



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

EPTINEZUMAB, UN NUEVO ACTOR EN EL ESCENARIO DE LA PROFILAXIS ANTIMIGRAÑOSA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

AUTOR: Alberto Aiman Hamaui Akkad

MODALIDAD: Revisión bibliográfica

TUTOR: José Manuel del Moral Sánchez

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. RESUMEN | 4 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 5 |
| 2.1. Clasificación, sintomatología y factores de riesgo | 5 |
| 2.2. Fisiopatología | 6 |
| 2.3. Epidemiología | 7 |
| 2.4. Carga y coste | 7 |
| 2.5. Manejo de la migraña en España | 8 |
| 2.5.1. Diagnóstico | 8 |
| 2.5.2. Tratamiento | 8 |
| 2.5.2.1. Medidas generales | 8 |
| 2.5.2.2. Tratamiento sintomático | 9 |
| 2.5.2.3. Tratamiento preventivo | 10 |
| 2.5.2.4. Nuevo tratamiento preventivo: anticuerpos monoclonales | 11 |
| 2.6. Financiación de medicamentos en España | 12 |
| 3. OBJETIVOS | 14 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS | 14 |
| 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 16 |
| 5.1. Revisión de la eficacia de los anticuerpos monoclonales | 16 |
| 5.2. Revisión de la seguridad de los anticuerpos monoclonales | 21 |
| 5.3. Estudio farmacoeconómico | 24 |
| 5.4. Posicionamiento preliminar de Eptinezumab | 26 |
| 6. CONCLUSIONES | 32 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 33 |

ÍNDICE DE TABLAS E ILUSTRACIONES

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Tipos de factores de riesgo. | 6 |
| Tabla 2. Características principales de los ACM antimigrañosos..... | 11 |
| Tabla 3. Características de los ensayos clínicos de erenumab..... | 16 |
| Tabla 4. Características de los ensayos clínicos de galcanezumab..... | 18 |
| Tabla 5. Características de los ensayos clínicos de fremanezumab | 19 |
| Tabla 6. Características de los ensayos clínicos de eptinezumab. | 20 |
| Tabla 7. Estudio farmacoeconómico de los ACM..... | 24 |
| Tabla 8. Comparación Indirecta Ajustada de los distintos ACM: comparación de las eficacias de cada brazo analizado en los EC. | 28 |
| | |
| Ilustración 1. Perfil del paciente tipo con migraña en España | 7 |
| Ilustración 2. Medicamentos empleados para el tratamiento sintomático de la migraña. | 9 |
| Ilustración 3. Guía farmacoterapéutica del tratamiento de la ME y MC..... | 10 |
| Ilustración 4. Proceso de fijación de precio y financiación de los medicamentos en España | 13 |
| Ilustración 5. Posicionamiento terapéutico preliminar. | 31 |

ABREVIATURAS

IHS (International Headache Society)

ICHD-III (International Classification of Headache Disorders III)

MC (Migraña crónica)

ME (Migraña episódica)

SNS (Sistema Nacional de Salud)

ACM (Anticuerpo monoclonal)

CIPM (Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos)

DGCCSSNSF (Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia)

IPT (Informe de posicionamiento terapéutico)

BIFIMED (Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos)

1. RESUMEN

La migraña es una enfermedad neurológica frecuente, incapacitante y con un alto coste tanto para los pacientes como para el Sistema Nacional de Salud. El tratamiento se fundamenta en tres pilares: cambios en el estilo de vida y acción sobre los factores desencadenantes, tratamiento sintomático y tratamiento preventivo. Los anticuerpos monoclonales anti-CGRP (erenumab, galcanezumab y fremanezumab) constituyen la terapia profiláctica más novedosa y eptinezumab, financiado bajo la condición de coste máximo por paciente, ha sido la última incorporación al arsenal terapéutico.

El objetivo principal del trabajo es establecer un posicionamiento terapéutico preliminar de eptinezumab respecto a los demás anti-CGRP. Para ello, se han revisado los resultados de seguridad y eficacia de los ensayos clínicos más relevantes de cada anticuerpo monoclonal. Adicionalmente, se han comparado las eficacias mediante una comparación indirecta ajustada y se ha desarrollado un estudio farmacoeconómico para proponer el posicionamiento.

La metodología de búsqueda de información se ha centrado en los portales oficiales del Ministerio de Sanidad, donde se recogen publicaciones relacionadas con la financiación de los medicamentos, guías de práctica clínica, fichas técnicas e informes de posicionamiento. También se han empleado otras fuentes como ORION Logis, BOT PLUS y las bases de datos PubMed y ClinicalTrials.

Las cuatro opciones profilácticas han demostrado ser eficaces en los ensayos clínicos y la comparación indirecta ajustada las considera como alternativas terapéuticas equivalentes para su uso en pacientes con migraña. También presentan un perfil de seguridad similar, por lo que el posicionamiento se puede realizar en base a los resultados de eficiencia. El estudio farmacoeconómico posiciona el eptinezumab como la alternativa más cara, principalmente debido al gasto que conlleva su administración intravenosa en el hospital.

Los criterios de eficiencia relegan el eptinezumab a la última línea de tratamiento entre los anticuerpos monoclonales antimigrañosos aprobados, puntualizando

que el desconocimiento del valor del coste máximo por paciente financiado podría modificar el posicionamiento del fármaco estudiado.

2. INTRODUCCIÓN

La migraña es una enfermedad neurológica frecuente y discapacitante que provoca episodios recurrentes de dolor de cabeza, limitando las actividades cotidianas de quienes la padecen (1). A nivel mundial, es la tercera enfermedad más frecuente (2) y la segunda causa de discapacidad (3). En España, la migraña tiene alta prevalencia (12% de la población (4)) y está infradiagnosticada e infratratada. Esta enfermedad empeora significativamente la calidad de vida y tiene un elevado coste económico directo e indirecto (1).

2.1. CLASIFICACIÓN, SINTOMATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La migraña es una enfermedad neurológica considerada por la IHS (International Headache Society) en la ICHD-III (International Classification of Headache Disorders III) como una de las cuatro principales cefaleas primarias (5). En función de sus características, la ICHD-III establece una clasificación de la migraña, en la que se diferencian tres tipos principales: migraña con aura, sin aura y crónica.

- La **migraña sin aura** se caracteriza por presentar episodios recurrentes de dolor de cabeza que pueden durar entre 4 y 72 horas. El dolor suele ser pulsátil, unilateral y de intensidad moderada o alta, lo que puede impedir o dificultar la actividad física. También puede presentarse con náuseas, vómitos y/o intolerancia a la luz y al sonido (1).
- Por otro lado, la **migraña con aura** se caracteriza por la aparición de síntomas visuales, sensitivos o del sistema nervioso central que duran varios minutos y que suelen ir seguidos de cefalea y otros síntomas asociados a la migraña (1).
- La **migraña crónica (MC)**, por su parte, se refiere al dolor de cabeza que se presenta 15 o más días al mes durante más de tres meses y que cumple con las características de la cefalea migrañosa al menos 8 días al

mes. Mientras tanto, la **migraña episódica (ME)** se refiere a la que cursa con menos de 15 días al mes de dolor de cabeza (1).

En cuanto a la **sintomatología** de la migraña, pueden darse por un lado los síntomas **prodrómicos**, que tienen comienzo hasta dos días antes de una crisis migrañosa con o sin aura. Estos incluyen el cansancio, la dificultad de concentración, rigidez cervical, náuseas, visión borrosa, sensibilidad a la luz o el ruido, los bostezos o la palidez (1). Por otro lado, los síntomas **postdrómicos** se pueden dar una vez finalizada la crisis de migraña y pueden llegar a mantenerse hasta dos días después de haber cesado el dolor de cabeza. Suelen tratarse de sensación de cansancio, depresión, avidez por determinados alimentos, bostezos repetidos, rigidez cervical, dificultad para concentrarse y otros síntomas cognitivos (1).

La presencia de **factores de riesgo** puede influir en la progresión de una ME a una MC. Estos pueden ser modificables y no modificables (6).

Tabla 1. Tipos de factores de riesgo.

| FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES | FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES |
|--|---|
| Alta frecuencia de crisis | Eventos vitales estresantes |
| Depresión, ansiedad, estrés | Náusea persistente en ataques de migraña |
| Escasos recursos económicos | Asma |
| Uso excesivo de medicación sintomática | Otras enfermedades que cursan con dolor crónico |
| Tratamiento ineficaz de ataques de migraña | Traumatismos craneocervicales |
| Obesidad | |
| Abuso de cafeína y trastornos del sueño | |

2.2. FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo clave que explica la aparición del dolor en la migraña es la activación del sistema trigémino-vascular, que induce la liberación de neuropéptidos vasoactivos (el **CGRP**) y que produce la vasodilatación e inflamación de los vasos sanguíneos meníngeos. El aura se justifica por la

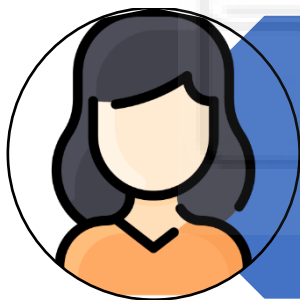
generación de una onda de despolarización neuronal y glial que se propaga lentamente por la corteza cerebral (1).

2.3. EPIDEMIOLOGÍA

Se ha observado que la migraña afecta, aproximadamente, al 14% de la población mundial, estando presente en casi el 19% de las mujeres y en casi el 10% de los hombres (2). Se han registrado diferencias considerables entre las distintas regiones del mundo, siendo mayor la prevalencia en Europa, seguida del sudoeste asiático y, en menor proporción, en el continente africano (2).

En España, el estudio utilizado como referencia nacional actual fue publicado en el año 2010 (4), con resultados que indican que la prevalencia de la migraña en España es de aproximadamente el 12% de población general, con variaciones de hasta el 17% en el sexo femenino y del 8% en el sexo masculino.

Ilustración 1. Perfil del paciente tipo con migraña en España



El perfil del paciente tipo de migraña en España es en su mayoría, de sexo **femenino** (80% de los casos), de **mediana edad** (20 – 50 años) y en situación de alta **productividad laboral y desarrollo familiar** (1). Por lo general, las personas con migraña suelen padecer migraña episódica, del tipo sin aura (1).

2.4. CARGA Y COSTE

La migraña es una patología que afecta significativamente a la productividad laboral y la calidad de vida de los pacientes, siendo más discapacitante que otros tipos de cefaleas (1). Los pacientes pueden experimentar limitaciones tanto durante las crisis de migraña como entre ellas, en forma de síntomas cognitivos, psicológicos y emocionales que pueden afectar a su capacidad para realizar actividades sociales y laborales. En España, la migraña es la cefalea que más afectación tiene a nivel laboral en adultos menores de 50 años, disminuyendo el rendimiento y la calidad del trabajo (7).

La migraña no solo afecta a la calidad de vida del paciente, sino que también tiene un **coste económico** elevado, que se divide en los **directos** (consumo de medicación, visitas médicas, etc.) y los costes **indirectos** (absentismo laboral, bajas laborales, reducción del rendimiento en el trabajo). Los directos también incluyen los gastos que asumen los pacientes fuera del sistema sanitario, como terapias preventivas y psicológicas (1).

2.5. MANEJO DE LA MIGRAÑA EN ESPAÑA

2.5.1. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la **anamnesis**, considerando las características del dolor (duración, localización, carácter/calidad, intensidad y factores agravantes) y la presencia de aura, así como otros aspectos como los antecedentes personales y familiares. Además, el diagnóstico debe estar acompañado de la normalidad en el examen físico y neurológico y se debe valorar de forma individualizada la necesidad de pruebas complementarias. Cada uno de los tipos y subtipos tienen establecidos una serie de criterios específicos (6).

2.5.2. TRATAMIENTO

El tratamiento de la migraña está fundamentado en tres aspectos: **medidas generales** (información, educación y manejo de factores desencadenantes); **tratamiento sintomático**, que tiene la finalidad de controlar los episodios de dolor de cabeza y reducir los síntomas acompañantes; y **tratamiento preventivo**, que tiene como objetivo reducir el número y frecuencia de los episodios de dolor de cabeza (6).

2.5.2.1. MEDIDAS GENERALES

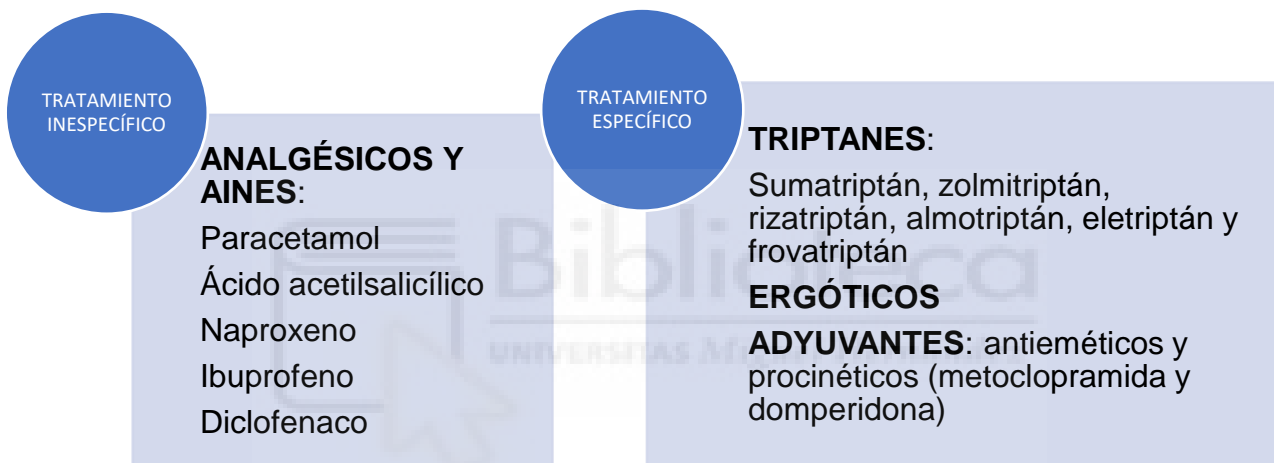
Las medidas generales de la migraña están orientadas a educar e informar al paciente sobre aspectos como los síntomas, evolución, complicaciones, importancia de una buena adherencia terapéutica, factores desencadenantes, factores de riesgo para la cronificación y buenos hábitos para la prevención. Para ello, se le debe informar que se trata de una condición crónica para la cual no se dispone de una cura, pero con el adecuado manejo y adherencia de las medidas

farmacológicas y no farmacológicas se puede controlar en un elevado número de pacientes (6).

2.5.2.2. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

El objetivo del tratamiento sintomático o agudo es controlar los episodios de dolor de cabeza y disminuir los síntomas asociados. Es necesario para todos los pacientes y se debe elegir la terapia de forma individualizada, considerando la gravedad de los episodios, las contraindicaciones, las comorbilidades y las características específicas del paciente (6).

Ilustración 2. Medicamentos empleados para el tratamiento sintomático de la migraña.



Para el tratamiento de las crisis leves a moderadas se recomienda la indicación de **analgésicos simples o AINES**. Adicionalmente, se recomienda indicar fármacos **coadyuvantes**, como la metoclopramida o domperidona, para controlar las náuseas o vómitos, frecuentes en las personas con migraña (6).

Por su parte, para el tratamiento de las crisis moderadas a graves se recomienda la indicación de fármacos específicos, como los **triptanes**, considerados como tratamientos muy seguros, bien tolerados y con eficacia demostrada en el tratamiento sintomático de las crisis de migraña (6). En cuanto a los **ergóticos**, debido al riesgo coronario, vascular periférico y de cefalea por abuso de medicación, su utilización se reserva para aquellos pacientes que ya los estén tomando y que muestren buenos resultados (6).

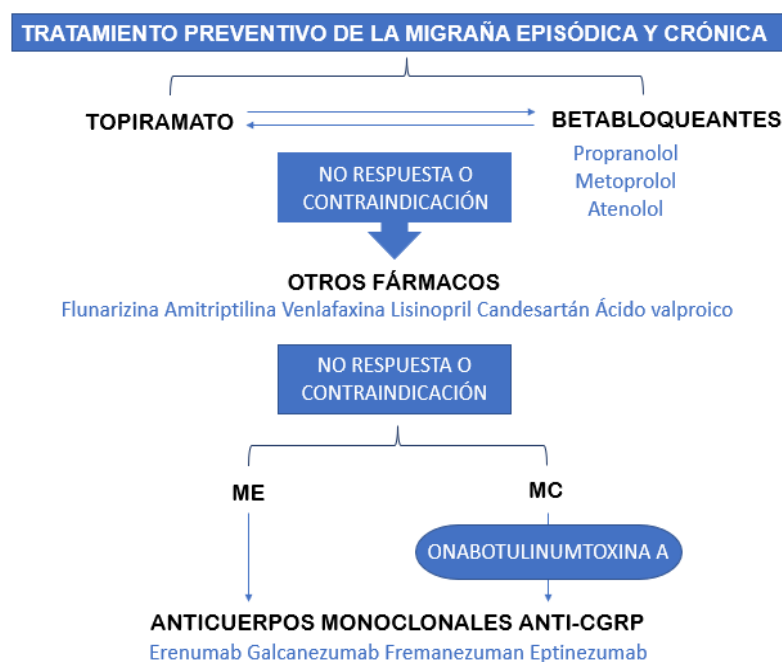
2.5.2.3. TRATAMIENTO PREVENTIVO

El tratamiento preventivo o profiláctico tiene como finalidad disminuir la frecuencia e intensidad de los episodios de cefalea, y evitar la cronificación. Está indicado, entre otras situaciones, en los pacientes que sufran tres o más crisis de migraña al mes, crisis de varios días de duración y de difícil manejo terapéutico, auras prolongadas, auras con hemiparesia, afasia o clínica de tronco y en pacientes con crisis epilépticas relacionadas a la migraña (6).

Para los pacientes con fracaso terapéutico a los **betabloqueantes** y al **topiramato**, como siguiente opción se puede considerar, de acuerdo con la situación del paciente, la indicación de **flunarizina, amitriptilina, lisinopril o candesartán**. Como siguiente opción al fracaso de estos últimos, se puede considerar el uso del **ácido valproico** (6).

En el caso de la **Onabotulinumtoxina A**, está indicada para la prevención de la MC en aquellos pacientes con fracaso o intolerancia a fármacos preventivos, recomendándose su indicación en pacientes con MC que presenten ausencia de respuesta, intolerancia o contraindicación a dos tratamientos preventivos orales (8). Como última opción y tratamiento más novedoso, están indicados los **anticuerpos monoclonales**.

Ilustración 3. Guía farmacoterapéutica del tratamiento de la ME y MC.



2.5.2.4. NUEVO TRATAMIENTO PREVENTIVO: ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales se consideran como el tratamiento preventivo específico más novedoso del que se dispone por el momento. Si bien están indicados para la profilaxis de la migraña en pacientes con al menos 4 DMM (9–12), en España está financiada por el SNS sólo para aquellos pacientes adultos con 8 o más DMM y tres o más fracasos a tratamientos preventivos previos durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos la Onabotulinumtoxina A en el caso de los pacientes con MC (13–16). Actualmente hay 4 anticuerpos monoclonales antimigrañosos autorizados: erenumab, galcanezumab, fremanezumab y eptinezumab.

Tabla 2. Características principales de los ACM antimigrañosos

| ACM | ERENUMAB | GALCANEZUMAB | FREMANEZUMAB | EPTINEZUMAB |
|-----------------------|---------------------|--|------------------------------------|--------------------|
| | Ac humano IgG2 | Ac humanizado IgG4 | Ac humanizado IgG2 | Ac humanizado IgG1 |
| DIANA | Receptor CGRP | CGRP | CGRP | CGRP |
| VÍA DE ADMINISTRACIÓN | Subcutánea | Subcutánea | Subcutánea | Intravenosa |
| DOSIFICACIÓN | 70 o 140 mg mensual | Dosis de carga 240 mg + 120 mg mensual | 225 mg mensual o 675 mg trimestral | 100 mg trimestral |

- **ERENUMAB (AIMOVIG®)**

Erenumab es un ACM humano recombinante de la IgG2 que se une al receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) inhibiendo su función vasodilatadora de los vasos sanguíneos meníngeos (9). Es el único que actúa a nivel del receptor y fue el primer ACM en ser financiado junto al galcanezumab el 1 de noviembre de 2019 (13) (14). La pauta posológica de erenumab es de 70 mg por inyección subcutánea cada 4 semanas, aunque algunos pacientes pueden requerir una dosis de 140 mg (dos inyecciones subcutáneas de 70 mg) cada 4 semanas (9).

- **GALCANEZUMAB (EMGALITY®)**

Galcanezumab es un ACM humanizado recombinante de la IgG4 que se une al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) e inhibe su función. La dosis recomendada es de 120 mg inyectado (vía subcutánea) una vez al mes, tras una dosis de carga inicial de 240 mg (10).

- **FREMANEZUMAB (AJOVY®)**

Fremanezumab es un ACM humanizado recombinante de la IgG2 que se une al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y bloquea su unión al receptor (15). Su fecha de alta en financiación fue el 1 de septiembre de 2020 (15) y la dosis recomendada es de 225 mg inyectado por vía subcutánea una vez al mes (pauta mensual) o 675 mg cada tres meses (pauta trimestral) (15).

- **EPTINEZUMAB (VYEPTI®)**

La incorporación más reciente a la farmacoterapia profiláctica es el eptinezumab, cuya alta de financiación ha sido el 1 de marzo de 2023 (16). Es un ACM humanizado recombinante de IgG1 que se une al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) humano (12). La dosis recomendada es de 100 mg cada 12 semanas, pero en algunos casos se puede precisar de 300 mg cada 12 semanas y, a diferencia de los otros ACM, la vía de administración de eptinezumab es intravenosa (12).

2.6. FINANCIACIÓN DEL MEDICAMENTO EN ESPAÑA

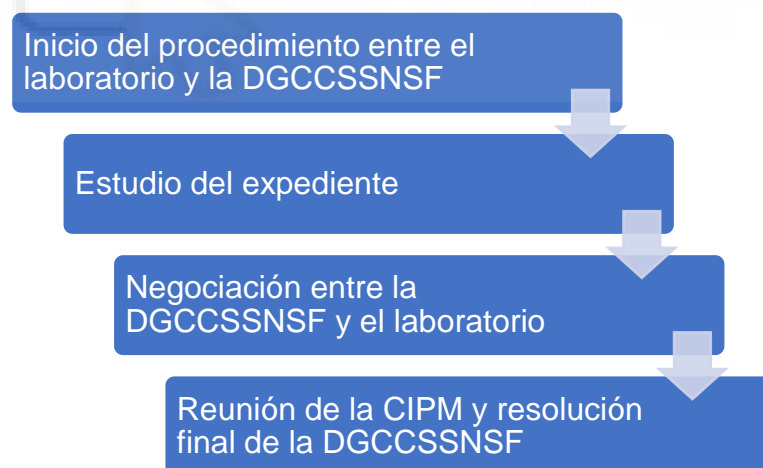
Los cuatro ACM han sido autorizados e incluidos en la prestación farmacéutica del SNS para su financiación con cargo a fondos públicos. El Ministerio de Sanidad, a través de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia (DGCCSSNSF) inicia el estudio de financiación y precio del medicamento. Este organismo debe garantizar la equidad en el acceso a los tratamientos en toda la nación, por lo que interviene en la fijación de los precios de venta (17).

Existen una serie de criterios de financiación de los medicamentos, recogidos en el artículo 92 del Real Decreto Legislativo 1/2015 (18): la gravedad, duración y

secuelas de las patologías indicadas, necesidades específicas de ciertos colectivos, valor terapéutico y social del medicamento y beneficio clínico incremental del mismo teniendo en cuenta su relación coste-efectividad e impacto presupuestario en el SNS y la existencia de otras alternativas terapéuticas a menor precio.

El órgano encargado de la fijación de precios de medicamentos es la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos (CIPM), más exactamente los precios de venta del laboratorio. Tras acordar el precio, se decide la inclusión o no en la prestación farmacéutica del SNS en consecuencia de una evaluación del beneficio clínico, valor añadido y coste-efectividad (17). Uno de los documentos empleados para la evaluación clínica y económica es el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT). Ante el escenario de disponer de cuatro fármacos anti-CGRP en la cartera de servicios, es importante establecer un posicionamiento terapéutico de las alternativas disponibles, con el fin de seleccionar los fármacos más eficientes y con un perfil de eficacia más favorable.

Ilustración 4. Proceso de fijación de precio y financiación de los medicamentos en España



El proceso de negociación de precio y financiación entre la DGCCSSNSF y el laboratorio puede verse condicionado por diferentes acuerdos de financiación, con la finalidad de dar un mayor acceso al medicamento, como pueden ser la fijación de techos de gasto, el coste máximo por paciente, los acuerdos de riesgo

compartido, el pago por resultados o los precios variables en función del volumen de compra (19).

Eptinezumab ha recibido el alta de financiación el 1 de marzo de 2023 bajo la condición de coste máximo por paciente (16). En este tipo de acuerdos, se fija una cantidad determinada de gasto por paciente, con independencia de la duración del tratamiento, y la compañía asume el coste extra en los casos donde se supera dicha cifra de gasto (19).

3. OBJETIVOS

El objetivo principal del trabajo es posicionar preliminarmente eptinezumab en la terapia profiláctica antimigrañosa. Este posicionamiento se va a desarrollar con base en:

- La revisión de los ensayos clínicos pivotaes de cada ACM.
- La comparación indirecta de las alternativas para valorar la eficacia.
- El análisis de la seguridad de los ACM.
- El estudio farmacoeconómico comparativo de los ACM.
 - Comparativa de los costes directos de las diferentes opciones.
 - Cálculo del coste máximo por paciente para que sea la alternativa más eficiente.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la revisión de la **eficacia y seguridad individual** de cada ACM, se ha optado por recopilar los datos de los ensayos clínicos más relevantes de cada uno. Por lo cual, se ha accedido a los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) (20) de erenumab, galcanezumab y fremanezumab y se han identificado los estudios pivotaes en la base de datos ClinicalTrials. En el caso de eptinezumab, actualmente todavía no se ha publicado su IPT, por lo que se han escogido los ensayos clínicos que aparecen nombrados en su ficha técnica (12) para su revisión en ClinicalTrials.

Hasta el momento de la redacción de este trabajo, no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen de manera directa las cuatro alternativas comercializadas. La **comparación indirecta ajustada** es un método alternativo de evaluación de distintas opciones terapéuticas cuando no se dispone de comparaciones directas entre ellas con evaluación clínica (21). Es decir, cuando cada alternativa se ha comparado con placebo, pero no existe un ensayo clínico cuyo comparador sea otro fármaco. Por ello, para la evaluación y comparación de los perfiles de eficacia, se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed con el fin de encontrar estudios de comparación directa entre los distintos anticuerpos anti-CGRP.

- Por un lado, se ha utilizado la siguiente ecuación: "Calcitonin Gene-Related Peptide/therapeutic use"[MeSH] AND COMPARISON, aplicando los filtros de publicación en los últimos 5 años y con acceso libre al texto. Se obtuvieron 11 resultados, de los cuales se descartaron 10 debido a que se trataba de textos en los que se comparaban los anti-CGRP con otras patologías o con medicamentos profilácticos clásicos.
- También se realizó una búsqueda en PubMed acerca del valor delta para poder comparar los distintos fármacos, cuya ecuación de búsqueda fue: "Calcitonin Gene-Related Peptide/therapeutic use"[MeSH] AND DELTA VALUE. Esta ecuación dio un único resultado (22), siendo el mismo que en la búsqueda anterior.

Para la comparación indirecta ajustada se ha seleccionado como criterio para evaluar la eficacia el porcentaje de pacientes con, al menos, una reducción del 50% del número de días de migraña mensuales (DMM). Finalmente, se han calculado las diferentes reducciones absolutas del riesgo para compararlas con eptinezumab.

En cuanto al **estudio farmacoeconómico**, la búsqueda de la información sobre la financiación de los medicamentos se ha realizado en los portales oficiales del Ministerio de Sanidad, donde se recogen numerosos documentos y publicaciones relacionadas con la financiación de los medicamentos, tales como guías de práctica clínica o informes técnicos:

- BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos (23)
- CIPM: Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos y productos sanitarios (24)
- FT: Ficha técnica (25)

También se ha accedido a otras bases de datos para obtener información acerca del precio de financiación de cada medicamento, como son las aplicaciones de BOT PLUS (26) y ORION Logis (Aplicación Informática Universal para la gestión logística de la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública de la Generalitat Valenciana). Además, se ha tenido en cuenta el Real Decreto 8/2010 (27) sobre la compra de medicamentos de uso hospitalario con cargo a fondos públicos del SNS.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. REVISIÓN DE LA EFICACIA DE LOS ACM

La variable principal estudiada de todos los ensayos fue la reducción del número de días de migraña al mes (DMM), considerándose respondedor el paciente que reduce como mínimo un 50% los DMM (respuesta del 50%). Las variables secundarias fueron la respuesta del 75% y 100% en la reducción de los DMM, reducción de DMM con necesidad de tratamiento agudo, escalas de discapacidad y escalas de actividades de la vida diaria. En la revisión se va a hacer hincapié principalmente a los resultados primarios.

ERENUMAB

Erenumab (Aimovig®) se administra por vía subcutánea mediante jeringa o pluma precargada en abdomen, muslos o deltoides, pudiendo emplearse la dosis mensual de 70 mg o 140 mg (9).

Tabla 3. Características de los ensayos clínicos de erenumab.

| ENSAYO CLÍNICO | NCT02066415 (28) | NCT02456740 STRIVE (29) | NCT02483585 ARISE (30) | NCT01952574 (31) |
|----------------|---------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------|
| FASE | 2b | 3 | 3 | 2 |
| POBLACIÓN | MC | ME | ME | ME |

| DURACIÓN DEL EC | 12 semanas | 24 semanas | 12 semanas | 12 semanas |
|--|--|--|----------------------------|---|
| (BRAZO) DOSIS | (1) Placebo (2) 70 mg M (3) 140 mg M | (1) Placebo (2) 70 mg M (3) 140 mg M | (1) Placebo (2) 70 mg M | (1) Placebo (2) 7 mg M (3) 21 mg M (4) 70 mg M |
| VÍA DE ADMINISTRACIÓN | Subcutánea | Subcutánea | Subcutánea | Subcutánea |
| COMPARADOR | Placebo | Placebo | Placebo | Placebo |
| N.º DE PACIENTES ANALIZADOS (N.º PACIENTES EN CADA BRAZO) | 656 (1) 281 (2) 188 (3) 187 | 946 (1) 316 (2) 312 (3) 318 | 570 (1) 288 (2) 282 | 466 (1) 153 (2) 107 (3) 102 (4) 104 |
| DMM | 17,9 | 8,3 | 8,3 | 8,7 |
| REDUCCIÓN DMM | (2) -6,6 vs. -4,2 (3) -6,6 vs. -4,2 | (2) -3,2 vs. -1,8 (3) -3,7 vs. -1,8 | (2) -2,9 vs. -1,8 | (2) -2,2 vs. -2,3 (3) -2,4 vs. -2,3 (4) -3,4 vs. -2,3 |

ME= Migraña episódica. MC= Migraña crónica. M= Mensual. T= Trimestral. Reducción de DMM= la reducción de cada brazo con dosis vs la reducción con placebo.

El estudio pivotal **NCT02066415** (28) se realizó en pacientes con MC que previamente no habían respondido a uno o más tratamientos preventivos. Se encontró que hubo una reducción para ambas dosis de Erenumab de 6,6 DMM frente a 4,2 días del placebo. En el estudio **NCT02456740 STRIVE** (29), la diferencia en la reducción de DMM entre erenumab y el placebo fue de 1,4 días en la dosis de 70 mg y 1,9 días en la dosis de 140 mg.

El estudio **ARISE** (30) se llevó a cabo en pacientes con ME que habían padecido de migraña durante al menos un año de evolución. Los resultados mostraron que el uso de erenumab dio lugar a una reducción de 1,1 días de migraña al mes en comparación con el placebo. Por último, el análisis intermedio a las 64 semanas del estudio **NCT01952574** (31) demostró que los resultados son compatibles con la persistencia del efecto.

GALCANEZUMAB

Se administra por vía subcutánea mediante pluma precargada en abdomen, muslo, parte posterior del brazo o región glútea. La pauta posológica recomendada es de 120 mg una vez al mes tras una dosis de carga inicial de

240 mg y la respuesta al tratamiento debe de evaluarse en un plazo de 3 meses (10).

Tabla 4. Características de los ensayos clínicos de galcanezumab.

| ENSAYO CLÍNICO | NCT02614261 REGAIN (32) | NCT02614183 EVOLVE-1 (33) | NCT02614196 EVOLVE-2 (34) | NCT02614287 (35) |
|--|---|---|---|------------------------------|
| FASE DEL EC | 3 | 3 | 3 | 3 |
| POBLACIÓN | MC | ME | ME | ME o MC |
| DURACIÓN DEL EC | 12 semanas | 24 semanas | 24 semanas | 12 meses |
| (BRAZO) DOSIS | (1) Placebo (2) 120 mg M (3) 240 mg M | (1) Placebo (2) 120 mg M (3) 240 mg M | (1) Placebo (2) 120 mg M (3) 240 mg M | (1) 120 mg M (2) 240 mg M |
| VÍA DE ADMINISTRACIÓN | Subcutánea | Subcutánea | Subcutánea | Subcutánea |
| COMPARADOR | Placebo | Placebo | Placebo | - |
| N.º DE PACIENTES ANALIZADOS (N.º PACIENTES EN CADA BRAZO) | 1085 (1) 538 (2) 273 (3) 274 | 843 (1) 425 (2) 210 (3) 208 | 896 (1) 450 (2) 226 (3) 220 | 270 (1) 135 (2) 135 |
| DMM | 19,4 | 9,1 | 9,1 | - |
| REDUCCIÓN DMM | (2) -4,8 vs. -2,7 (3) -4,6 vs. -2,7 | (2) -4,7 vs. 2,8 (3) -4,6 vs. 2,8 | (2) -4,3 vs. -2,3 (3) -4,2 vs. -2,3 | (1) -5,6 (2) -6,5 |

ME= Migraña episódica. MC= Migraña crónica. M= Mensual. T= Trimestral. Reducción de DMM= la reducción de cada brazo con dosis vs la reducción con placebo.

En el estudio **REGAIN** (32) evaluó durante 3 meses a pacientes con MC que recibieron placebo, una dosis inicial de 240 mg de galcanezumab seguida de 120 mg mensuales o 240 mg mensuales. Se observó una disminución media de 4,7 días de migraña al mes en los pacientes tratados con galcanezumab en comparación con el estado basal, lo que se tradujo en una diferencia de alrededor de 2 días en comparación con el placebo. En los ensayos **EVOLVE-1** (33) y **EVOLVE-2** (34) se evaluaron pacientes con ME durante un período de 6 meses, comparando placebo con la misma pauta posológica que el ensayo anterior. La media de reducción de DMM en ambos estudios fue de 4,65 y 4,25

días respectivamente, superando en 2 días de reducción en los pacientes tratados con el placebo.

La eficacia a largo plazo se analizó durante un año en el estudio abierto **NCT02614287** (35) diseñado para determinar la seguridad y la eficacia en pacientes con ME y MC. La reducción media de DMM en pacientes con la dosis de choque de 240 mg seguida de 120mg mensuales y 240mg mensuales fueron de 5,6 y 6,5 días respectivamente.

FREMANEZUMAB

Se administra por vía subcutánea mediante jeringa o pluma precargada en el abdomen, el muslo o el brazo. Existen dos opciones de pauta posológica: 225 mg al mes o 675 mg cada tres meses, y la respuesta al tratamiento debe evaluarse en un plazo de tres meses (11).

Tabla 5. Características de los ensayos clínicos de fremanezumab

| ENSAYO CLÍNICO | NCT02621931 (36) | NCT02629861 (37) | NCT02638103 (38) | NCT03308968 (39) |
|--|---|---|---|---|
| FASE DEL EC | 3 | 3 | 3 | 3 |
| POBLACIÓN | MC | ME | ME o MC | ME o MC |
| DURACIÓN DEL EC | 12 semanas | 12 semanas | 12 meses | 12 semanas |
| (BRAZO) DOSIS | (1) Placebo (2) 675/225/225mg (3) 675/Pla/Pla | (1) Placebo (2) 225/225/225mg (3) 675/Pla/Pla | Pauta mensual o trimestral con pacientes nuevos o activos | (1) Placebo (2) 675/225/225 (3) 675/Pla/Pla |
| VÍA DE ADMINISTRACIÓN | Subcutánea | Subcutánea | Subcutánea | Subcutánea |
| COMPARADOR | Placebo | Placebo | - | Placebo |
| N.º DE PACIENTES ANALIZADOS (N.º PACIENTES EN CADA BRAZO) | 1121 (1) 371 (2) 375 (3) 375 | 865 (1) 290 (2) 288 (3) 287 | 1888 | 837 (1) 278 (2) 276 (3) 283 |
| DMM | 16,2 | 9,1 | - | 14,2 |
| REDUCCIÓN DMM | (2) -4,5 vs. -2,5 (3) -4,2 vs. -2,5 | (2) -4,2 vs. -2,7 (3) -4,0 vs. -2,7 | - | (2) -4,2 vs -0,6 (3) -3,7 vs -0,6 |

ME= Migraña episódica. MC= Migraña crónica. M= Mensual. T= Trimestral. Pla= Placebo. Reducción de DMM= la reducción de cada brazo con dosis vs la reducción con placebo.

En el estudio pivotal **NCT02621931** (36) se compararon los resultados para el grupo placebo con fremanezumab 225 mg mensual (después de una dosis inicial de 675 mg) o fremanezumab 675 mg trimestral. Se observó una reducción media de 4,5 días en los DMM en los pacientes que recibieron la primera pauta posológica y una reducción media de 4,1 días en los pacientes que recibieron la segunda. En el **ensayo NCT02629861** (37) se evaluaron pacientes con ME, comparando las mismas pautas de dosificación del estudio anterior con el placebo. Los resultados mostraron una reducción media de 4,1 días en los DMM en los pacientes tratados con fremanezumab, lo que se diferenció en 1,4 días del placebo.

El estudio **NCT02638103** (38) es una extensión de los anteriores y evaluó la eficacia a largo plazo (hasta 12 meses) como resultado secundario. En pacientes con MC, se redujeron 6,3 DMM de media mientras que en pacientes con ME, la reducción media fue de 5 días. Tras la autorización de fremanezumab se diseñó el estudio **FOCUS NCT03308968** (39), un ensayo en pacientes con MC o ME con fracaso a otros tratamientos profilácticos de al menos 2 clases farmacológicas en los últimos 10 años. En el estudio se observó una reducción significativa en el DMM en comparación con placebo, siendo de 3,2 días para la dosis trimestral y 3,6 para la mensual.

EPTINEZUMAB

Se administra por vía intravenosa en una infusión de 30 minutos de duración. La pauta posológica recomendada es 100 mg cada tres meses, aunque también algunos pacientes podrían recibir 300 mg cada 3 meses (12).

Tabla 6. Características de los ensayos clínicos de eptinezumab.

| ENSAYO CLÍNICO | NCT02559895 PROMISE 1 (40) | NCT02974153 PROMISE 2 (41) |
|------------------------|--|---|
| FASE | 3 | 3 |
| POBLACIÓN | ME | MC |
| DURACIÓN DEL EC | 48 semanas | 24 semanas |
| (BRAZOS) DOSIS | (1) Placebo (2) 30 mg T (3) 100 mg T | (1) Placebo (2) 100 mg T (3) 300 mg T |

| | | |
|--|--|--|
| | (4) 300 mg T | |
| VÍA DE ADMINISTRACIÓN | Intravenoso | Intravenoso |
| COMPARADOR | Placebo | Placebo |
| N.º DE PACIENTES ANALIZADOS (N.º PACIENTES EN CADA BRAZO) | 888 (1) 222 (2) 221 (3) 223 (4) 222 | 1072 (1) 350 (2) 356 (3) 366 |
| DMM | 7,7 | 16,1 |
| REDUCCIÓN DMM | (2) -4,1 vs. -3,1 (3) -3,9 vs -3,1 (4) -4,3 vs. -3,1 | (2) -7,7 vs. -5,6 (3) -8,2 vs. -5,6 |
| ME= Migraña episódica. MC= Migraña crónica. M= Mensual. T= Trimestral. Reducción de DMM= la reducción de cada brazo con dosis vs la reducción con placebo. | | |

En el estudio pivotal **PROMISE-1** (40) los objetivos principales de evaluación de la eficacia se centraron en los primeros tres meses. Durante este tiempo, la dosis de 100mg y 300mg redujo los días con migraña al mes en promedio 4,1 días, lo que se diferencia en un día con respecto al placebo. Sin embargo, la dosis de 30mg no fue significativa en la reducción de DMM. Durante el ensayo clínico **PROMISE-2** (41), la reducción media de DMM fue de 8,0, lo que supuso una diferencia significativa de 2,4 días en comparación con el grupo placebo.

El estudio **PREVAIL NCT02985398** (42) ha evaluado durante un máximo de 96 semanas la seguridad de Eptinezumab como resultado primario en 128 pacientes adultos con MC o ME. Entre los objetivos secundarios se incluyó la evaluación del efecto terapéutico, mostrando unos resultados de mejora comunicados por los pacientes en relación con la calidad de vida.

5.2. REVISIÓN DE LA SEGURIDAD DE LOS ACM

Las reacciones adversas más frecuentes y significativas frente a placebo con los ACM de administración subcutánea son las reacciones en el lugar de la inyección (dolor, induración o eritema y prurito o reacción local), las cuales suelen ser de carácter transitorio. Tanto en los ensayos clínicos como en los estudios a largo plazo, se han notificado algunos casos de reacciones de hipersensibilidad: erupción cutánea, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas (12,43–45).

En los ensayos clínicos de erenumab (Tabla 3), se observó que el porcentaje de pacientes que presentaron efectos adversos fue similar en los grupos de dosis de 70 mg y 140 mg y ligeramente menor en el grupo placebo. Todos recopilaron una serie de reacciones adversas similar, destacando el estreñimiento, dolor en el sitio de inyección y las infecciones del tracto respiratorio superior (especialmente la nasofaringitis). El ensayo **NCT02483585 ARISE** (30) reportó varios casos de dolor en el punto de inyección, mientras que en el estudio a largo plazo **NCT01952574** (31) se detectaron problemas a nivel musculoesquelético, gastrointestinales (náuseas) y dolores de cabeza.

Los resultados de seguridad para galcanezumab (Tabla 4) son similares a los de erenumab, pues el porcentaje de pacientes que presentaron efectos adversos en los grupos de galcanezumab y placebo fueron semejantes. La mayor parte de los efectos adversos de los estudios se enfocaron en reacciones y dolor en el punto de inyección, hipersensibilidad, infecciones y efectos a nivel gastrointestinal (estreñimiento) y esquelético (dolor de espalda principalmente). El ensayo **NCT02614261** (32) también registró casos de vértigo y mareo.

El estudio de seguridad **NCT02638103** (38), realizado en pacientes medicados con fremanezumab, recopiló principalmente reacciones en el lugar de inyección, tales como prurito, dolor o eritemas. Las infecciones también son frecuentes en el tratamiento con fremanezumab, destacando de nuevo las del tracto respiratorio superior y las nasofaringitis. Por otra parte, en el estudio de post comercialización **FOCUS** (39), además de los efectos adversos comunes, también se notificaron casos aislados de alteraciones a nivel ocular, cardíaco y del sistema nervioso.

En el caso de eptinezumab, administrado vía intravenosa, las reacciones adversas más frecuentes registradas en los ensayos (Tabla 6) son las infecciones, entre las que destaca la nasofaringitis, y las reacciones de hipersensibilidad (principalmente durante la perfusión intravenosa).

La seguridad en pacientes con riesgo cardiovascular ha sido objeto de debate en los EC. En general, los estudios han excluido a pacientes con enfermedad cardiovascular grave o con antecedentes recientes de eventos cardiovasculares

agudos ante la posibilidad de que los ACM puedan afectar negativamente la función cardiovascular al bloquear el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (12,43–45).

Respecto a la inmunogenicidad, en todos los ensayos se ha observado la aparición de anticuerpos antifármaco (frente a los anticuerpos anti-CGRP) en un pequeño porcentaje de los pacientes, algunos de los cuáles han resultado tener actividad neutralizante in vitro. A pesar de ello, no se ha demostrado que este hecho tenga consecuencias en la eficacia o en la seguridad (12,43–45).

Por el momento, se desaconseja el uso en el embarazo, debido especialmente al riesgo teórico de que la inhibición del CGRP pueda desencadenar eclampsia. Respecto a la lactancia, las fichas técnicas afirman que podría considerarse su uso pasados unos días tras el parto, pues se sabe que las concentraciones de IgGs en la leche materna van disminuyendo con el tiempo (12,43–45).



5.3. ESTUDIO FARMACOECONÓMICO

Los resultados del estudio farmacoeconómico se desarrollan en la *Tabla 7*. Se ha realizado una comparación entre los cuatro ACM, calculando el coste global de tratamiento anual basado en su posología. Además, se refleja el coste incremental respecto al fármaco considerado como referencia del presente estudio: eptinezumab (100 mg trimestral). Cabe destacar que se han considerado los posibles costes directos debido a que eptinezumab se dispensa y administra en un centro sanitario, lo que conlleva un coste asociado que los demás no tienen. Más adelante se comentará exhaustivamente el estudio farmacoeconómico teniendo en cuenta que forma parte del posicionamiento preliminar de los fármacos considerados.

Tabla 7. Estudio farmacoeconómico de los ACM.

| | ERENUMAB | | GALCANEZUMAB | FREMANEZUMAB | | EPTINEZUMAB | |
|---|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------|
| | <i>AIMOVIG</i> ® 70MG PLUMA | <i>AIMOVIG</i> ® 140MG PLUMA | <i>EMGALITY</i> ® 120MG PLUMA | <i>AJOVY</i> ® 225MG PLUMA | <i>AJOVY</i> ® 225MG PLUMA | <i>VYEPTI</i> ® 100MG VIAL | |
| PAUTA POSOLÓGICA (a) | 70mg/mes | 140mg/mes | D* 240mg; 120mg/mes | 225mg/mes | 675mg/3meses | 100mg/12sem | 300mg/12sem |
| UNIDADES ANUALES (a) | 12 | 12 | 13 (*) | 12 | 12 | 4 | 12 |
| PVL (30) (b) | 445,00€ | 445,00€ | 450,00€ | 498,00€ | 1494,00€ | 1483,00€ | 1483,00€ |
| PRECIO FINANCIADO (PF) (c) | 200,00€ | 200,00€ | 200,00€ | 185,00€ | 185,00€ | 534,00€ | 534,00€ |
| PF – RD (8/2010 – 7,5%) + IVA (4%) (d) | 192,40€ | 192,40€ | 192,40€ | 177,97€ | 177,97€ | 513,71€ | 513,71€ |

| | | | | | | | |
|---|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-------------------|------------------|
| COSTE TRATAMIENTO/DÍA (e) | 6,33€ | 6,33€ | 6,85€ | 5,85€ | 5,85€ | 5,63€ | 14,07€ |
| COSTE TRATAMIENTO/AÑO | 2308,80€ | 2308,80€ | 2501,20€ | 2135,64€ | 2135,64€ | 2054,83€ | 5137,08€ |
| COSTES DIRECTOS ASOCIADOS (f) | 0,00€ | 0,00€ | 0,00€ | 0,00€ | 0,00€ | 459,72€ | 459,72€ |
| COSTE GLOBAL TRATAMIENTO/AÑO (g) | 2308,80€ | 2308,80€ | 2501,20€ | 2135,64€ | 2135,64€ | 2514,55€ | 5596,80€ |
| COSTE INCREMENTAL | -205,75€ | -205,75€ | -13,35€ | -378,91€ | -378,91€ | REFERENCIA | +3082,25€ |

* Se contempla una dosis de choque inicial.

(a) Datos obtenidos de la Ficha Técnica de cada medicamento (9–12).

(b) Datos obtenidos de la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos y productos sanitarios (24).

(c) Datos obtenidos de ORION Logis.

(d) Todos los medicamentos contemplados se ven afectados por una deducción del 7,5% de descuento de acuerdo al Real Decreto 8/2010 (27).

(e) Para el cálculo del coste por día del tratamiento, se ha dividido el coste anual entre 365.

(f) Según la Ley de Tasas 20/2017 (46), la asistencia al hospital de día no oncológico supone un gasto sanitario de 114,93€. Este valor hay que multiplicarlo por el número de visitas anuales (4) al hospital de día para la administración intravenosa de Eptinezumab. La administración de los otros ACM es SC, con autoadministración por parte del paciente en su domicilio, por lo que el coste es de 0,00€ (46).

(g) Suma del coste por año + costes directos asociados.

5.4. POSICIONAMIENTO PRELIMINAR DE EPTINEZUMAB

Actualmente, la AEMPS reconoce en los IPT la efectividad de galcanezumab, erenumab y fremanezumab en la prevención de la migraña durante al menos cuatro días. Sin embargo, restringen el uso de estos fármacos a pacientes que experimentan migraña durante ocho o más días al mes y que han tenido al menos tres fracasos de tratamientos previos durante un período mínimo de tres meses, siendo uno de estos tratamientos la toxina botulínica en el caso de la MC. La selección relativa a la eficacia entre alternativas es, junto con la evaluación farmacoeconómica, uno de los pasos más importantes a la hora de posicionar diferentes alternativas terapéuticas. Debido a que los tres medicamentos subcutáneos se consideran equivalentes en términos de eficacia y seguridad, la elección entre uno u otro se basa en criterios de eficiencia, conveniencia y perfil de efectos adversos del paciente (43–45). A continuación, se va a incorporar el eptinezumab al debate sobre la profilaxis antimigrañosa

EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA

Si bien todos los ACM son de dispensación hospitalaria, eptinezumab es también de administración hospitalaria (16), ya que se requiere una perfusión por vía intravenosa. Los otros ACM están comercializados en una forma farmacéutica de solución inyectable administrada por vía subcutánea mediante una pluma o jeringa precargada, lo que permite al paciente autoadministrarse sin necesidad de acudir a un centro sanitario (la primera vez les enseña un profesional sanitario, pero las siguientes punciones ya se pueden autoadministrar). La administración por vía intravenosa puede suponer un inconveniente, especialmente en pacientes con situación laboral activa, ya que el hecho de tener que acudir al hospital puede ser incómodo y consumir mucho tiempo. Los pacientes deben programar su tiempo y adaptarse a los horarios del hospital, lo que puede interferir con otras actividades personales, laborales o familiares.

Además de los tiempos de espera previos a la administración y de la propia perfusión, el ambiente hospitalario es menos cómodo para el paciente que administrarse la medicación en casa. En este caso, al administrarse en el hospital de día, puede aumentar la sensación de enfermedad al estar rodeado

de pacientes con procesos oncológicos o patologías más graves, lo cual podría resultar en una experiencia menos relajante y más impersonal para unos pacientes.

Pese a ello, el punto positivo de eptinezumab es que requiere de una única dosis trimestral, por lo que son 4 días anuales los que debe acudir el paciente al hospital para recibir la medicación, a diferencia de los ACM de vía subcutánea, que tienen una pauta mensual principalmente. En este caso, deben acudir más veces a la Unidad de Atención Farmacéutica a pacientes externos para su dispensación, que también puede acarrear tiempos largos de espera.

EFICACIA

Los resultados de los EC de cada uno de los ACM han demostrado una reducción significativa en el número de DMM en comparación con el placebo. Esta reducción varía entre los diferentes fármacos, pero en general, se ha observado una mejora clínicamente relevante en la frecuencia de los ataques de migraña.

Para evaluar la eficacia demostrada en los ensayos clínicos aleatorizados de los cuatro ACM, se va a desarrollar una comparación indirecta ajustada. Según la Guía ATE (47) de evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes, es necesario disponer del **valor delta** para realizar comparaciones entre alternativas con el fin de valorar aquella más eficiente. El valor delta es único para cada fármaco o grupo de fármacos y se define como aquella diferencia entre efectos que es asumible para considerarla como no relevante; por tanto, con este valor se podría comparar entre diferentes alternativas.

En el estudio seleccionado con la búsqueda bibliográfica en PubMed (22) se realizó una comparación indirecta ajustada similar al que se propone en este trabajo, con la excepción de que no se analizaron los datos de galcanezumab. Como valor delta calcularon $\delta=9,5\%$, lo que se puede traducir a que es posible asumir un 9,5% de desviación entre la referencia considerada (eptinezumab

100mg) y las demás alternativas. Según los autores, se calculó el valor delta debido a la ausencia bibliográfica de este valor para las alternativas anti-CGRP.

Para la comparación indirecta ajustada se seleccionaron ensayos clínicos recogidos en los diferentes IPT de los fármacos y se compararon con base a la variable de reducción de, al menos, un 50% de los DMM. Con los datos de cada ensayo clínico se calcularon las reducciones absolutas del riesgo (RAR) de cada brazo de tratamiento frente al brazo de placebo y se comparó con eptinezumab, fármaco de referencia para este trabajo.

Tabla 8. Comparación Indirecta Ajustada de los distintos ACM: comparación de las eficacias de cada brazo analizado en los EC.

| ACM | BRAZO DEL EC | N | REDUCCIÓN >50% EN DMM | RAR VS PLACEBO | PROPORCIÓN DE PACIENTES CON REDUCCIÓN >50% EN DMM RAR INDIRECTO |
|--------------------------------|--------------|-----|-----------------------|----------------|---|
| ERENUMAB (28,44) | 70 mg | 188 | 39,9% | 16,4% | -1,9% |
| | 140 mg | 187 | 41,2% | 17,7% | -1,6% |
| | Placebo | 281 | 23,5% | | |
| GALCANEZUMAB (32,43) | 120 mg | 273 | 27,6% | 12,2% | -6,1% |
| | 240 mg | 274 | 26,5% | 12,1% | -6,2% |
| | Placebo | 538 | 15,4% | | |
| FREMANEZUMAB (36,45) | 225 mg M | 379 | 40,8% | 22,7% | +4,4% |
| | 675 mg T | 376 | 37,6% | 19,5% | +1,2% |
| | Placebo | 375 | 18,1% | | |
| EPTINEZUMAB (41) | 100 mg | 350 | 57,6% | 18,3% | REFERENCIA |
| | 300 mg | 356 | 61,4% | 22,1% | +3,8% |
| | Placebo | 366 | 39,3% | | |

N= número de pacientes. RAR= reducción absoluta del riesgo. M= mensual. T= trimestral.

Como puede observarse en la Tabla 8, todas las alternativas están dentro del rango del valor delta calculado en la bibliografía ($\pm 9,5\%$), por lo que podemos asumir que **los criterios de selección y posicionamiento entre las diferentes**

alternativas deberían ser por motivos de eficiencia, a partir del estudio farmacoeconómico. Cabe destacar que una limitación importante de esta aproximación son las diferentes definiciones de migraña crónica que se consideraron en cada ensayo clínico y los diferentes diseños de estos.

SEGURIDAD

El perfil de seguridad de los ACM es muy similar (reacciones en el lugar de inyección, hipersensibilidad, prurito o eritema, infecciones del tracto respiratorio, nasofaringitis estreñimiento, vértigo, fatiga) y el desarrollo de anticuerpos no parece influir en la eficacia. Aún no se dispone de datos de seguridad a largo plazo, pero se ha especulado que el bloqueo del CGRP puede ser potencialmente peligroso para el sistema cardiovascular, cerebrovascular y gastrointestinal. En los estudios se excluyeron las pacientes en embarazo, lactancia, población pediátrica y de edad avanzada.

EVALUACIÓN ECONÓMICA

El estudio farmacoeconómico (*Tabla 7*) tiene como objetivo evaluar el coste económico desde el punto de vista del Sistema Sanitario, comparando el precio global anual del tratamiento de cada ACM para un paciente con migraña. Si bien el precio financiado de eptinezumab es elevado, al tratarse de una dosis trimestral, el coste anual a la dosis habitual y sin considerar los costes directos, es más económico que las alternativas. Sin embargo, teniendo en cuenta el gasto de la asistencia al hospital de día por cada visita del paciente con migraña, el eptinezumab se convierte en la opción más cara. La comparativa demuestra que es menos económico que los otros ACM, especialmente frente a fremanzeumab (-378,91€), en menor medida frente a erenumab (-205,75€) y el coste es prácticamente similar al galcanezumab (-13,75€). En cuanto a la dosis de 300 mg trimestral de eptinezumab, el coste incremental es claramente desfavorable (+3082,25€), ya que el coste anual duplica a cualquiera de las otras opciones.

Como se ha comentado en la introducción, Vyepti® es un medicamento financiado bajo la condición de coste máximo por paciente de acuerdo con el

laboratorio farmacéutico H. LUNDBECK A/S (16). No obstante, este precio no se publica con el objetivo de generar ahorros para el sistema público sanitario sin poner en riesgo el acceso a los medicamentos, así como fomentar la aceptación de los genéricos y estimular la competencia en los mercados farmacéuticos (17). Por ello, en este trabajo se ha querido aproximar el valor que sería necesario para considerar el Eptinezumab como la opción más eficiente.

Según el estudio farmacoeconómico, la alternativa más eficiente es fremanezumab (2135,64€, tiene un coste 15% inferior al coste anual calculado para eptinezumab), por lo que podemos asumir que ese sería el coste máximo por paciente necesario para considerar a eptinezumab como la opción más eficiente. Cabe destacar que este dato es solo una aproximación a la que se ha llegado en este trabajo de investigación y se ha realizado únicamente para calcular el coste necesario para asignar una mayor eficiencia asociada a eptinezumab.

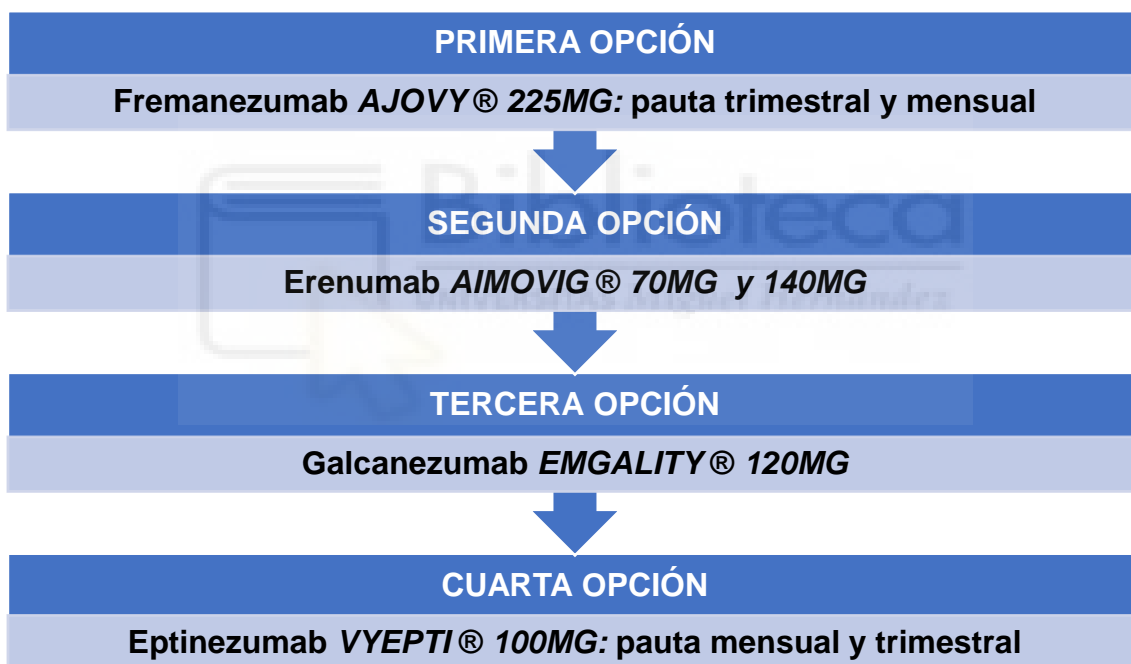
En el caso de que el coste máximo por paciente pactado fuese inferior al 85% del coste calculado para eptinezumab en el análisis farmacoeconómico, surge un nuevo escenario. En este contexto, eptinezumab se debería posicionar por delante de fremanezumab por motivos de eficiencia para el SNS, pero siempre considerando el análisis de conveniencia. El medicamento Vyepti® podría resultar más barato, pero puede darse la casuística de que el paciente no pueda acudir al centro sanitario a la administración intravenosa del fármaco o rechace dicha vía de administración.

PROPUESTA DE POSICIONAMIENTO

Tal y como apuntan los IPT de erenumab, galcanezumab y fremanezumab; así como los resultados obtenidos en la comparación indirecta de alternativas elaborada en este trabajo, la elección entre los fármacos anti-CGRP y sus alternativas deberá tener en cuenta criterios de eficiencia. Siendo similares los perfiles de eficacia y la seguridad de los cuatro fármacos descritos, nos podemos guiar por criterios farmacoeconómicos para el posicionamiento.

De acuerdo con los resultados de este trabajo, fremanezumab se posicionaría en un primer lugar bajo criterios de eficiencia, además de tratarse de un medicamento de administración SC con una pauta trimestral (4 aplicaciones anuales), beneficiándose los pacientes de un menor número de inyecciones y de la autoadministración. En el caso de la pauta mensual de fremanezumab, el estudio farmacoeconómico sigue siendo beneficioso frente a las demás alternativas. En un segundo lugar se posicionaría erenumab y, en tercer lugar, galcanezumab. En cuarto y último lugar se podría posicionar eptinezumab, puntualizando que se desconoce el coste máximo por paciente pactado para su financiación.

Ilustración 5. Posicionamiento terapéutico preliminar.



6. CONCLUSIONES

- ✓ Los anticuerpos monoclonales antimigrañosos han demostrado ser eficaces frente al placebo en la reducción del número de días de migraña al mes.
- ✓ A partir del estudio de comparación indirecta ajustada y asumiendo un valor delta bibliográfico, se han podido comparar las diferentes alternativas en cuanto a eficacia. Los resultados han mostrado que se podrían asumir como alternativas terapéuticas los cuatro fármacos considerados y su posicionamiento se debería realizar con base en criterios de eficiencia.
- ✓ Los efectos adversos más comunes son las reacciones en el punto de inyección y las infecciones en el tracto respiratorio superior. El perfil de seguridad es similar para los cuatro anticuerpos monoclonales.
- ✓ El estudio farmacoeconómico, sin tener en cuenta la modalidad de financiación de coste máximo por paciente para eptinezumab, posiciona a este como la alternativa con mayor coste debido, principalmente, a los costes directos asociados a la asistencia en el centro sanitario para su administración intravenosa.
- ✓ Para que eptinezumab sea la opción más eficiente, el coste máximo por paciente debe de ser, al menos, un 15% menor que el coste anual calculado en el estudio farmacoeconómico. En ese caso, se valoraría la conveniencia, los efectos adversos específicos y la disponibilidad para seleccionar entre eptinezumab y fremanezumab.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Libro Blanco de la Migraña en España. Disponible en:
https://assets.ctfassets.net/fqfkufria9xc/2ke2UEUQ9HIMflbkDdhyrF/8885abcd5772db3382d6fdf87916a898/LIBRO_BLANCO_DE_LA_MIGRA__A_EN_ESPA__A.pdf.
2. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* noviembre de 2018;17(11):954-76.
3. Global Health Metrics. Headache disorders—Level 3 cause.; 2020. Disponible en. www.thelancet.com.
4. Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, Lopez-Gil A, Fernández C. One-year prevalence of migraine in Spain: A nationwide population-based survey. *Cephalalgia.* marzo de 2011;31(4):463-70.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* enero de 2018;38(1):1-211.
6. Santos Lasaosa S, Pozo-Rosich P. Manual de práctica clínica en cefaleas: recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Madrid: Luzán 5 Health Consulting, S.A.; 2020.
7. Pérez Menéndez A. Nota de Prensa de la Sociedad Española de Neurología: «12 de septiembre: Día Mundial de Acción contra la Migraña. El 75% de los pacientes con migraña tarda más de 2 años en obtener un diagnóstico». Disponible en.
<https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link278.pdf>.
8. Gago-Veiga AB, Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Guerrero ÁL, Irimia P, Láinez JM, et al. Evidencia y experiencia de bótox en migraña crónica: Recomendaciones para la práctica clínica diaria. *Neurología.* julio de 2019;34(6):408-17.
9. Ficha Técnica de Aimovig. AEMPS [Internet]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181293001/FT_1181293001.html.
10. Ficha Técnica de Emgality. AEMPS [Internet]. Disponible en:
<https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181330001/FT>.
11. Ficha Técnica de Ajovy. AEMPS [Internet]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191358001/FT_1191358001.html.
12. Ficha Técnica de Vyepiti. AEMPS [Internet]. Disponible en:
<https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1211599001>.

13. Financiación de Aimovig. BIFIMED. Disponible en:
<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=723375>.
14. Financiación de Emgality. BIFIMED. Disponible en:
<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=724141>.
15. Financiación de Ajovy. BIFIMED. Disponible en:
<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=725335>.
16. Financiación de Vyepiti. BIFIMED. Disponible en:
<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=741412>.
17. EL PROCESO DE EVALUACIÓN Y FINANCIACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS EN ESPAÑA. ¿ DONDE ESTAMOS Y HACIA DONDE VÁAMOS? [Internet]. Fundación Weber; 2022 [citado 15 de abril de 2023]. Disponible en: <https://weber.org.es/wp-content/uploads/2022/07/portada-Abbvie.png>
18. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
19. Evaluación del gasto público 2019. AIReF. Disponible en:
<https://www.airef.es/wp-content/uploads/2020/10/SANIDAD/ANEXOS/Documento-Anexo-7.-Farmacia-Hospitalaria.pdf>.
20. Informes de Posicionamiento Terapéutico. AEMPS. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/>.
21. Martínez-Sesmero JM, De Castro-Carpeño J, López-de Las Heras A, Fernández-Nistal A, Parrondo-García FJ. Matching-Adjusted Indirect Comparisons in the assessment of hemato-oncological drugs. Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp. 10 de febrero de 2021;45(2):55-60.
22. Briceño-Casado MDP, Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S. Monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide in chronic migraine: an adjusted indirect treatment comparison. Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp. 21 de agosto de 2020;44(5):212-7.
23. BIFIMED. Ministerio de Sanidad. Disponible en:
<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>.

24. Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos y productos sanitarios. AEMPS [Internet]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/CIPMyPS.htm>.
25. CIMA. AEMPS. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
26. BOT PLUS. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/>.
27. Nieto-Cabrera ME, Nieto-Morales C, editores. Soluciones prácticas a controversias de la vida diaria. Casos Prácticos: Jurídicos, Socio-Jurídicos, Sociales [Internet]. Dykinson; 2023 [citado 15 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/10.2307/jj.1866708>
28. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Chronic Migraine Prevention (NCT02066415). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
29. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention (NCT02456740). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
30. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention (NCT02483585). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
31. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention (NCT01952574). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
32. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Chronic Migraine - the REGAIN Study (NCT02614261). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
33. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Episodic Migraine - the EVOLVE-1 Study (NCT02614183). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
34. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Episodic Migraine - the EVOLVE-2 Study (NCT02614196). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
35. Eli Lilly and Company. A Phase 3, Long-Term, Open-Label Safety Study of LY2951742 in Patients With Migraine (NCT02614287). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
36. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV48125) Versus

- Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine (NCT02621931). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
37. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV48125) vs Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine (NCT02629861). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
 38. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) for the Preventive Treatment of Migraine (NCT02638103). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
 39. 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.
 40. A Parallel Group, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of ALD403 Administered Intravenously in Patients With Frequent Episodic Migraines (NCT02559895). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
 41. A Parallel Group, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of ALD403 Administered Intravenously in Patients With Chronic Migraine (NCT02974153). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
 42. An Open Label Phase 3 Trial to Evaluate the Safety of ALD403 Administered Intravenously in Patients With Chronic Migraines (NCT02985398). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
 43. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab. AEMPS [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf>.
 44. Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab. AEMPS [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-erenumab-Aimovig.pdf>.
 45. Informe de Posicionamiento Terapéutico de fremanezumab. AEMPS [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_11-2020-fremanezumab-Ajovy.pdf?x21801.

46. Ley 20/2017, de 28 de diciembre, de tasas. BOE. Disponible en:
https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2018-1870.
47. Guía ATE. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Disponible en:
http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/informebasebeta/Documents/DocumentoApoyo_Guia_ATE_Jun2012.pdf.

