



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
Y MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

Efectividad y seguridad de los fármacos  
monoclonales anti-CGRP en el tratamiento de  
la migraña en práctica clínica.

Alumno: Mínguez Sabater Héctor

Tutor: Pérez Sempere, Ángel Constantino.

Curso 2021 – 2022





# ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| RESUMEN.....   | 5  |
| ABSTRACT.....  | 6  |
| PALABRAS CLAVE.....                                  | 7  |
| KEY WORDS.....                                       | 7  |
| INTRODUCCIÓN.....                                    | 8  |
| ESTADO DE LA CUESTIÓN.....                           | 9  |
| HIPÓTESIS.....                                       | 9  |
| OBJETIVOS.....                                       | 10 |
| OBJETIVO PRINCIPAL.....                              | 10 |
| OBJETIVOS SECUNDARIOS.....                           | 10 |
| MATERIAL Y MÉTODOS.....                              | 10 |
| DISEÑO.....  | 10 |
| LUGAR.....   | 11 |
| TIEMPO DE EJECUCIÓN.....                             | 11 |
| POBLACIÓN A ESTUDIO.....                             | 11 |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN..... | 11 |
| TAMAÑO MUESTRAL.....                                 | 12 |
| TIPO DE MUESTREO.....                                | 13 |
| VARIABLES DE ESTUDIO.....                            | 13 |
| PROCEDIMIENTO Y RECOGIDA DE VARIABLES.....           | 14 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....                            | 15 |
| DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....         | 16 |
| ASPÉCTOS ÉTICOS.....                                 | 17 |
| PLAN DE TRABAJO.....                                 | 17 |
| EQUIPO INVESTIGADOR.....                             | 17 |
| EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR.....             | 18 |
| DISTRIBUCIÓN DE TAREAS DEL EQUIPO INVESTIGADOR.....  | 18 |
| ETAPAS DE DESARROLLO Y CRONOGRAMA.....               | 19 |
| UTILIDAD Y APLICABILIDAD DE RESULTADOS.....          | 20 |
| VIABILIDAD DEL PROYECTO.....                         | 21 |
| JUSTIFICACIÓN DETALLADA DEL PRESUPUESTO.....         | 21 |
| BIBLIOGRAFÍA.....                                    | 22 |
| ANEXOS.....  | 24 |
| ANEXO 1. Tabla de acrónimos.....                     | 24 |
| ANEXO 2. Hoja de recogida de variables.....          | 25 |

|   |    |
|---|----|
| ANEXO 3. Migraine disability Assessment Scale (MIDAS).....  | 26 |
| ANEXO 4. Headache Impact Test (HIT-6).....  | 27 |
| ANEXO 5. Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ).....   | 29 |
| ANEXO 6. Fichas técnicas de los anti-CGRP MAb de la CIMA – Agencia Española de los<br>Medicamentos y de los Productos Sanitarios..... | 30 |
| ANEXO 7. Hoja informativa para los participantes .....  | 31 |
| ANEXO 8. Documento de consentimiento informado. ....  | 33 |



# RESUMEN

## INTRODUCCIÓN

La migraña es un trastorno neurológico crónico que se presenta con ataques episódicos recurrentes de dolor de cabeza y otros síntomas neurológicos y produce una interrupción funcional abrupta e impredecible de las actividades de la vida diaria. Los anticuerpos monoclonales contra neuropéptido relacionado con el gen de la calcitonina (anti-CGRP MAb), erenumab y galcanezumab, fueron aprobados en España en noviembre de 2019 y fremanezumab ha sido aprobado en agosto de 2021.

## OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es estudiar la efectividad y seguridad de dichos fármacos en la práctica clínica diaria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio unicéntrico y retrospectivo de una cohorte de pacientes con migraña atendidos en una consulta especializada monográfica de neurología.

Se realizará una búsqueda y recogida de datos en las historias clínicas de los pacientes seleccionados. Se incluirá a los pacientes que inicien un fármaco monoclonal anti-CGRP en el área de salud del Hospital General Universitario de Valencia y cumplan los criterios clínicos para poder financiarles dicho medicamento.

La variable principal a estudio es el porcentaje de pacientes que consiguen una reducción del 50% o más de sus días de migraña al mes durante el seguimiento clínico establecido y la proporción de sujetos que abandonan el tratamiento por los efectos adversos. También se analizarán los cambios en la frecuencia de días de migraña en dichos momentos temporales. Además se evaluarán los cambios en la puntuación de la escala MIDAS, HIT-6 y MSQ y la necesidad del uso de mediación analgésica específica. La seguridad también se evaluará recogiendo los efectos adversos relacionados con la toma de dichos fármacos.

En cuanto al análisis estadístico se realizará inicialmente un análisis descriptivo seguido de un análisis bivariado y un multivariado.

# ABSTRACT

## INTRODUCTION

Migraine is a chronic neurological disorder that presents with recurrent episodic attacks of headache and other neurological symptoms and produces an abrupt and unpredictable functional interruption of daily life activities. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) monoclonal antibodies (anti-CGRP MAb), erenumab and galcanezumab, were approved in Spain in November 2019 and fremanezumab has been approved in August 2021.

## OBJECTIVES

The main objective of the study is to study the efficacy and safety of these drugs in daily clinical practice.

## MATERIALS AND METHODS

This is a single-center, retrospective study of a cohort of patients with migraine seen in a specialized monographic neurology consultation.

A search and data collection will be carried out in the medical records of the selected patients. Patients who start a monoclonal anti-CGRP drug in the General University Hospital of Valencia health area and meet the clinical criteria to be able to finance the drug.

The main variable under study is the percentage of patients who achieve a reduction of 50% or more in their migraine days per month during the established clinical follow-up and the proportion of subjects who discontinue treatment due to adverse effects. Changes in the frequency of migraine days at these time points will also be analysed. In addition, changes in the MIDAS, HIT-6 and MSQ scale scores and the need for the use of specific analgesic medication will be evaluated. Safety will also be evaluated by collecting the adverse effects related to these drugs.

Regarding the statistical analysis, a descriptive analysis will initially be carried out, followed by a bivariate and a multivariate analysis.

## PALABRAS CLAVE

Migraña, anticuerpos monoclonales, CGRP, efectividad, efectos adversos.

## KEY WORDS

Migraine, monoclonal antibodies, CGRP, effectiveness, adverse effects.



## INTRODUCCIÓN

Actualmente la neurología está realizando avances científicos de gran relevancia clínica. Uno de ellos es la aparición reciente de los anticuerpos monoclonales contra neuropéptido relacionado con el gen de la calcitonina (anti-CGRP MAb) en el tratamiento preventivo de la migraña.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y conforme al estudio *Global Burden of Disease (GBD)* la migraña es considerada como la tercera causa de incapacidad más frecuente en el mundo y la primera tanto en hombres como en mujeres en menos de 50 años<sup>1,2</sup>. Es una enfermedad neurológica muy común, con una frecuencia estimada de 11-15% en la población general, que asciende hasta un 18% en mujeres. Además, es el motivo neurológico de consulta más frecuente. La gran prevalencia de la enfermedad y su impacto sobre la vida de los pacientes tiene una influencia en los ámbitos personal, laboral, familiar y socioeconómico<sup>1-3</sup>.

La migraña se presenta con ataques episódicos recurrentes de dolor de cabeza y otros síntomas neurológicos y produce una interrupción funcional abrupta e impredecible de las actividades de la vida diaria. Puede clasificarse en migraña episódica (ME) o migraña crónica (MC). La ME se define como la presencia de 15 días o menos al mes de crisis migrañosas o de cefalea, con o sin aura, y comprende el 90% de los pacientes con diagnóstico de migraña. La MC se define por la presencia de cefalea 15 o más días al mes durante al menos tres meses, de los que al menos ocho deben cumplir criterios de migraña con o sin aura y que son aliviados con medicación específica para la migraña, en ausencia de abuso de medicación y no atribuibles a otra causa<sup>3</sup>.

La fisiopatología de la migraña se ha conocido más en profundidad en las últimas décadas. Parte de este proceso ha sido la descripción del CGRP como factor importante en la génesis del dolor y su cronificación. El CGRP se encuentra distribuido tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, y múltiples estudios han demostrado su importancia en la aparición de varios de los síntomas en la migraña. Por lo tanto, utilizar este péptido como objetivo de nuevas terapias ha sido un desarrollo importante en el tratamiento preventivo de la migraña tanto episódica como crónica<sup>4</sup>.

Los anti-CGRP MAb son una nueva clase de fármacos recientemente aprobados en Europa que actúan bloqueando el receptor o ligando de CGRP. Erenumab, galcanezumab, fremanezumab y eptinezumab han demostrado eficacia y seguridad para el tratamiento preventivo de la migraña episódica y la migraña crónica.



## ESTADO DE LA CUESTIÓN

Cabe recordar que los anticuerpos monoclonales en migraña son un tema de absoluta actualidad, estando la mayor parte de las publicaciones revisadas publicadas en los últimos 5 años. Entre estas predominan los artículos y revisiones que hacen referencia a la eficacia y seguridad los anticuerpos monoclonales en comparación a placebo, existiendo ya incluso metaanálisis que comparan dichos artículos <sup>5,6</sup>. En todos ellos se obtienen unos resultados de eficacia y seguridad muy favorables de cara a la utilización de los anti-CGRP MAb. Se muestran eficaces en disminuir de forma significativa el número de días de cefalea al mes y, por tanto, la utilización de fármacos específicos para la migraña. Además se observa una franca mejoría en las escalas que evalúan la calidad de vida de estos pacientes <sup>7</sup>. En dichos estudios se hace hincapié en el perfil de seguridad que tienen los anti-CGRP MAb, siendo realmente seguros <sup>8,9</sup>.

Sin embargo, dada la reciente aparición de los mismos no se dispone aún de mucha información en la práctica clínica diaria en publicaciones internacionales. Sí se han publicado en los últimos años algunos artículos que estudian la efectividad y seguridad en vida real de los anti-CGRP MAb, pero la mayoría de ellos se centran en estudiar la efectividad y seguridad de un solo monoclonal <sup>10</sup>.

Concretamente en España, erenumab y galcanezumab fueron aprobados en noviembre de 2019 y fremanezumab ha sido aprobado en agosto de 2021, hecho que aún no se disponga de muchos datos de su efectividad y seguridad en vida real en nuestro medio, sobre todo a largo plazo <sup>11</sup>. Destacar en este sentido los trabajos realizados por el grupo español de cefaleas del H. Vall Hebrón <sup>12, 13</sup>. Debido a la prevalencia de la migraña en el mundo y los potenciales beneficios sociosanitarios que se pueden obtener de un adecuado manejo de la misma, parece lógico querer profundizar en sus estrategias terapéuticas.

## HIPÓTESIS

La hipótesis principal del estudio es que los recientemente comercializados anticuerpos monoclonales contra neuropéptido relacionado con el gen de la calcitonina (anti-CGRP MAb) tienen una efectividad elevada y un perfil de seguridad favorable para el tratamiento de la migraña en la práctica clínica diaria.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal del presente estudio es determinar la efectividad y seguridad de los anti-CGRP MAb en la práctica clínica diaria. Para ello se evaluarán las siguientes medidas:

- La efectividad de los anti-CGRP MAb se evaluará midiendo la proporción de pacientes que alcanzan una reducción del 50% o más del número de días de migraña al mes, determinado a los 3 meses, a los seis meses y al año, generando un grupo de respondedores y otro de no respondedores que permitirán posteriormente un estudio de que variables se asocian a la respuesta deseada.
- La seguridad se evaluará midiendo el porcentaje de pacientes que interrumpirán el tratamiento debido a dichos eventos adversos.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios son los siguientes:

- Se analizarán los cambios en la frecuencia de días de migraña a los 3, 6 y 12 meses.
- Se evaluarán los cambios en la puntuación de la Migraine disability Assessment Scale (MIDAS), la Headache Impact Test (HIT-6), la Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ).
- Se registrará la necesidad del uso de mediación analgésica específica.
- Se registrarán los efectos adversos relacionados con la toma de dichos fármacos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### DISEÑO

Se trata de un estudio unicéntrico y retrospectivo de una cohorte de pacientes con migraña atendidos en una consulta especializada monográfica de neurología.

Se seleccionarán en el estudio a los pacientes que inicien un anti-CGRP MAb entre diciembre de 2019 y diciembre de 2021 en el área de salud del Hospital General de Valencia. Se incluirán pacientes hasta alcanzar el tamaño muestral deseado. Al tratarse de un fármaco de dispensación hospitalaria, se accederá al registro de fármacos dispensados por el hospital solicitando dicho acceso al servicio de farmacia hospitalaria, obteniendo de esta forma un listado exacto de todos aquellos pacientes que han iniciado estos tratamientos en el área de salud estudiada.

Para la recogida de la información se realizará una búsqueda y recogida de datos en las historias clínicas de los pacientes seleccionados. Se revisarán dichas historias de forma

retrospectiva desde el inicio del tratamiento monoclonal hasta llevar 1 año de seguimiento clínico y se realizará una amplia base de datos con la información que se precise.

## LUGAR

El estudio se llevará a cabo en un solo hospital, el Hospital General Universitario de Valencia. Se realizará la revisión de historias clínicas en las consultas externas de neurología y se utilizará el programa informático interno del centro sanitario para la revisión de dichas historias.

## TIEMPO DE EJECUCIÓN

El tiempo de inclusión de pacientes abarcará 2 años, desde diciembre de 2019 hasta diciembre de 2021 y se recogerá información durante 1 año de seguimiento de los pacientes incluidos. Se utiliza dicha ventana temporal dado que noviembre de 2019 es el momento en el que se aprueba la comercialización de dichos fármacos y la recogida se mantendrá durante 2 años para asegurar una muestra suficiente. El seguimiento está estipulado a 1 año vista.

## POBLACIÓN A ESTUDIO

La población a estudio son aquellos pacientes diagnosticados de migraña episódica y migraña crónica de alta frecuencia y que hayan iniciado un fármaco monoclonal antiCGRP entre 2019 y 2021 en el área de salud del Hospital General Universitario de Valencia.

De forma consecutiva se irán reclutando pacientes hasta alcanzar el tamaño muestral considerado. Para ello, se seguirán los criterios de inclusión y exclusión expuestos a continuación.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Los criterios de inclusión son los siguientes:

- Pacientes que inicien un anti-CGRP MAb\* entre 2019 y 2021
- Pacientes que pertenezcan al área de salud del Hospital General Universitario de Valencia.
- Pacientes que tengan una edad comprendida entre 18 y 65 años.
- Pacientes que tengan 8 o más días de migraña al mes, es decir, que tengan diagnóstico de migraña episódica de alta frecuencia\*\* o migraña crónica\*\*\*.
- Pacientes que hayan sufrido 3 o más fracasos\*\*\*\* de tratamientos preventivos, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de migraña crónica.

Los criterios de exclusión son los siguientes:

- Pacientes que hayan tomado previamente un anti-CGRP MAb.
- Pacientes que no cumplan criterios de ME de alta frecuencia o MC.

- Pacientes de edad > 65 años.
- Pacientes con un uso excesivo de opioides en migraña crónica.
- Pacientes que en los 12 meses previos al inicio del tratamiento hayan tenido infarto agudo de miocardio, ictus, accidente isquémico transitorio, angina de pecho inestable, cirugía de derivación de la arteria coronaria u otros procedimientos de revascularización.
- Pacientes con hipertensión poco controlada o índice de masa corporal >40.

\* Anti-CGRP MAb: erenumab, galcanezumab o fremanezumab.

\*\* Migraña episódica: aquella migraña que cursa con menos de 15 días al mes de cefalea. Se clasifica como migraña episódica de alta frecuencia aquella que tiene entre 8-14 días de migraña al mes.

\*\*\* Migraña crónica: presencia de cefalea 15 o más días al mes durante al menos tres meses, de los que al menos ocho deben cumplir criterios de migraña con o sin aura y que son aliviados con medicación específica para la migraña, en ausencia de abuso de medicación y no atribuibles a otra causa.

\*\*\*\* Fracaso a tratamiento preventivo oral: ineficacia definida por falta de respuesta durante al menos 3 meses a dosis suficientes o falta de tolerabilidad.

## TAMAÑO MUESTRAL

El número de pacientes se estima con el programa Epidat 3.1. Para ello se calcula el tamaño muestral basándonos en la estimación de la proporción de pacientes que tiene una reducción del 50% o más de número de días de migraña al mes 3, 6 y 12 de seguimiento. Para el cálculo de la estimación de una proporción se necesita el nivel de confianza o seguridad establecido, la precisión deseada y una idea del valor aproximado del parámetro que se quiere medir revisando la literatura o los estudios previos. Se establece una confianza del 95%, una precisión del 5%. Posteriormente se revisa la literatura, observando que el valor que se quiere medir presenta resultados diversos dependiendo del estudio, aproximadamente localizado entre el 40% y el 60%, por tanto, se asume el valor del 50% para realizar el cálculo.

$$n = \frac{(2^2 x p x q)}{d^2}$$

- n = tamaño muestral
- 2<sup>2</sup>, ya que la seguridad es del 95%.
- p = proporción esperada
- q = 1 – p
- d = precisión

$$n = \frac{(2^2 \times 0,5 \times 0,5)}{0,05^2} = 400$$

El número de pacientes requeridos según el cálculo de tamaño muestral desarrollado con anterioridad es de 400.

### TIPO DE MUESTREO

Se utiliza un muestro no probabilístico tipo casos-consecutivos. Se irán reclutando pacientes según los criterios anteriormente nombrados hasta alcanzar el tamaño muestral deseado.

### VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables del estudio se dividen en variables clínicas basales que incluyen demográficas, comorbilidades, características basales de la migraña, tratamientos previos y escalas de discapacidad por un lado, y por otro, las variables resultado.

En cuanto al primer grupo, tenemos las siguientes variables registradas:

- Variables demográficas:
  - Edad en años. Cuantitativa.
  - Sexo. Cualitativa.
- Comorbilidades:
  - Ansiedad. Cualitativa.
  - Depresión. Cualitativa.
  - Abuso de medicación. Cualitativa.
- Características basales de la migraña:
  - Tiempo de evolución de migraña.
  - Migraña episódica de alta frecuencia. Cualitativa.
  - Migraña crónica. Cualitativa.
  - Aura. Cualitativa.
  - Alodinia. Cualitativa.
  - Dolor unilateral. Cualitativa.
  - Número días de migraña al mes. Cuantitativa.
  - Intensidad de la migraña. Cuantitativa.
- Tratamientos previos:
  - Número de preventivos que han fracasado:
    - 3 tipos de preventivos. Cuantitativa.
    - 4 tipos de preventivos. Cuantitativa.
    - 5 o más tipos de preventivos. Cuantitativa.

- Tratamientos preventivos concomitantes. Cuantitativa.
- Dias al mes de uso de analgesia sintomática. Cuantitativa.
- Escalas de discapacidad:
  - Escala discapacidad MIDAS basal. Cuantitativa.
  - Impacto relacionado con la cefalea, HIT-6 basal. Cuantitativa.
  - Impacto relacionado con la calidad de vida, MSQ basal. Cuantitativa.
- Efectos adversos:
  - Aparición de efectos adversos. Cualitativa.
  - Abandono del tratamiento por efectos adversos. Cualitativa.

En cuanto a las variables resultado, las podemos dividir en variables resultado principal y variables resultado secundarias:

- Variables resultado principal:
  - Proporción de sujetos que alcanza una reducción del 50% o más de número de días de migraña al mes a los 3 meses, a los 6 meses y al año de evolución. Cuantitativa.
  - Proporción de sujetos que abandonan el tratamiento por los efectos adversos. Cuantitativa.
- Variables resultado secundarias:
  - Diferencia en el número de días de migraña al mes desde situación basal al mes 3, 6 y 12 de seguimiento.
  - Diferencia del número de días al mes que se utiliza analgesia sintomática desde situación basal al tercer, sexto y doceavo mes de seguimiento.
  - Diferencia de puntuación en escala MIDAS, HIT-6 y MSQ entre situación basal y los 3, 6 y 12 meses de seguimiento.
  - Número de efectos adversos. Cuantitativa.

## PROCEDIMIENTO Y RECOGIDA DE VARIABLES

El centro de trabajo donde se realizará por completo el estudio es el Hospital General Universitario de Valencia.

La ventana temporal establecida abarca desde diciembre de 2019 hasta diciembre de 2021, ambos inclusive.

Dado que los anti-CGRP MAb llevan poco tiempo comercializados, su dispensación actualmente aún precisa un registro desde farmacia hospitalaria y la entrega directa del

medicamento al paciente desde dicho departamento. De esta forma, existe un registro continuo de los pacientes que han recibido la medicación en el área sanitaria del Hospital General Universitario de Valencia. Se solicitará acceso formal al servicio de farmacia hospitalaria para poder acceder a dicha base de datos y conseguir de esta forma un listado exacto de todos los pacientes que hayan iniciado dichos tratamientos en el área de salud estudiada.

Una vez se disponga de dicho registro se iniciará la búsqueda de información en orden consecutivo desde el primer sujeto de la lista hasta obtener el tamaño muestral determinado previamente. Se seleccionará solamente a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. En la recogida de información participarán 4 investigadores colaboradores del estudio. Para verificar la correcta recogida de datos se realizará una revisión cruzada de los investigadores, de manera que haya una supervisión posterior por un investigador diferente de la información recogida por el primero.

Para la recogida de los datos establecidos de las historias clínicas de los pacientes se elaborará una base de datos mediante el software estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) que permita recopilar toda la información que se necesite para el estudio. Se utilizará el programa informático interno del hospital para realizar la búsqueda de historias clínicas.

Se precisará la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario de Valencia. A pesar de que se trata de proyecto retrospectivo que se limitará a recoger información clínica que en ningún caso pueda comprometer la confidencialidad de los sujetos incluidos en el estudio, se desarrollará un consentimiento informado que rellenen los sujetos incluidos para obtener su aprobación de usar sus datos. Dado que los pacientes incluidos han sido recientemente tratados y tienen un seguimiento en consultas externas, será fácil contactar con ellos para que rellenen el documento.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En cuanto al análisis estadístico se realiza inicialmente un análisis estadístico descriptivo de la muestra del estudio. Para ello se realizará una tabla inicial que incluya las variables basales demográficas, las comorbilidades, las características de la migraña, los tratamientos previos utilizados y las puntuaciones de las escalas de discapacidad. Para la descripción de las variables cualitativas se utilizarán números absolutos y sus porcentajes y para la descripción de las variables cuantitativas se realizará en un primer momento la prueba no paramétrica de Kolmogórov-Smirnov para valorar su distribución. En caso de presentar una distribución normal la descripción se realizará mediante la media y la desviación estándar y si la distribución no es homogénea se utilizarán la mediana y el rango intercuartílico.

A continuación se realizará un análisis estadístico de las variables mediante tests apareados según el tipo de variable que permitan comparar las variables basales con sus variables resultados a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento, generando una tabla de resultados con su nivel de significación estadístico correspondiente.

El siguiente análisis que se realizará será un análisis bivariante que comparará las variables entre del grupo de respondedores (reducción de del 50% o más del número de días de migraña al mes) y el grupo de no respondedores a los 3, 6 y 12 meses. De esta forma podemos ver cuáles de ellas se asocian o no al estado de respondedor y se calcularán sus odds ratio (OR) crudas con sus respectivos intervalos de confianza (IC). Para ello se utilizarán tests paramétricos o no paramétricos en función de la normalidad de las variables y en función del tipo de variable que estamos estudiando.

Finalmente se realizará un análisis estadístico multivariante en el que se incluirán aquellas variables consideradas como relevantes para el estado de respondedor según el análisis bivariante realizado previamente, ajustando cada variable al resto para discernir posibles variables confusoras. De esta forma obtendremos las OR ajustadas con sus respectivos IC.

Finalmente se incluirá una tabla final que recoja los efectos adversos que se registren en el estudio en forma de números absolutos y porcentajes y la proporción de sujetos que abandonan el tratamiento médico.

Se establece un valor de significación menor de 0,05 ( $p < 0,05$ ). Los resultados se presentarán con sus respectivas OR y sus intervalo de confianza del 95%.

Todos los datos serán analizados utilizando la versión número 23 del software estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).

## DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En relación con las dificultades y limitaciones del estudio nombrar aquellas relacionadas con el hecho de ser un estudio retrospectivo. Nos podemos encontrar con sesgos de diferentes tipos y los resultados finales tendrán que ser valorados en función de dichas limitaciones.

En cuanto a la recogida de la información, los datos obtenidos dependerán en gran medida de la calidad de las historias clínicas realizadas por los facultativos. Las historias incompletas no podrán proporcionarnos todos los datos que necesitamos.

En cuanto al seguimiento de los pacientes, dado que se trata de un estudio retrospectivo, se perderá información de aquellos pacientes que no haya acudido durante las sucesivas visitas en consultas externas hasta completar el seguimiento anual que se espera que realicen.



En cuanto al diseño del estudio, explicar que al tratarse de un diseño unicéntrico, la extrapolación de los resultados puede verse limitada, ya que solamente se ha incluido a aquellos pacientes de un área de salud determinada y que pueden tener características basales diferentes a otras áreas sanitarias, tanto españolas como internacionales.

## ASPÉCTOS ÉTICOS

El presente proyecto ha sido presentado al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario de Valencia. Pendiente de tramitación.

En ningún caso se utilizarán datos o información de ningún tipo que pueda comprometer la confidencialidad de los sujetos incluidos en el estudio. Se aplicará la ley de protección de datos personales y confidencialidad.

Se ha generado un consentimiento informado que será cumplimentado por los sujetos incluidos en el estudio y de esta forma tendremos la aprobación para el uso de sus datos personales.

## PLAN DE TRABAJO

### EQUIPO INVESTIGADOR

#### Investigador principal

- Héctor Mínguez Sabater. Médico Interno Residente del Hospital General Universitario de Valencia.

#### Investigadores colaboradores

- Hugo Juan Domínguez González. Médico Interno Residente del Hospital General Universitario de Valencia.
- Jericó Guarnier Rodríguez de Sanabria. Médico Interno Residente del Hospital General Universitario de Valencia.
- Pilar Helena García Casanova. Médico Interno Residente del Hospital General Universitario de Valencia.
- Helena Coquillat Mora. Médico Interno Residente del Hospital General Universitario de Valencia.

- Alexandru Florín Acsente. Médico Interno Residente del Hospital General Universitario de Valencia.
- Julio Parra Martínez. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario de Valencia.
- Eduardo Gargallo Rico. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario de Valencia.

## EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR

El servicio de neurología del Hospital General Universitario de Valencia cuenta con una consulta monográfica de cefaleas donde el principal motivo de consulta es la migraña, junto con un equipo especializado en el abordaje de esta enfermedad. El equipo investigador tiene una amplia experiencia en el manejo diagnóstico-terapéutico de la migraña, tanto es sus formas episódicas como crónicas.

El autor principal y el equipo colaborador reúnen un extenso número de publicaciones centradas en las cefaleas primarias, con publicaciones tanto en revistas nacionales como internacionales.

## DISTRIBUCIÓN DE TAREAS DEL EQUIPO INVESTIGADOR

Dentro del proyecto de investigación se han asignado diferentes tareas al investigador principal y a los investigadores colaboradores:

- El investigador principal será el encargado realizar la búsqueda bibliográfica correspondiente y justificar el proyecto en base al marco teórico actual. Será el redactor principal del documento formal del proyecto de investigación. Además realizará el análisis estadístico correspondiente una vez se disponga de todos los datos necesarios junto con la ayuda del estadístico del hospital. Por otra parte será el encargado de supervisar los tiempos del cronograma descritos a continuación y será la referencia para todas aquellas dudas que puedan surgir durante la realización del mismo. Colaborará con el investigador director en la redacción de los manuscritos y abstracts.
- El investigador director será el encargado de supervisar el proyecto en todas sus fases y junto con el investigador principal, será el encargado de la realización de los posteriores manuscritos y abstracts.
- Cuatro de los investigadores colaboradores serán los encargados de la revisión de historias clínicas, la recogida formal de los datos y la creación de la base de datos que permitirá posteriormente su análisis.

- Dos de los investigadores colaboradores se encargarán de cumplimentar todos los aspectos éticos del proyecto, desde su tramitación al CEIC hospitalario hasta la cumplimentación de los consentimientos informados de los sujetos incluidos en el estudio.
- Dos de los investigadores colaboradores se encargarán de los presupuestos del proyecto y su viabilidad.

## ETAPAS DE DESARROLLO Y CRONOGRAMA

En la siguiente tabla se recoge el cronograma y las distintas fases del proyecto de investigación.

| FECHA                                | FASE   | DESCRIPCIÓN   |
|--------------------------------------|--|---|
| <b>Mayo 2022</b>                     | Inicio del proyecto  |   |
|                                      | Elección del proyecto  | Revisión de la bibliografía.<br>Elaboración marco teórico.  |
| <b>Junio 2022</b>                    | Elaboración protocolo  | Desarrollo de los siguientes apartados:<br>objetivos, hipótesis, variables,<br>metodología, análisis de los datos, etc. |
| <b>Septiembre 2022</b>               | Solicitud aprobación comité ética                                    | Solicitud formal al comité de ética de investigación clínica (CEIC) del Hospital General de Valencia.                   |
| <b>Octubre 2022</b>                  | Información a los pacientes y solicitud del consentimiento informado | Entrega de hoja informativa.<br>Obtención escrita del consentimiento informado.   |
| <b>Noviembre 2022-Enero 2023</b>     | Recogida de datos  | Búsqueda de información retrospectiva en historias clínicas.<br>Creación de base de datos.                              |
| <b>Enero-Febrero 2023</b>            | Análisis estadístico   | Mediante programa SPSS.<br>Análisis descriptivo, bivariante y multivariante.  |
| <b>Marzo- Abril 2023</b>             | Difusión del proyecto  | Elaboración trabajos científicos mediante abstracts, posters o comunicaciones.  |
| <b>Mayo 2023</b>                     | Fecha prevista fin proyecto  |   |
| Cronograma Proyecto de Investigación |  |   |

## UTILIDAD Y APLICABILIDAD DE RESULTADOS

Como se ha comentado con anterioridad, la migraña está entre las enfermedades más prevalentes del mundo (hasta un 15% de la población mundial sufre de migraña) y ha sido reconocida recientemente como la tercera enfermedad a nivel global que causa más discapacidad.

Para su tratamiento se dispone de un arsenal terapéutico muy amplio, que abarca desde tratamientos específicos utilizados en la fase aguda hasta otros tratamientos que se toman de forma crónica y se utilizan para prevenir nuevos episodios. Entre estos últimos se dispone de diferentes grupos farmacológicos con características farmacocinéticas y farmacodinámicas diversas que les condicionan unas características muy variadas. Aun así y dada la gran cantidad de opciones disponibles en la actualidad, las terapias anteriores no han cumplido con el desafío de suprimir de forma satisfactoria el dolor de cabeza asociado a la migraña y, por tanto, su importante carga económica que representa en la actualidad. Además, actualmente la tolerabilidad y la adherencia de los pacientes a los tratamientos preventivos es muy limitada.

Por lo tanto, hay una necesidad urgente de desarrollar tratamientos nuevos, bien tolerados y efectivos para la migraña. El CGRP ha demostrado ser un objetivo prometedor para el tratamiento migraña y el desarrollo reciente de los anti-CGRP MAb abre posibilidades muy prometedoras para acercarnos más al control de dicha patología.

La comunidad científica médica ha realizado múltiples ensayos clínicos que estudian la eficacia y seguridad de los anti-CGRP MAb comparándolos con placebo. Además existen metaanálisis que permiten realizar comparaciones indirectas entre los diversos fármacos de este grupo. Aun así, actualmente existe poca evidencia en práctica clínica diaria sobre la efectividad de dichos fármacos, dado el poco tiempo de comercialización que tienen. Concretamente en España ya hay trabajos en práctica clínica diaria, pero son pocos y con un número de pacientes limitado. En dichos trabajos se resalta la importancia de desarrollar nuevos estudios observacionales basados en nuestra práctica del día a día que permitan obtener datos e información práctica para los médicos asistenciales sobre la efectividad y seguridad de los anti-CGRP MAb.

De esta forma, es imperioso el tratar de aportar evidencia científica en vida real sobre estos tratamientos tan novedosos para poder hacer un adecuado uso de los mismos y generar en un futuro cercano guías de práctica clínica y recomendaciones basadas en la evidencia, que sirvan a los médicos de una forma más directa que los resultados de los ensayos clínicos realizados hasta ahora.

Este proyecto de investigación está diseñado para aportar datos actualizados de efectividad y seguridad en España y concretamente en nuestro medio mediterráneo.

## VIABILIDAD DEL PROYECTO

Medios disponibles para la realización del proyecto. Todas las fases previamente descritas son viables.

En primer lugar, se dispone de un registro exacto de todos los pacientes que han iniciado un tratamiento anti-CGRP MAb, ya que se precisa recoger dicha medicación identificándose en la farmacia hospitalaria.

En segundo lugar y una vez se disponga del consentimiento del CEIC hospitalario, se tiene acceso ilimitado a las historias clínicas electrónicas de todos los pacientes incluidos en el estudio. Además se dispone de un espacio, ordenadores y programas informáticos adecuados para este fin.

En tercer lugar, se cuenta con experiencia para el manejo del programa estadístico SPSS sin olvidar que se cuenta con el apoyo del estadístico del hospital para procedimientos más complejos. Además se dispone de una licencia activa de dicho paquete estadístico.

## JUSTIFICACIÓN DETALLADA DEL PRESUPUESTO

- Gastos de personal
  - Dado que el proyecto será llevado a cabo por completo por investigadores facultativos pertenecientes al Hospital General de Valencia y al Hospital General de Alicante, no se precisará la contratación de personal extra.
- Gastos de ejecución
  - Adquisición de bienes y contratación de servicios.
    - Infraestructura: ordenadores, sistemas informáticos y consultas no supondrán gasto adicional.
    - Gastos de papelería: 500 euros.
    - Contratación servicios estadístico hospitalario: 800 euros.
    - Comunicaciones y publicaciones: 1000 euros.
  - Asistencia a congresos.
    - Inscripciones: 1000 euros.
- Gastos de viajes:
  - Desplazamientos: 1200 euros.
  - Alojamientos: 1200 euros.
- Total: personal 0 euros + ejecución 2300 euros + difusión 2400 euros.

## BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 392(10159):1789–1858.
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z (2018) Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J. Headache Pain* 19(1):17.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211.
4. Ramos-Romero ML, Sobrino-Mejía FE. Péptido relacionado con el gen de la calcitonina: un neuropéptido clave en la migraña. *Rev Neurol* 2016; 63: 460-8.
5. Xu D, Chen D, Zhu LN, Tan G, Wang HJ, Zhang Y, Liu L. Safety and tolerability of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the prevention of episodic migraine - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cephalalgia*. 2019 Aug;39(9):1164-1179.
6. Deng H, Li GG, Nie H, Feng YY, Guo GY, Guo WL, Tang ZP. 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 Feb 15;20(1):57.
7. Iannone LF, Fattori D, Benemei S, Chiarugi A, Geppetti P, De Cesaris F. Long-Term Effectiveness of Three Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Resistant Chronic Migraine Patients Based on the MIDAS score. *CNS Drugs*. 2022 Feb;36(2):191-202.
8. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D, Lenz R. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jun;16(6):425-434.
9. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018 Jul;38(8):1442-1454.
10. Ornello, R., Casalena, A., Frattale, I. et al. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J Headache Pain* 21, 32 (2020).
11. Blanco López, M. Pascual Gómez, J. González Quintanilla, V. Efecto de los anticuerpos frente al CGRP en pacientes con migraña refractaria. 2021-05-27. G0792. Trabajos académicos [733].

12. Torres-Ferrús M, Gallardo VJ, Alpuente A, Caronna E, Gine-Cipres E, Pozo-Rosich P. The impact of anti-CGRP monoclonal antibodies in resistant migraine patients: a real-world evidence observational study. *J Neurol*. 2021 Oct;268(10):3789-3798.
13. Caronna, E., Gallardo, V.J., Alpuente, A. et al. Anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine with medication overuse: real-life effectiveness and predictors of response at 6 months. *J Headache Pain* 22, 120 (2021).



## ANEXOS

### ANEXO 1. Tabla de acrónimos.

| ACRÓNIMO      | SIGNIFICADO   |
|---------------|---|
| Anti-CGRP MAb | Anticuerpos monoclonales contra neuropéptido relacionado con el gen de la calcitonina |
| OMS           | Organización Mundial de la Salud  |
| ME            | Migraña Episódica   |
| MC            | Migraña Crónica   |
| MIDAS         | Migraine disability Assessment Scale  |
| HIT-6         | Headache Impact Test  |
| MSQ           | Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire                                       |
| SPSS          | Statistical Package for the Social Sciences   |
| CEIC          | Comité Ético de Investigación Clínica   |





## ANEXO 2. Hoja de recogida de variables.

| Plantilla de recogida de variables: |                                      |  |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--|
| Identificador sujeto                |                                      |  |
|                                     | Número de paciente (en orden)        |  |
|                                     | Número de historia clínica           |  |
| Demográficas                        |                                      |  |
|                                     | Edad (años)                          |  |
|                                     | Sexo (H/M)                           |  |
| Comorbilidades                      |                                      |  |
|                                     | Ansiedad (Sí/No)                     |  |
|                                     | Depresión (Sí/No)                    |  |
|                                     | Abuso de medicación (Sí/No)          |  |
| Características migraña             |                                      |  |
|                                     | Tiempo de evolución (años)           |  |
|                                     | ME de alta frecuencia (Sí/No)        |  |
|                                     | MC (Sí/No)                           |  |
|                                     | Aura (Sí/No)                         |  |
|                                     | Alodinia (Sí/No)                     |  |
|                                     | Dolor unilateral (Sí/No)             |  |
|                                     | Días migraña al mes (nº)             |  |
|                                     | Intensidad de la migraña (1-10)      |  |
| Tratamientos preventivos            |                                      |  |
|                                     | 3 preventivos (Sí/No)                |  |
|                                     | 4 preventivos (Sí/No)                |  |
|                                     | 5 o más preventivos (Sí/No)          |  |
|                                     | Concomitancia de preventivos (Sí/No) |  |
|                                     | Días al mes de uso de analgesia (nº) |  |
| Escala de discapacidad              |                                      |  |
|                                     | Puntuación MIDAS (nº)                |  |
|                                     | Puntuación HIT-6 (nº)                |  |
|                                     | Puntuación MSQ (nº)                  |  |
| Efectos adversos                    |                                      |  |
|                                     | Efectos adversos (Sí/No)             |  |
|                                     | Interrupción del tratamiento (Sí/No) |  |

ANEXO 3. Migraine disability Assessment Scale (MIDAS).

**Escala MIDAS**

**Fecha:** / /

**ESTE CUESTIONARIO SE USA PARA DEFINIR LA PÉRDIDA DE DÍAS EN TODAS LAS ÁREAS: PERSONAL, PROFESIONAL Y FAMILIAR DURANTE LOS ÚLTIMOS 3 MESES, POR HABER SUFRIDO CRISIS DE MIGRAÑA.**

**INSTRUCCIONES:** Por favor, conteste las siguientes preguntas respecto a todas las cefaleas que ha sufrido en los últimos 3 meses. Escriba su respuesta al lado de la pregunta. Escriba un "0" si la cefalea no ha afectado su actividad en los últimos 3 meses.

1. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha podido ir a trabajar por su cefalea? \_\_\_\_\_
2. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo por la mitad su productividad en el trabajo por sus cefaleas? (No incluya los días que ha incluido en la pregunta 1) \_\_\_\_\_
3. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha realizado sus tareas domésticas por sus cefaleas?  
\_\_\_\_\_
4. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo por la mitad su productividad en la realización de tareas domésticas por la presencia de cefalea? (No incluya los días mencionados en la pregunta 3) \_\_\_\_\_
5. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se perdió actividades familiares, sociales o lúdicas por sus cefaleas? \_\_\_\_\_

Puntuación total:

| Puntuación   | Grado Discapacidad MIDAS                            |
|--------------|---|
| 0-5 puntos   | <input type="checkbox"/> Discapacidad nula o mínima |
| 6-10 puntos  | <input type="checkbox"/> Discapacidad leve          |
| 11-20 puntos | <input type="checkbox"/> Discapacidad moderada      |
| >21 puntos   | <input type="checkbox"/> Discapacidad grave         |

- A. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses sufrió de cefalea? (Si el dolor ha durado más de un día, contabilizar días por separado) \_\_\_\_\_
- B. En una escala de 0-10, ¿cómo se podría puntuar el dolor sufrido con su cefalea? (Donde 0=sin dolor, y 10=dolor intenso) \_\_\_\_\_

ANEXO 4. Headache Impact Test (HIT-6).

**Escala HIT-6**

**Fecha:** / /

**INSTRUCCIONES:** En cada pregunta debe marcar con una cruz la casilla que corresponda a su respuesta.

1. Cuando usted tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia el dolor es intenso?

|                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Nunca                    | Pocas veces              | A veces                  | Muy a menudo             | Siempre                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

2. ¿Con qué frecuencia el dolor de cabeza limita su capacidad para realizar actividades diarias habituales como las tareas domésticas, el trabajo, los estudios o actividades sociales?

|                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Nunca                    | Pocas veces              | A veces                  | Muy a menudo             | Siempre                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

3. Cuando tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia desearía poder acostarse?

|                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Nunca                    | Pocas veces              | A veces                  | Muy a menudo             | Siempre                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

4. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido demasiado cansada/o para trabajar o realizar las actividades diarias debido a su dolor de cabeza?

|                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Nunca                    | Pocas veces              | A veces                  | Muy a menudo             | Siempre                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

5. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido harta/o o irritada/o debido a su dolor de cabeza?

|                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Nunca                    | Pocas veces              | A veces                  | Muy a menudo             | Siempre                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

6. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia el dolor de cabeza ha limitado su capacidad para concentrarse en el trabajo o en las actividades diarias?

|                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Nunca                    | Pocas veces              | A veces                  | Muy a menudo             | Siempre                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**Valoración** (a completar por el investigador):

Nunca 6 puntos x \_\_\_\_\_ (nº respuestas)

Pocas veces 8 puntos x \_\_\_\_\_ (nº respuestas)

A veces 10 puntos x \_\_\_\_\_ (nº respuestas)

Muy a menudo 11 puntos x \_\_\_\_\_ (nº respuestas)

Siempre 13 puntos x \_\_\_\_\_ (nº respuestas)

Puntuación total:

## **Descripción e Interpretación de HIT:**

El Examen del Impacto del Dolor de cabeza (HIT) es una herramienta utilizada para medir el impacto que los dolores de cabeza tienen en el trabajo, la escuela o en situaciones sociales. La puntuación le muestra el efecto que los dolores de cabeza tienen en su vida diaria normal. El HIT fue desarrollado por un equipo internacional de expertos en dolor de cabeza de diferentes países de cuidados primarios en colaboración con los psicólogos, quienes desarrollaron la herramienta de la escala de la salud SF-36.

### **Una puntuación de 60 ó más: IMPACTO MUY SEVERO**

Sus dolores de cabeza están teniendo un impacto **muy severo** en su vida. Usted puede estar teniendo otros síntomas que son aún más severos que los de aquellos otros afectados. Esto le impide que permita que sus dolores de cabeza le impidan disfrutar de las cosas importantes en su vida como la familia, el trabajo, la escuela o las actividades sociales. Haga una cita hoy para que comente los resultados de su HIT-6 y sus dolores de cabeza con su doctor.

### **Si obtuvo una puntuación entre 56-59: IMPACTO IMPORTANTE.**

Sus dolores de cabeza están teniendo un impacto **importante** en su vida. Como si experimentando dolor severo y otros síntomas, ocasionándole que pierda el tiempo con el trabajo, la escuela o en actividades sociales. Haga una cita hoy para que comente los resultados de su HIT-6 y sus dolores de cabeza con su doctor.

### **Si obtuvo una puntuación entre 50-55: CIERTO IMPACTO**

Sus dolores de cabeza están teniendo un **cierto** impacto en su vida. Esto le impide que no deberían hacerle perder el tiempo con la familia, el trabajo, la escuela o en actividades sociales. Asegúrese de comentar los resultados de su HIT-6 y sus dolores de cabeza en la próxima cita con su doctor.

### **Si obtuvo una puntuación de 4 o menos: POCO O NINGÚN IMPACTO**

Sus dolores de cabeza están teniendo **poco** o **ningún** impacto en su vida. Lo alentamos que tome el HIT-6 cada mes para continuar el seguimiento de cómo sus dolores de cabeza afectan su vida.

## **Cuando su puntuación sea de 50 ó más:**

**Debería compartir los resultados con su doctor.** Lo deseamos que al compartir sus resultados con su doctor, podría ser migración. Lleve consigo el HIT-6 cuando vaya a su doctor porque la investigación muestra que cuando los doctores comprenden cómo los dolores de cabeza afectan la vida de sus pacientes, es más probable que propongan un programa de tratamiento exitoso, que pudiera incluir el medicamento HIT-6. También puede encontrar en [www.headachetest.com](http://www.headachetest.com) un enlace para imprimir el informe de sus resultados así como una versión especial detallada de su doctor. No olvide tomar el HIT-6 para intentar la migración de su doctor.

## ANEXO 5. Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ).

### MSQ: MIGRAINE SPECIFIC QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE

While answering the following questions, please think about all migraine attacks you may have had in the past 4 weeks.

1. How often have migraines interfered with how well you dealt with family, friends and others who are close to you?  
 ① Never  ② Rarely  ③ Sometimes  ④ Pretty  ⑤ Almost  ⑥ Always
2. How often have migraines interrupted with your leisure time activities such as reading or exercising?  
 ① Never  ② Rarely  ③ Sometimes  ④ Pretty  ⑤ Almost  ⑥ Always
3. How often have you had difficulty in performing work or other daily activities?  
 ① Never  ② Rarely  ③ Sometimes  ④ Pretty  ⑤ Almost  ⑥ Always
4. How often have migraines kept you from getting as much accomplished as you normally do at work or at home?  
 ① Never  ② Rarely  ③ Sometimes  ④ Pretty  ⑤ Almost  ⑥ Always
5. How often have migraines limited your ability to work or do other activities as carefully as you usually do them?  
 ① Never  ② Rarely  ③ Sometimes  ④ Pretty  ⑤ Almost  ⑥ Always
6. How often have you had to cancel or delay work or social activities because you were exhausted?  
 ① Never  ② Rarely  ③ Sometimes  ④ Pretty  ⑤ Almost  ⑥ Always
7. How often have migraines left you with limited energy levels?  
 ① Never  ② Rarely  ③ Sometimes  ④ Pretty  ⑤ Almost  ⑥ Always (Score -7)\*100/35

---

8. How often have you had to stop work or other activities?  
 ① Never  ② Rarely  ③ Sometimes  ④ Pretty  ⑤ Almost  ⑥ Always
9. How often have you needed the help of other people in handling routine tasks such as everyday household chores, doing necessary business, shopping, or caring for others when you had a migraine attack?  
 ① Never  ② Rarely  ③ Sometimes  ④ Pretty  ⑤ Almost  ⑥ Always
10. How often have you avoided social or family activities to treat your migraine attacks?  
 ① Never  ② Rarely  ③ Sometimes  ④ Pretty  ⑤ Almost  ⑥ Always
11. How often has it been difficult for you to go to social events such as parties?  
 ① Never  ② Rarely  ③ Sometimes  ④ Pretty  ⑤ Almost  ⑥ Always (Score-4)\*100/20

---

12. How often have you felt fed up or frustrated?  
 ① Never  ② Rarely  ③ Sometimes  ④ Pretty  ⑤ Almost  ⑥ Always
13. How often have you felt like you were a burden on others?  
 ① Never  ② Rarely  ③ Sometimes  ④ Pretty  ⑤ Almost  ⑥ Always
14. How often have you been afraid of letting others down?  
 ① Never  ② Rarely  ③ Sometimes  ④ Pretty  ⑤ Almost  ⑥ Always (Score-3)\*100/15

**Total Score**

Patient Name      Date of Birth    Date

## ANEXO 6. Fichas técnicas de los anti-CGRP MAb de la CIMA – Agencia Española de los Medicamentos y de los Productos Sanitarios

- Enlace ficha técnica erenumab (Aimovig ®):  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181293001/FT\\_1181293001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181293001/FT_1181293001.pdf)
- Enlace ficha técnica galcanezumab (Emgality ®):  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181330001/FT\\_1181330001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181330001/FT_1181330001.pdf)
- Enlace ficha técnica fremanezumab (Ajoovy ®):  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191358001/FT\\_1191358001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191358001/FT_1191358001.pdf)



## ANEXO 7. Hoja informativa para los participantes.

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio: Efectividad y seguridad de los fármacos monoclonales anti-CGRP en el tratamiento de la migraña en práctica clínica.

Servicio: Neurología.

Centro Sanitario: Hospital General Universitario de Valencia.

Investigador principal: Héctor Mínguez Sabater.

### INTRODUCCIÓN

La migraña es un trastorno neurológico crónico que se presenta con ataques episódicos recurrentes de dolor de cabeza y otros síntomas neurológicos y produce una interrupción funcional abrupta e impredecible de las actividades de la vida diaria. Los anticuerpos monoclonales contra neuropéptido relacionado con el gen de la calcitonina (anti-CGRP MAb), erenumab y galcanezumab, fueron aprobados en España en noviembre de 2019 y fremanezumab ha sido aprobado en Agosto de 2021.

### ESTUDIO

Se trata de un estudio unicéntrico y retrospectivo de una cohorte de pacientes seleccionados de forma consecutiva cuyo objetivo es determinar la efectividad y seguridad de los anti-CGRP MAb en la práctica clínica diaria.

Para ello se seleccionarán en el estudio a los pacientes que inicien un anti-CGRP MAb entre diciembre de 2019 y diciembre de 2021 en el área de salud del Hospital General de Valencia.

Para la recogida de la información se realizará una búsqueda y recogida de datos en las historias clínicas de los pacientes seleccionados. Se revisarán dichas historias de forma retrospectiva desde el inicio del tratamiento monoclonal hasta llevar 1 año de seguimiento clínico y se realizará una amplia base de datos con la información que se precise.

### RESULTADOS

Los resultados que se obtengan de dicho estudio serán utilizados exclusivamente para divulgación científica y nunca serán utilizados para otros fines. En caso de que los sujetos incluidos lo deseen, se les remitirá los resultados una vez completado el estudio de forma que puedan participar en la lectura de los mismos y sean conscientes de la información obtenida.

## CONFIDENCIALIDAD

El presente proyecto ha sido presentado al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario de Valencia. En ningún caso se utilizarán datos o información de ningún tipo que pueda comprometer la confidencialidad de los sujetos incluidos en el estudio. Se aplicará la ley de protección de datos personales y confidencialidad.

A pesar de no comprometer la confidencialidad de los sujetos se ha generado un consentimiento informado que será cumplimentado por los sujetos incluidos en el estudio y de esta forma tendremos la aprobación para el uso de sus datos personales.

En dicho documento se recogerá de forma escrita la participación voluntaria de todos los sujetos incluidos, la confidencialidad de sus datos y la posibilidad de retirarse del estudio en el momento en el que lo desee sin tener que justificar dicha decisión.

## CONTACTO

Para cualquier duda, facilitamos datos de contacto del investigador principal.

E-mail: [hectormsab@gmail.com](mailto:hectormsab@gmail.com).

Secretaria de Neurología: Pabellón B, tercer piso, mano derecha. Yolanda Montoro Cuevas.



## ANEXO 8. Documento de consentimiento informado.

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Efectividad y seguridad de los fármacos monoclonales anti-CGRP en el tratamiento de la migraña en práctica clínica.

Servicio: Neurología.

Centro Sanitario: Hospital General Universitario de Valencia.

Investigador principal: Héctor Mínguez Sabater.

#### A RELLENAR POR EL SUJETO PARTICIPANTE EN EL ESTUDIO

Yo, \_\_\_\_\_ he sido informado por el Dr. \_\_\_\_\_, colaborador/a del citado proyecto de investigación, y declaro que:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Con esto doy mi conformidad para participar en este estudio,

El DNI y la fecha deben ser escritos a mano por el voluntario, junto con la firma

DNI del sujeto:

Fecha:

Firma del sujeto:

Fecha:

Firma del investigador:

---

#### APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, \_\_\_\_\_ revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha \_\_\_\_\_.

Firma: