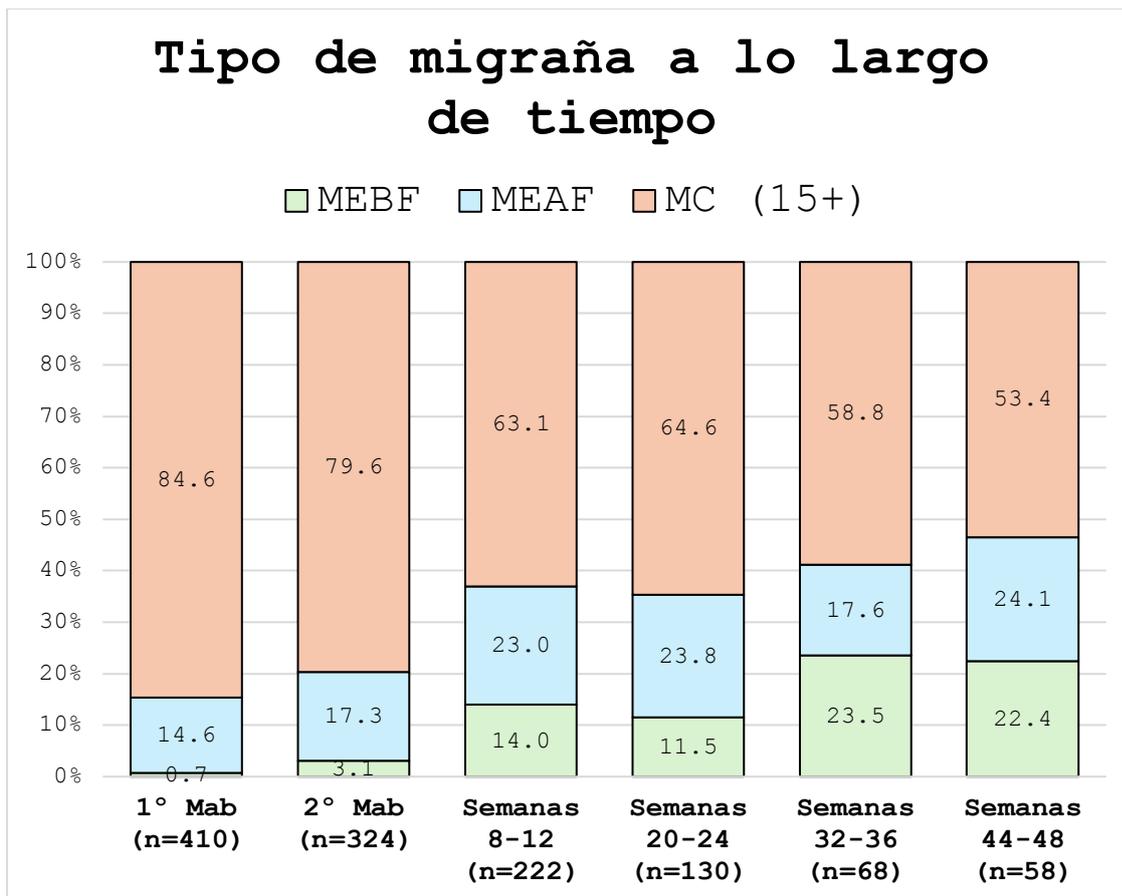
## APÉNDICE SUPLEMENTARIO:

Los centros que participaron en el estudio fueron:

	Frecuencia	Porcentaje
TOTAL	458	100,0
Hospital clínico Universitario de Valladolid	78	17,0
Universitari de Bellvitge y Viladecans	36	7,9
Hospital Universitario de Donostia	36	7,9
Hospital Clinic de Barcelona	34	7,4
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	34	7,4
Hospital Universitario la Princesa	33	7,2
Hospital Universitario Gregorio Marañón	29	6,3
Fundación Jiménez Díaz	23	5,0
Hospital del Mar	22	4,8
Hospital Universitario de Cruces	20	4,4
Hospital Universitario Virgen del Rocío	17	3,7
Hospital Álava Vitoria	16	3,5
Hospital Universitario de Albacete	11	2,4

Hospital de Cabueñes	11	2,4
Hospital Universitario La Paz	9	2,0
Hospital Universitario Galdakao Bizkaia	9	2,0
Hospital Universitario A Coruña (CHUAC)	8	1,7
Hospital Universitario de Basurto	7	1,5
Hospital Universitario de Burgos	7	1,5
Hospital Reina Sofía/Tudela de Navarra	6	1,3
Hospital Universitario Reina Sofía/Córdoba	6	1,3
Hospital Universitario Infanta Elena	3	0,7
Complejo asistencial de Segovia	1	0,2
Hospital Universitario de Canarias	1	0,2
Hospital Universitario Rey Juan Carlos	1	0,2

(Tabla 2)



(Figura 4) MEBF: Migraña episódica de baja frecuencia; MEAF: Migraña episódica de alta frecuencia; MC: Migraña crónica.

Lista complementaria de efectos adversos:

- Esteñimiento (n=30, 6.6%).
- Lesión en el punto de inyección (n=19, 4.1%).
- Mareo (n=15, 3.3%).
- Reacción alérgica (n=4, 0.8%).
- Infección de la vía aérea superior (n=4, 0.9%).
- Dolor de espalda (n=3, 0.7%).
- Eventos cardiovasculares (n=2, 0.4%).
- Dolor abdominal (n=2, 0.4%)
- Eritema (n=2, 0.4%)
- Disnea (n=2, 0.4%)
- Fatiga (n=2, 0.4%)
- Pseudogripe (n=2, 0.4%)
- Molestias abdominales (n=1, 0.2%)

- Hipertensión arterial (n=1, 0.2%)
- Urticaria (n=1, 0.2%)
- Hematoma en el lugar de inyección (n=1, 0.2%)
- Dificultad de concentración (n=1, 0.2%)
- Lesiones cutáneas (n=1, 0.2%)
- Disfonía (n=1, 0.2%)
- Inestabilidad de la marcha (n=1, 0.2%)
- Dolor en las extremidades inferiores (n=1, 0.2%)
- Malestar general (n=1, 0.2%)
- Debilidad muscular (n=1, 0.2%)
- Mialgia (n=1, 0.2%)
- Náuseas (n=2, 0.4%)
- Prurito (n=1, 0.2%)
- Efluvio Telógeno (n=1, 0.2%)
- Empeoramiento del Síndrome de Raynaud (n=1, 0.2%)
- Vértigo (n=1, 0.2%)
- Pérdida de peso (n=1, 0.2%)



# Estudio de Cohortes Sobre la Efectividad y Tolerancia del Cambio de Anticuerpo Monoclonal en Pacientes con Migraña

Alicia Roux Pesqueira; Turores: Dr. Guerrero y Dr. Gracia Azorín.  
Departamento de Neulología HCUV.



## INTRODUCCIÓN

La migraña es el motivo de consulta neurológica más frecuente. En 2018 fueron aprobados en Europa los anticuerpos monoclonales (mAb) anti-CGRP (galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab) y dirigidos frente a su receptor (erenumab) como tratamiento preventivo para la migraña. La hipótesis del estudio es que los pacientes que han fracasado a un tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-CGRP o frente a su receptor, podrían responder a otro fármaco de la misma clase terapéutica.

## OBJETIVOS

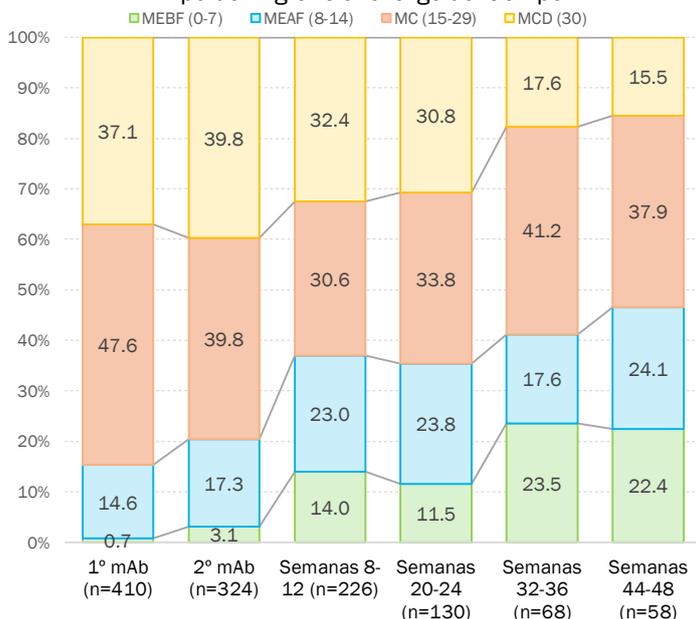
El objetivo principal: evaluar la proporción de pacientes con migraña tratados con un anticuerpo monoclonal anti-CGRP, tras el fracaso del primero que alcanza una respuesta del 50% entre las semanas 8-12.

## MÉTODOS

- Es un estudio observacional con diseño de cohorte ambisecta (prospectiva y retrospectiva), multicéntrico.
- Se estudiaron 458 pacientes adultos con diagnóstico de migraña que recibieron tratamiento con un segundo mAb anti-CGRP tras el fallo de un primer tratamiento con mAb anti-CGRP. Periodo: desde el 1 de noviembre del 2019 - 31 de marzo de 2023. Se revisaron historias clínicas de cada centro, incluyendo posibles calendarios de cefaleas/migrañas/tratamiento.

## RESULTADOS

Tipo de migraña a lo largo del tiempo

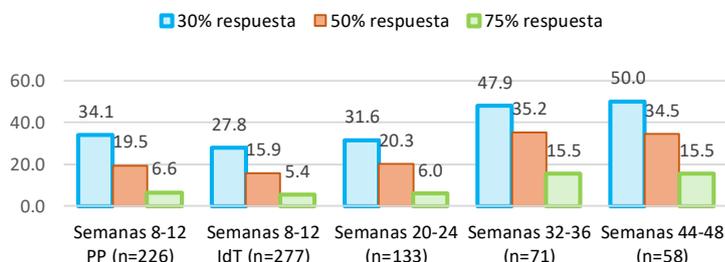


(Fig 2) Tipo de migraña de los pacientes a lo largo del estudio. MEBF: Migraña episódica de baja frecuencia; MEAF: Migraña episódica de alta frecuencia; MC: Migraña crónica; MCD: Migraña crónica con cefalea diaria.

	Basal primer mAb (n=412)	Basal Segundo mAb (n=328)	Semanas 8-12 (n=226)	Semanas 20-24 (n=133)	Semanas 32-36 (n=71)	Semanas 44-48 (n=61)
Días de cefaleas al mes	25 (15-30)	24 (15-30)	18 (10-30)	20 (10-30)	16 (6-15)	15.5 (8-22,7)
Intensidad de la cefalea	79 (70-84)	74 (60-85)	70 (50-80)	59 (50-77,5)	50 (40-71,2)	55 (50-70)
Días de uso de medicación sintomática	18 (10-30)	15 (10-29)	13 (8-22)	14.5 (8-20)	9 (3,7-20)	9 (3-18)
Días de uso de triptán	10 (4-15)	8 (0-15)	7 (0-11)	7 (0-12)	6 (0,5-15,5)	2,5 (0,13-2)
Reducción de DCM con respecto del tratamiento con el primer mAb			2 (0-9)	2 (0-8,5)	4 (0-12)	7 (0-13)
Reducción de DCM con respecto del tratamiento con segundo mAb			0 (0-7) *	1 (0-7) *	3 (0-10) *	5.5 (0-12,2) *

(Tabla 1) Días de cefalea, días de uso de triptanes y días de cefalea al mes. Nota: \* significa P<0.001. DCM (días con cefalea al mes). DCM: días de cefalea al mes

Proporción de Respondedores



(Fig 1) Proporción de respuesta al tratamiento en el estudio en su totalidad.

	Muestra entera	Pacientes con cambio de mecanismo de acción	Pacientes sin cambio de mecanismo de acción	Valor P
30% respuesta en semanas 8-12 PP	77 (34,1%)	34 (27,9%)	43 (41,3%)	0,033
50% respuesta en semanas 8-12 PP	44 (19,5%)	18 (14,8%)	26 (25%)	0,053
75% respuesta en semanas 8-12 PP	15 (6,%)	4 (3,3%)	11 (10,6%)	0,028
30% respuesta en semanas 8-12 IdT	77 (2,8%)	34 (24,3%)	43 (31,4%)	0,187
50% respuesta en semanas 8-12 IdT	44 (1,9%)	18 (12,9%)	26 (19%)	0,163
75% respuesta en semanas 8-12 IdT	15 (5,4%)	4 (2,9%)	11 (8%)	0,057
30% respuesta en semanas 20-24	43 (3,6%)	21 (30%)	21 (33,3%)	0,680
50% respuesta en semanas 20-24	27 (2,3%)	12 (17,1%)	15 (23,8%)	0,340
75% respuesta en semanas 20-24	8 (6%)	1 (1,4%)	7 (11,1%)	0,019
30% respuesta en semanas 32-36	34 (47,9%)	14 (40%)	20 (55,6%)	0,190
50% respuesta en semanas 32-36	25 (35,2%)	10 (28,6%)	15 (41,7%)	0,248
75% respuesta en semanas 32-36	11 (15,5%)	3 (8,6%)	8 (22,2%)	0,112
30% respuesta en semanas 44-48	29 (50%)	14 (48,3%)	15 (51,7%)	0,793
50% respuesta en semanas 44-48	20 (34,5%)	10 (34,5%)	10 (34,5%)	0,999
75% respuesta en semanas 44-48	0 (15,5%)	4 (13,8%)	5 (17,2%)	0,717

(Tabla 2) Comparación de proporción de respuesta entre pacientes con y sin cambio de mecanismo de acción. PP: por protocolo.

## CONCLUSIÓN

- Este es el estudio con el mayor tamaño muestral hasta la fecha.
- Una quinta parte de los pacientes cuyo primer tratamiento monoclonal había fracasado mostró una respuesta del 50% respecto a la situación basal con un segundo mAb. Una tercera parte de los pacientes tuvo respuesta de al menos un 30% a los tres meses de tratamiento con un segundo mAb.
- El cambio de mecanismo de acción de los mAb no mostró diferente efectividad.
- El cambio de mAb fue bien tolerado, menos del 7% de los pacientes suspendió el tratamiento debido a efectos adversos.

## BIBLIOGRFÍA

- Porta-Etessam J, González-García N, Guerrero AL, García-Azorín D. El fracaso a anticuerpos monoclonales frente a CGRP o su receptor no implica la inefectividad de otros fármacos de la misma clase terapéutica. Neurología. 2021 Oct;36(8):638-40.
- Talbot J, Stuckey R, Wood N, Gordon A, Crossingham G, Weatherly S. Switching anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine: real-world observations of erenumab, fremanezumab and galcanezumab. Eur J Hosp Pharm. 2024 Jan 5;ejhpharm-2023-003779.



SCAN ME