Tratamiento preventivo de la migraña con fremanezumab subcutáneo

Preventive treatment of migraine with subcutaneous fremanezumab

Robert Belvis y Noemí Morollón

Unidad de Cefaleas y Neuralgias, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Resumen

El fremanezumab es un anticuerpo monoclonal (MAb) subcutáneo contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (CGRP-MAb) recientemente aprobado para la prevención de la migraña episódica y crónica. Se revisa el mecanismo de acción de los CGRP-MAb y sus resultados en la prevención de la migraña, con especial atención al fremanezumab. Asimismo, se revisan los resultados de las dos pautas que presenta este fármaco (mensual y trimestral), pues ha suscitado interés su pauta trimestral, única entre los tres CGRP-MAb subcutáneos comercializados. Un reciente metaanálisis no ha observado diferencias de eficacia clínicamente significativas entre las dos pautas. Otro estudio ha comunicado que un 69% de los pacientes tratados con fremanezumab prefiere la pauta trimestral. Por otra parte, se analiza el fenómeno *wearing-off* en este fármaco, concluyéndose que no se ha constatado en ninguna de las dos pautas. Adicionalmente, se revisa la seguridad y tolerabilidad del fremanezumab en los estudios, mostrándose excelentes. En definitiva, puede afirmarse que las dos pautas de fremanezumab son similares en cuanto a eficacia en la prevención de la migraña y presentan un excelente perfil de seguridad y tolerabilidad.

Palabras clave: Fremanezumab. CGRP. Migraña. Prevención. Mensual. Trimestral.

Abstract

Fremanezumab is a subcutaneous monoclonal antibody against CGRP (CGRP-MAb) recently approved for the prevention of episodic and chronic migraine. We review the mechanism of action of the CGRP-MAbs and their results in the prevention of migraine, with special attention to fremanezumab. Moreover, we review the results of the two regimens that this drug presents (monthly and quarterly) as their quarterly regimen, unique among the three subcutaneous marketed CGRP-MAbs, have aroused interest. A recent meta-analysis found no clinically significant differences in efficacy between the two regimens. Another study reported that 69% of patients treated with fremanezumab preferred the quarterly regimen. On the other hand, the wearing-off phenomenon in this drug was analysed, concluding that it has not been observed in either of the two regimens. Finally, it can be stated that the two fremanezumab regimens are similar in terms of efficacy in migraine prevention and have an excellent safety and tolerability profile.

Keywords: Fremanezumab. CGRP. Migraine. Prevention. Monthly. Quarterly.

Autor de correspondencia:
Robert Belvis
E-mail: Rbelvis@santpau.cat

Fecha de recepción: 15-11-2021
Fecha de aceptación: 13-12-2021
DOI: 10.24875/KRANION.M21000016

Disponible en internet: 21-02-2022
Kranion. 2021;16:138-45
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN: EL PÉPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA

Cuando la bióloga norteamericana Susan G. Amara¹ describió en 1982 el CGRP, poco podía imaginar que su descubrimiento tendría aplicaciones en la terapia de la migraña. La tabla 1 muestra los péptidos que componen la superfamilia de péptidos calcitonina/CGRP²⁻⁵.

Los péptidos de esta familia tienen dos receptores en las membranas celulares: el *calcitonin receptor* (CTR) y el *calcitonin like receptor* (CLR). Estos receptores están asociados a *receptor activity-modifying proteins* (RAMP). La combinación de los dos receptores con las RAMP determina la especificidad de cada péptido por su receptor (Tabla 2)²⁻⁵.

Se ha constatado que el CGRP no solo actúa en su receptor CLR/RAMP1, sino también en el receptor de amilina 1 (AMY1), que se llama CTR/RAMP1⁶. Ello se debe a que ambos receptores son muy similares en su secuencia de aminoácidos. Por tanto, si se desea anular totalmente el CGRP, se debe actuar sobre los receptores CLR/RAMP1 y los AMY1²⁻⁵. Cabe decir que ninguno de estos péptidos cruza una barrera hematocefálica (BHE) íntegra, pues su tamaño medio es de 150 kD.

El CGRP es un neuropéptido de 37 aminoácidos que existe en dos subformas: α y β ²⁻⁵. Las dos subformas están en el sistema nervioso y comparten los mismos receptores, difiriendo en potencia. La subforma α es mayoritaria en las neuronas somatosensoriales del sistema nervioso central y periférico; y la subforma β es predominante en las neuronas motoras y del sistema gastrointestinal. El α -CGRP está altamente concentrado en las terminales aferentes perivasculares del nervio trigémino (fibras A δ y fibras C), en los somas de las neuronas del ganglio de Gasser y en la *pars caudalis* del núcleo sensitivo del nervio trigémino (bulbo y niveles medulares C1 y C2). También está en los ganglios dorsales paraespinales y en las astas posteriores medulares. En el encéfalo se ha detectado en el tronco (*locus coeruleus*, núcleo del rafe, núcleo grácil y núcleo subtalámico) y en el cerebelo, tálamo, hipotálamo y ganglios basales²⁻⁵. Los estudios de CGRP en células gliales ofrecen datos controvertidos. También hay CGRP en el corazón, arterias coronarias y sistema mientérico. Las principales funciones del CGRP son la desgranulación de mastocitos, la vasodilatación arterial y la extravasación de plasma²⁻⁵.

PÉPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA Y MIGRAÑA

En 1985, el médico sueco Lars Edvinsson realizó un análisis de neuropéptidos tras provocar la estimulación trigeminovascular mediante estimulación eléctrica facial en gatos y después en humanos^{7,8}. Edvinsson constató que el CGRP era el neuropéptido que más aumentaba su concentración. Acto seguido, en 1990, determinó las con-

TABLA 1. Miembros de la superfamilia de péptidos calcitonina/péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)

– Calcitonina
– α -CGRP
– β -CGRP
– Adrenomedulina (AM1)
– Adrenomedulina 2/intermedina (AM2)
– Amilina (AMY)

centraciones de CGRP durante el ataque de migraña en humanos y observó que estaban aumentadas⁹. Experiencias posteriores han confirmado este hallazgo durante el ataque de migraña en sangre venosa periférica y yugular, en LCR, lágrimas y saliva^{10,11}. Asimismo, se ha detectado CGRP elevado durante la migraña crónica¹². Por otra parte, la infusión intravenosa de CGRP provoca ataques migraña-like en un 62% de pacientes con migraña¹³⁻¹⁹.

Por todos estos motivos, se desarrollaron fármacos orales para el tratamiento sintomático de la migraña que antagonizaban el CGRP, los gepantes²⁰. Los gepantes mostraron resultados positivos de eficacia en los ensayos clínicos, pero lamentablemente, su desarrollo se interrumpió al constatar que algunos de ellos inducían hepatopatía.

LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL PÉPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA

Para eludir el paso hepático se diseñaron anticuerpos monoclonales específicos contra el CGRP (CGRP-MAb) que bloquean el CGRP ligando o el receptor CRL/RAMP utilizando vías parenterales. Con este enfoque completaron su desarrollo los CGRP-MAb subcutáneos fremanezumab, galcanezumab, erenumab y el intravenoso eptinezumab. La tabla 3 muestra sus principales diferencias.

Los ensayos clínicos de fase III que han analizado el efecto preventivo en la migraña de los CGRP-MAb han seguido las directrices marcadas por la *International Headache Society*^{21,22}. Todos tienen diseños similares: multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego. La principal variable de eficacia empleada ha sido la reducción de días de migraña al mes (DMM) y se consideró como «respuesta» una reducción $\geq 50\%$ de DMM tras 12 semanas de tratamiento^{21,22}.

Los cuatro CGRP-MAb han mostrado eficacia en los 18 ensayos clínicos de fase III realizados (n = 8.926 pacientes), lo que les confiere «eficacia de grupo»²³. En promedio, los CGRP-MAb reducen 1,4 DMM respecto al placebo²³. Asimismo, se ha podido constatar una excelente seguridad, informándose tan solo infecciones del

TABLA 2. Especificidad de la familia de péptidos calcitonina/péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) con sus receptores de membrana

Péptidos	Tipo de receptor	Tipo de RAMP	Ubicación anatómica	Funciones
Calcitonina	CTR	/	Tiroides (células C)	Homeostasis del calcio
CGRP α y β	CLR	RAMP1	Sistema nervioso central y periférico	Vasodilatación, extravasación de plasma y desgranulación mastocitos
Adrenomedulina 1 (AM1)	CLR	RAMP2	Endotelio	Vasodilatación, homeostasis vascular y angiogénesis. Control de la TA
Adrenomedulina 2/intermedina (AM2/IMD)	CLR	RAMP3		
Amilina 1 (AMY1)	CTR	RAMP1	Células β páncreas, riñón, adipocitos, macrófagos	Regula la alimentación. Relacionada con la saciedad, cardiovascular
Amilina 2 (AMY2)	CTR	RAMP2		
Amilina 3 (AMY3)	CTR	RAMP3		

CLR: *calcitonin like receptor*; CTR: *calcitonin receptor*; RAMP: *receptor activity-modifying protein*; TA: tensión arterial.

TABLA 3. Principales diferencias entre los anticuerpos monoclonales subcutáneos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP-MAb)

Nombre	Vía	Tipo	Target	Vida $\frac{1}{2}$	Dosis
Erenumab AMG334	SC	IgG2a Humano	Receptor CGRP (CLR/RAMP 1)	21 d	70-140 mg/mes
Fremanezumab TEV48125	SC	IgG2a Humanizado	Ligando CGRP α y β	39-48 d	225 mg/mes 675 mg/3 meses
Galcanezumab LY2951742	SC	IgG4 Humanizado	Ligando CGRP α y β	25-30 d	120 mg/mes (carga 240 mg)
Eptinezumab ALD403	IV	IgG1 Humanizado	Ligando CGRP α y β	31 d	100-300 mg/3 meses

CLR/RAMP: *calcitonin like receptor/receptor activity-modifying protein*; SC: vía subcutánea; IV: vía intravenosa.

tracto respiratorio superior, dolor en el área de punción y estreñimiento. Todo esto ha permitido su aprobación por la *European Medicine Agency* para el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes con ≥ 4 DMM. En España están financiados por la Sanidad pública en pacientes con ≥ 8 DMM en los que hayan fallado previamente tres fármacos preventivos, siendo uno de ellos toxina onabotulínica A en migraña crónica.

Hasta el momento se han realizado seis metaanálisis para valorar la eficacia y seguridad de los CGRP-MAb en la prevención de la migraña²³⁻²⁸. En los cinco primeros no se observaron diferencias entre ellos²⁴⁻²⁸, pero en el sexto sí²³. Los tres CGRP-MAb subcutáneos son eficaces. Sin embargo, el fremanezumab parece ser el CGRP-MAb con más probabilidad de eficacia seguido del erenumab y el galcanezumab²³. Asimismo, el fremanezumab y el erenumab no presentan efectos adversos relevantes frente al placebo y el galcanezumab presenta mayor probabilidad de dolor en el lugar de punción²³.

Además, se ha informado que el inicio de la eficacia es muy rápido, observándose una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de DMM tan pronto como al final de la primera semana de tratamiento, iniciándose la separación de las curvas de eficacia entre fremanezumab y el placebo a las 24 horas de la primera inyección²⁹.

Fremanezumab

El fremanezumab es un CGRP-MAb humanizado de tipo IgG2a que se administra de forma subcutánea. Su vida media es de 39-48 días y presenta dos dosis y pautas de inyección: 225 mg/mes y 675 mg/3 meses.

Mecanismo de acción del fremanezumab en la migraña

El fremanezumab tiene como diana el CGRP ligando (Tabla 2), inhibiendo la activación de los nociceptores

TABLA 4. Resultados de eficacia y seguridad de los ensayos clínicos de fase III aleatorizados y controlados con placebo de fremanezumab en la prevención de la migraña

	HALO-ME (n = 875)	HALO-MC (n = 1.130)	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 – 225 mg mensual – Placebo	– 675 mg trimestral – 225 mg mensual – Placebo	– 675 mg trimestral – 225 mg mensual – Placebo
Exclusión si fallo a ≥ 2 preventivos	Sí	Sí	No (incluyó fallo a 2-4 familias de preventivos)
Variable 1. ^a : $\downarrow$ DMM	Trimestral: –3,4 DMM Mensual: –3,7 DMM	Trimestral: –4,2 DCM Mensual: –4,8 DCM	Trimestral: –3,4 DMM Mensual: –4,1 DMM
Tasa de respuesta ($\downarrow$ DMM $\geq 50\%$)	Trimestral: 44,4% Mensual: 47,7%	Trimestral: 38% Mensual: 41%	Trimestral: 50% Mensual: 35%
Efectos secundarios	2% de los pacientes (molestias en zona de inyección)	2% de los pacientes (molestias en zona de inyección)	5% de los pacientes (molestias en zona de inyección)

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

menínges de tipo A δ inducida por la depresión cortical propagada. Sin embargo, no inhibe los nociceptores de tipo C³⁰. Asimismo, el fremanezumab puede prevenir la activación y sensibilización de las neuronas trigeminovasculares de alto umbral (centrales) por la depresión cortical propagada, pero no su activación desde la piel o la córnea, lo que puede explicar la específica acción del fremanezumab en la migraña, pues no parece actuar en otras entidades con dolor, y un lugar de acción predominantemente periférico³¹.

Además, experimentos con fremanezumab marcado con moléculas fluorescentes demuestran que cuando la BHE está íntegra, el fremanezumab solo aparece en las meninges, vasos menínges, ganglio de Gasser, ganglio de la raíz dorsal C2, ganglio esfenopalatino y ganglio simpático cervical superior, pero no aparece en el núcleo del nervio trigémino, tálamo, hipotálamo ni córtex. En cambio, sí aparece en el córtex ante una disrupción de la BHE. Este hallazgo sugiere que el fremanezumab ejerce su efecto actuando mayoritariamente, si no exclusivamente, fuera del cerebro^{32,33}.

Eficacia del fremanezumab en el tratamiento preventivo de la migraña

El fremanezumab se ha evaluado en dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III: uno en migraña episódica (ensayo HALO-ME)³⁴ y otro en migraña crónica (HALO-MC)³⁵. Ambos ensayos excluyeron a los pacientes que hubieran fallado a dos o más fármacos preventivos previamente. Por ello, se realizó un tercer ensayo, FOCUS³⁶,

que permitió incluir pacientes que no habían respondido a 2-4 preventivos. Los tres ensayos tuvieron tres brazos terapéuticos: dosis trimestral de 675 mg, dosis mensual de 225 mg y placebo³⁴⁻³⁶.

La tasa de respuesta en migraña episódica (HALO-ME) fue del 46%³⁴, en migraña crónica (HALO-MC) del 40%³⁴ y en los pacientes altamente refractarios (FOCUS) del 35%³⁶ (Tabla 4). La tasa de respuesta media de fremanezumab, incluyendo los tres ensayos, es del 42%, con una disminución media de 4,5 días de cefalea al mes (DCM) y de 5 DMM³⁴⁻³⁶.

Posteriormente se comunicaron los resultados de las fases abiertas de los ensayos HALO-ME, HALO-MC y FOCUS, observándose que tras seis meses de tratamiento, la eficacia de las pautas mensual y trimestral se mantenía³⁷. Un ensayo posterior, incluyendo 312 pacientes, ha analizado la eficacia a los 12 meses³⁸, mostrando el mantenimiento de la eficacia y la ausencia de efectos adversos. Finalmente, un último ensayo ha hecho un análisis específico en población asiática (n = 575 pacientes), confirmando también la seguridad y la eficacia de fremanezumab^{39,40}.

Seguridad y tolerabilidad del fremanezumab

La tasa de efectos adversos en los tres ensayos fue del 3-4%, siendo los más frecuentes las molestias en el lugar de inyección³⁴⁻³⁶. Actualmente se han publicado un metaanálisis (n = 3.404)⁴¹ y un *pool data*-análisis (n = 2.566)⁴² que han concluido que la seguridad y

tolerabilidad son excelentes, con un balance óptimo de eficacia/seguridad.

Otras cuestiones relevantes sobre el fremanezumab

Se han realizado análisis específicos de:

- Efecto sobre la gravedad y duración del dolor. El fremanezumab reduce un 34-43% los días de dolor moderado o grave en un estudio (n = 2.843)^{43,44}.
- Efectos sobre los días de uso de medicación sintomática. El fremanezumab consigue reducir un 22-36% los días de necesidad de medicación sintomática (n = 865)^{44,45}.
- Efecto sobre los síntomas asociados. Los pacientes tratados con fremanezumab reducen significativamente los días con náuseas y vómitos, fotofobia y fonofobia (n = 865)⁴⁵.
- Pacientes «difíciles de tratar». Varios estudios han valorado al subgrupo de pacientes denominado «difíciles de tratar» (pacientes con uso excesivo de analgésicos, con depresión o con uso concomitante de otros preventivos), observando⁴⁶:
 - Uso excesivo de analgésicos. Hasta un 60% de los pacientes que usan analgésicos en exceso tratados con fremanezumab dejan de cumplir criterios de uso excesivo a los seis meses (n = 1.110)^{46,47}.
 - Pacientes con depresión. El fremanezumab no presenta diferencias de eficacia en la migraña de pacientes con depresión. Adicionalmente, la depresión también mejora, con una reducción de 10 puntos en la escala PHQ (*Patient Health Questionnaire*)-9 a los 12 meses (n = 1.103)^{46,48}.
 - Uso concomitante de otros preventivos. El fremanezumab es eficaz y seguro en pacientes que toman otros preventivos (n = 1.110), siendo los más usados en los estudios la amitriptilina y el topiramato^{46,49}.
- Tasa de reversión de migraña crónica a migraña episódica. Se ha informado que un 50-53% de los pacientes revierten su migraña crónica a migraña episódica a los tres meses de tratamiento (n = 1.088)⁵⁰.
- PRO (*patient-reported outcomes*). La puntuación de la escala MSQ (*Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*) y del índice HIT-6 (*Headache Impact Test-6*) mejoran significativamente respecto al grupo placebo⁴⁶.
- Calidad de vida. Los pacientes tratados con fremanezumab han mostrado mejoras significativas en la puntuación de todas las escalas aplicadas: MS-QoL (*Multiple Sclerosis Quality of Life*), EQ-5D-5L (*EuroQol 5 Dimensions 5 Levels*), PGIC (*Patients' Global Impression of Change*) y WPAI:GH (*Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health*) (n = 1.121)^{46,51,52}. Asimismo, los

pacientes con fremanezumab presentan mayor número de días sin nada de dolor y estado funcional normal que los pacientes tratados con placebo (n = 563)⁵³. Además, se ha observado una mejoría significativa en la calidad del sueño, la ansiedad y la calidad del tiempo pasado con allegados (n = 253)⁵⁴.

- Productividad. El fremanezumab mejora la productividad laboral medida por los ítems de productividad de la escala WPAI. Asimismo, reduce el presentismo laboral de forma significativa. No obstante, a pesar de que hubo una tendencia en la reducción del absentismo, esta no fue significativa respecto al placebo (n = 1.121)^{51,52}.
- Embarazo y lactancia. Actualmente, se han notificado a la *World Health Organization pharmacovigilance data base* 13 pacientes que se han quedado embarazadas durante el tratamiento con fremanezumab⁵⁵. No se ha detectado toxicidad materna, defectos neonatales o abortos.
- Población pediátrica. No existen datos de seguridad ni de eficacia de fremanezumab en niños, aunque se está preparando un ensayo ajustando la dosis en niños de < 45 kg a 120 mg/mes⁵⁶.
- Autoinyector vs. jeringuilla de fremanezumab. Se han comparado ambos mecanismos de inyección y no se han observado diferencias en seguridad y tolerabilidad⁵⁷.

La pauta trimestral de fremanezumab

El fremanezumab es el único CGRP-MAb subcutáneo que dispone de una pauta trimestral. La pauta trimestral de fremanezumab ha suscitado gran interés por su comodidad para el paciente y porque aumenta la adhesión terapéutica. Por otra parte, el fremanezumab es actualmente un fármaco de prescripción hospitalaria y la pauta trimestral reduce un 66% la carga asistencial relacionada con su dispensación por enfermería y/o por las farmacias hospitalarias. Además, en los actuales tiempos de pandemia, la pauta trimestral reduce el contacto de los pacientes con los centros hospitalarios. Probablemente, por todos estos motivos, un 69% de los pacientes tratados con fremanezumab prefiere la pauta trimestral⁵³. Esta pauta no solo ha generado interés, también ha provocado dudas ante la posibilidad de un efecto *wearing-off* (efecto final de dosis).

Análisis del efecto wearing-off

Un estudio (n = 1.890) ha analizado específicamente esta cuestión seleccionando la variable días de migraña a la semana (DMS). Se realizaron las siguientes comparaciones en los meses 3, 6, 9 y 15⁵⁸:

- DMS en las semanas 1-2 vs. las semanas 3-4.
- DMS en las semanas 1-3 vs. la semana 4.
- DMS en las semanas 1-2 y las semanas 11-12.

No se observaron diferencias de eficacia en los periodos comparados entre las dos pautas, ni en migraña episódica ni en crónica, descartando el efecto.

Comparación de fremanezumab mensual vs. trimestral

No se observó ninguna diferencia de seguridad ni eficacia entre las dos pautas de fremanezumab en los tres ensayos de fase III realizados³⁴⁻³⁶, tal como ya anticipaban los modelos predictivos aplicados en un estudio de 10.000 pacientes virtuales⁵⁹. Sin embargo, un metaanálisis⁶⁰ que ha englobado los ensayos HALO-EM, HALO-CM y FOCUS (n = 1.884) ha analizado específicamente esta cuestión, informando una diferencia estadísticamente significativa de la eficacia a las 12 semanas a favor de la pauta mensual frente a la trimestral. No obstante, dicha diferencia, de tan solo 0,3 DMM, difícilmente puede ser apreciada por el paciente y, por otra parte, este metaanálisis no contrasta ambas dosis a los 6 o a los 12 meses. Además, como se ha comentado antes, un 69% de los pacientes tratados con fremanezumab prefiere la pauta trimestral⁵³.

Primeros datos de real-world experience y últimos estudios de fremanezumab

Se ha presentado un proyecto europeo de registro de la *real-world experience* de tratamiento con fremanezumab, pero aún no ha ofrecido datos⁶¹. En la última reunión anual de la *American Academy of Neurology* (2021) se han presentado siete estudios, no publicados a fecha de la redacción de este trabajo:

- Un estudio de efectividad y tolerabilidad ha comparado ambos regímenes de fremanezumab y no ha hallado diferencias en un seguimiento de seis meses en pacientes con migraña episódica ni crónica (n = 1.003). Asimismo, ha informado que parece haber un incremento de la mejoría con el paso de los meses⁶².
- Un segundo estudio (n = 987) ha confirmado las conclusiones del anterior y, además, ha mostrado mejoría de las comorbilidades: hipertensión arterial, depresión, ansiedad, dolor de espalda, insomnio o fibromialgia⁶³.
- Un tercer trabajo (n = 987) ha evaluado el grado de adhesión terapéutica y persistencia en pacientes con dosis mensual frente a trimestral de fremanezumab, objetivando diferencias en ambos ítems a favor del régimen trimestral. No ha constatado, sin embargo, diferencias en las tasas de reiniciación o *switching*⁶⁴.
- Otro estudio (n = 883) ha mostrado que el número necesario de pacientes que tratar (NNT) con fremanezumab es de 3,0 en la migraña crónica y de 2,9 en la migraña episódica, NTT mejor que el de topiramato (4), valproato (4) y propranolol (4,5)⁶⁵.

- Una quinta investigación (n = 772) no ha constatado diferencias de eficacia si se realiza *switching* entre las dos pautas de fremanezumab⁶⁶.
- Otro trabajo (n = 1.002) ha comunicado que no hay diferencias de efectividad en el tratamiento de la migraña crónica de alta frecuencia (≥ 19 DCM) frente a la migraña crónica de «baja frecuencia» (15-18 DCM)⁶⁷.

Finalmente, se ha presentado un *pool-data analysis* (n = 2.842) que ha evaluado la seguridad cardiovascular del fremanezumab, constatando que no hay riesgo aumentado de efectos adversos incluso en pacientes con ≥ 2 factores de riesgo cardiovascular⁶⁸.

CONCLUSIONES

El fremanezumab es un CGRP-MAb indicado en la migraña episódica y crónica que ha demostrado eficacia, efectividad, seguridad y buena tolerabilidad en numerosos ensayos clínicos, estudios abiertos y análisis *ad-hoc*. Las dos pautas de fremanezumab, mensual y trimestral, son clínicamente similares en cuanto a eficacia en la prevención de la migraña y presentan un excelente perfil de seguridad. Se dispone de datos acerca de que dos de cada tres pacientes prefieren la pauta trimestral.

FINANCIACIÓN

La presente revisión no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran haber recibido honorarios por participar como consultores, conferenciantes o en proyectos de investigación promovidos por las siguientes empresas farmacéuticas: TEVA, Novartis, Lilly, Abbvie-Allergan, Chiesi, Abbot, Exeltis, Bial, Almirall, MSD y Noema.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta revisión no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature*. 1982;298:240-4.
2. Hay DL, Garelja ML, Poyner DR, Walker CS. Update on the pharmacology of calcitonin/CGRP family of peptides: IUPHAR Review 25. *Br J Pharmacol*. 2018;175(1):3-17.
3. Hendrikse ER, Bower RL, Hay DL, Walker CS. Molecular studies of CGRP and the CGRP family of peptides in the central nervous system. *Cephalalgia*. 2019;39:403-19.
4. Rees TA, Hendrikse ER, Hay DL, Walker CS. Beyond CGRP: The calcitonin peptide family as targets for migraine and pain. *Br J Pharmacol*. 2021 Jun 29. doi: 10.1111/bph.15605. Online ahead of print.
5. Edvinsson L, Edvinsson JCA, Haanes KA. Biological and small molecule strategies in migraine therapy with relation to the CGRP family of peptides. *Br J Pharmacol*. 2021 Aug 19. doi: 10.1111/bph.15669. Online ahead of print.
6. Walker CS, Eftekhari S, Bower RL, Wilderman A, Insel PA, Edvinsson L, et al. A second trigeminal CGRP receptor: function and expression of the AMY1 receptor. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;2:595-608.
7. Edvinsson L, Fredholm BB, Hamel E, Jansen I, Verrecchia C. Perivascular peptides relax cerebral arteries concomitant with stimulation of cyclic adenosine monophosphate accumulation or release of an endothelium-derived relaxing factor in the cat. *Neurosci Lett*. 1985;58:213-7.
8. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol*. 1988;23:193-6.
9. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28:183-7.
10. Riesco N, Cernuda-Morollón E, Pascual J. Neuropeptides as a marker for chronic headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21:18.
11. Kamm K, Straube A, Ruscheweyh R. Calcitonin gene-related peptide levels in tear fluid are elevated in migraine patients compared to healthy controls. *Cephalalgia*. 2019;39:1535-43.
12. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013;81:1191-6.
13. Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, Franceschini M, Codini M, Glioti G, et al. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia*. 1995;15:384-90.
14. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002;22:54-61.
15. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2010;30:1179-86.
16. Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, van der Geest RJ, van der Koning P, Larsson HBW, et al. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol*. 2011;69:635-45.
17. Guo S, Vollesen ALH, Olesen J, Ashina M. Premonitory and nonheadache symptoms induced by CGRP and PACAP38 in patients with migraine. *Pain*. 2016;157:2773-81.
18. Christensen CE, Younis S, Deen M, Khan S, Ghanizada H, Ashina M. Migraine induction with calcitonin gene-related peptide in patients from erenumab trials. *J Headache Pain*. 2018;19:105.
19. Ashina M, Hansen JM, Å Dunga BO, Olesen J. Human models of migraine - short-term pain for long-term gain. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:713-24.
20. Edvinsson L. The journey to establish CGRP as a migraine target: A retrospective view. *Headache*. 2015;55:1249-55.
21. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al.; International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2018;38:815-32.
22. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al.; International Headache Society Clinical Trials Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2020;40:1026-44.
23. Wang X, Chen Y, Song J, You C. Efficacy and safety of monoclonal antibody against calcitonin gene-related peptide or its receptor for migraine: A systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:649143.
24. Hou M, Xing H, Cai Y, Li B, Wang X, Li P, et al. The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2017;18:42.
25. Hong P, Wu X, Liu Y. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for preventive treatment of episodic migraine: A meta analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;154:74-8.
26. Zhu Y, Liu Y, Zhao J, Han Q, Liu L, Shen X. The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2018;39:2097-106.
27. Han L, Liu Y, Xiong H, Hong P. CGRP monoclonal antibody for preventive treatment of chronic migraine: An update of meta-analysis. *Brain Behav*. 2019;9:e01215.
28. Deng H, Li GG, Nie H, Feng YY, Guo GY, Guo WL, et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2020;20:57.
29. Winner PK, Spierings ELH, Yeung PP, Aycardi E, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, et al. Early onset of efficacy with fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *Headache*. 2019;59:1743-52.
30. Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR, Schain AJ, Nosedá R, Stratton J, et al. Fremanezumab-a humanized monoclonal anti-CGRP antibody-inhibits thinly myelinated (Aδ) but not unmyelinated (C) meningeal nociceptors. *J Neurosci*. 2017;37:10587-96.
31. Melo-Carrillo A, Nosedá R, Nir RR, Schain AJ, Stratton J, Strassman AM, et al. Selective inhibition of trigeminovascular neurons by fremanezumab: A humanized monoclonal anti-CGRP antibody. *J Neurosci*. 2017;37:7149-63.
32. Nosedá R, Schain AJ, Melo-Carrillo A, Tien J, Stratton J, Mai F, et al. Fluorescently-labeled fremanezumab is distributed to sensory and autonomic ganglia and the dura but not to the brain of rats with uncompromised blood brain barrier. *Cephalalgia*. 2020;40:229-40.
33. Melo-Carrillo A, Schain AJ, Stratton J, Strassman AM, Burstein R. Fremanezumab and its isotype slow propagation rate and shorten cortical recovery period but do not prevent occurrence of cortical spreading depression in rats with compromised blood-brain barrier. *Pain*. 2020;161:1037-43.
34. 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*. 2018;319:1999-2008.
35. 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*. 2017;377:2113-22.
36. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab vs. 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;394:1030-40.
37. Ashina M, Cohen JM, Galic M, Campos VR, Barash S, Ning X, et al. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. *J Headache Pain*. 2021;22:68.
38. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung 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:e2487-e2499.
39. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, Igarashi H, Hirata K, Takeshima T, et al. Efficacy and safety of fremanezumab for chronic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache*. 2021;61:1092-101.
40. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, 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*. 2021;61:1102-11.
41. Huang IH, Wu PC, Lee YH, Kang YN. Optimal treatment strategy of fremanezumab in migraine prevention: a systematic review with network meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep*. 2020;10:18609.
42. Silberstein SD, McAllister P, Ning X, Faulhaber N, Lang N, Yeung P, et al. Safety and tolerability of fremanezumab for the prevention of migraine: A pooled analysis of phases 2b and 3 clinical trials. *Headache*. 2019;59:880-90.
43. Ashina M, Cohen JM, Gandhi SK, Du E. Reduction in the severity and duration of headache following fremanezumab treatment in patients with episodic and chronic migraine. *Headache*. 2021;61:916-26.
44. Halker Singh RB, Aycardi E, Bigal ME, Loupe PS, McDonald M, Dodick DW. Sustained reductions in migraine days, moderate-to-severe headache days and days with acute medication use for HFEM and CM patients taking fremanezumab: Post-hoc analyses from phase 2 trials. *Cephalalgia*. 2019;39:52-60.
45. Brandes JL, Kudrow D, Yeung PP, Sakai F, Aycardi E, Blankenbiller T, et al. Effects of fremanezumab on the use of acute headache medication and associated symptoms of migraine in patients with episodic migraine. *Cephalalgia*. 2020;40:470-7.
46. Friedman DI, Cohen JM. Fremanezumab: a disease-specific option for the preventive treatment of migraine, including difficult-to-treat migraine. *Emerg Top Life Sci*. 2020;4:179-90.
47. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, Yang R, Ashina S, Katsarava Z. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain*. 2020;21:114.
48. Lipton RB, Cohen JM, Galic M, Seminerio MJ, Yeung PP, Aycardi E, et al. Effects of fremanezumab in patients with chronic migraine and comorbid depression: Subgroup analysis of the randomized HALO CM study. *Headache*. 2021;61:662-72.
49. Pazdera L, Cohen JM, Ning X, Campos VR, Yang R, Pozo-Rosich P. Fremanezumab for the preventive treatment of migraine: Subgroup analysis by number of prior preventive treatments with inadequate response. *Cephalalgia*. 2021;41(10):1075-88.
50. Lipton RB, Cohen JM, Bibeau K, Galic M, Seminerio MJ, Ramirez Campos V, et al. Reversion from chronic migraine to episodic migraine in patients treated with fremanezumab: Post hoc analysis from HALO CM study. *Headache*. 2020;60:2444-53.
51. Lipton RB, Cohen JM, Gandhi SK, Yang R, Yeung PP, Buse DC. Effect of fremanezumab on quality of life and productivity in patients with chronic migraine. *Neurology*. 2020;95:e878-e888.
52. Spierings ELH, Ning X, Ramirez Campos V, Cohen JM, Barash S, Buse DC. Improvements in quality of life and work productivity with up to 6 months of fremanezumab treatment in patients with episodic and chronic migraine and documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine-preventive medications in the phase 3b FOCUS study. *Headache*. 2021;61(9):1376-86.
53. Van der Pluym J, Dodick DW, Lipton RB, Ma Y, Loupe PS, Bigal ME. Fremanezumab for preventive treatment of migraine: Functional status on headache-free days. *Neurology*. 2018;91:e1152-e1165.
54. Buse DC, Gandhi SK, Cohen JM, Ramirez-Campos V, Cloud B, Yang R, et al. Improvements across a range of patient-reported domains with fremanezumab treatment: results from a patient survey study. *J Headache Pain*. 2020;21:109.
55. Nosedá R, Bedussi F, Gobbi C, Zecca C, Ceschi A. Safety profile of erenumab, galcanezumab and fremanezumab in pregnancy and lactation: Analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Cephalalgia*. 2021;41:789-98.

56. Cohen-Barak O, Radivojevic A, Jones A, Fiedler-Kelly J, Gillespie M, Brennan M, et al. Dose selection for fremanezumab (AJOVY) phase 3 pediatric migraine studies using pharmacokinetic data from a pediatric phase 1 study and a population pharmacokinetic modeling and simulation approach. *Cephalalgia*. 2021;41(10):1065-74.
57. Cherniakov I, Cohen-Barak O, Tiver R, Gillespie M, Kessler Y, Gutierrez M, et al. A pharmacokinetic bioequivalence study of fremanezumab administered subcutaneously using an autoinjector and a prefilled syringe. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021;10(9):1018-27.
58. Blumenfeld AM, Stevanovic DM, Ortega M, Cohen JM, Seminerio MJ, Yang R, et al. No "wearing-off effect" seen in quarterly or monthly dosing of fremanezumab: Subanalysis of a randomized long-term study. *Headache*. 2020;60:2431-43.
59. Fiedler-Kelly J, Passarelli J, Ludwig E, Levi M, Cohen-Barak O. Effect of fremanezumab monthly and quarterly doses on efficacy responses. *Headache*. 2020;60:1376-91.
60. Gao B, Lu Q, Wan R, Wang Z, Yang Y, Chen Z, et al. Monthly vs. quarterly fremanezumab for the prevention of migraine: a systemic review and meta-analysis from randomized controlled trials. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2021;394:819-28.
61. Ashina M, Amin FM, Kokturk P, Cohen JM, Konings M, Tassorelli C, et al. PEARL study protocol: a real-world study of fremanezumab effectiveness in patients with chronic or episodic migraine. *Pain Manag*. 2021;11(6):647-54.
62. Cohen JM, Thompson S, Ayyagari R, Maurice T, Driessen MS, Seminerio M, et al. US real-world effectiveness of quarterly and monthly fremanezumab for reducing migraine days and headache days in adult patients with migraine. *Neurology*. 2021;96(15 Suppl): abst 4191.
63. Krasenbaum LJ, Thompson SF, Cohen JM, Tangirala K, Chen CC. Baseline comorbidities and changes in acute medication used by quarterly and monthly dosing regimens in patients prescribed Ajovy in US physician practices. *Neurology*. 2021;96(15 Suppl): abst 4274.
64. Tangirala K, Cohen JM, Pandya S, Krasenbaum LJ, Thompson SF, Chen CC. Evaluating baseline characteristics and real-world adherence, persistence, switching, and reinitiation by quarterly and monthly dosing regimen in patients prescribed AJOVY® in US physician practices [Internet]. Teva Pharmaceuticals USA, Inc.; data presented at the 2021 American Academy of Neurology (AAN) Virtual Annual Meeting, April 17-22. Disponible en: <https://www.tevapharm.com/news-and-media/latest-news/new-clinical-and-real-world-data-evaluating-efficacy-of-ajovy-fremanezumab-vfrm-injection-and-reduction/>
65. Ashina M, Cohen JM, Galic M, Ramirez Campos V, Du E, Ning X, et al. Number needed to treat/harm for fremanezumab in patients who had inadequate response to 2 to 4 prior migraine preventive medication classes. *Neurology*. 2021;96(15 Suppl):abst 2055.
66. Gladstone J, Diener HC, Ning X, Cohen JM, Ramirez Campos V, Du E, et al. Efficacy in patients switching from quarterly to monthly fremanezumab or maintained on monthly fremanezumab treatment over 6 months in the phase 3b FOCUS study. *Neurology*. 2021;96(15 Suppl): abst 2124.
67. McAllister P, Cohen JM, Ning X, Ramirez Campos V, Barash S, Ashina M. Efficacy of fremanezumab in patients with low and high frequency chronic migraine. *Neurology*. 2021;96(15 Suppl): abst 4300.
68. Nahas SJ, Jürgens TP, Kessler Y, Ning X, Cohen JM, Ramirez Campos V, et al. Cardiovascular safety of fremanezumab in patients with migraine and cardiovascular medical history or risk factors: a pooled analysis of phase 3 studies. *Neurology*. 2021;96(15 Suppl): abst 2382.