

MADRE MIA: Monoclonal Antibody Duration of REsponse in MIgraine After treatment interruption: A prospective national study:

Introducción:

La aparición de nuevos tratamientos preventivos abre una nueva era en el tratamiento de la migraña^{1, 2}. Los distintos fármacos han mostrado reducción en número de días de dolor, intensidad media de dolor y necesidad de tratamiento sintomático en ensayos aleatorizados comparados con placebo³⁻¹²; no obstante, existen incógnitas no resueltas por los ensayos clínicos y que son de gran interés para la práctica clínica habitual.

La duración de los tratamientos preventivos no está totalmente establecida, en los distintos ensayos clínicos la duración del tratamiento osciló entre 3, 6 o 12 meses³⁻¹². Es sabido que existe fármacos preventivos que una vez interrumpidos, el paciente vuelve a su situación previa en un periodo de tiempo relativamente breve^{13, 14}. En el caso de otros preventivos, el efecto terapéutico parece mantenerse una vez suspendido el tratamiento durante un periodo más prolongado¹⁴⁻¹⁷.

Recientemente se han aprobado nuevos fármacos preventivos dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la Calcitonina (CGRP) o contra su receptor. En España dos de ellos (erenumab y galcanezumab) pueden utilizarse en el tratamiento de la migraña episódica o la migraña crónica en pacientes con al menos 8 días de migraña al mes y que hayan fallado a 3 tratamientos preventivos previamente. Una pregunta no completamente resuelta es cuánto se mantiene el efecto terapéutico una vez suspendidos estos tratamientos¹⁸.

La duración del efecto una vez suspendido el tratamiento, así como la duración óptima de tratamiento no son totalmente conocidas. En el presente estudio se pretende evaluar en pacientes con migraña tratados con anticuerpos monoclonales el tiempo medio que tarda el paciente en volver a la situación previa al tratamiento mediante técnicas estadísticas de análisis de supervivencia, así como los factores que pueden influenciar un tiempo mayor hasta dicho evento^{19, 20}.

Material y métodos

Estudio observacional con diseño de cohorte prospectiva. La población de estudio será aquellos pacientes con diagnóstico de migraña episódica o migraña crónica y que, bajo criterio de su neurólogo y dentro de las guías de práctica clínica vigentes, reciban tratamiento con anticuerpos monoclonales frente al CGRP (galcanezumab, fremanezumab o eptinezumab) o bien su receptor (erenumab).

Criterios de inclusión

1. Pacientes con migraña episódica o crónica según criterios de la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3ª Edición.
2. Que reciban tratamiento con un anticuerpo monoclonal frente a CGRP o su receptor a criterio de su neurólogo habitual, dentro de la práctica clínica habitual y lo dictado por las guías oficiales de práctica clínica.
3. Que tengan una respuesta terapéutica positiva definida de acuerdo con lo establecido con el Índice de Posicionamiento Terapéutico y las guías de práctica clínica.
4. Que reciban el tratamiento durante un mínimo de 3 meses.
5. ≥ 18 años de edad y menor de 66 años. .
6. Con capacidad para describir su situación clínica y las características de su cefalea.
7. Que firmen el consentimiento informado y suficiente comprensión del castellano.

Criterios de exclusión

1. Que presenten otro tipo de cefalea crónica concomitante, definida por frecuencia superior a 15 días al mes en los tres meses previos, excepto de la cefalea por uso excesivo de medicación sintomática.
2. Que prevean iniciar otro tratamiento con posible efecto como preventivo según las guías de práctica clínica nacionales en las seis semanas siguientes a la inclusión en el presente estudio.
3. Que hayan iniciado otro tratamiento con posible efecto como preventivo según las guías de práctica clínica nacionales las seis semanas anteriores.
4. Embarazo o lactancia.
5. Que la suspensión del anticuerpo monoclonal sea debida a un efecto adverso y no a una respuesta por eficacia.

Tratamiento concomitante:

Se permitirá la toma de otro fármaco que esté recogido de las guías de práctica clínica nacionales como con posible efecto preventivo, siempre y cuando el fármaco se encuentre en dosis estable en las 6 semanas previas.

Se realizará un muestreo no probabilístico por oportunidad. Se podrá incluir todo paciente en tratamiento con anticuerpo monoclonal evaluado en los centros participantes.

Objetivos

El **objetivo principal** del estudio será describir el tiempo medio (en meses) que tardan los pacientes en volver a su situación previa al tratamiento o bien a necesitar tratamiento preventivo nuevamente, evaluado en el periodo de 12 meses siguiente a la suspensión del tratamiento. Se define situación

previa como el número de días de dolor con alguna característica migrañosa en el mes previo al inicio del tratamiento con el anticuerpo monoclonal.

Los *objetivos secundarios* serán:

- Determinar el porcentaje de pacientes que ha vuelto a su situación previa, o bien a necesitar tratamiento preventivo nuevamente entre los 15 y 90 días (3 meses).
- Determinar el porcentaje de pacientes que ha vuelto a su situación previa, o bien a necesitar tratamiento preventivo nuevamente entre los 91 y 180 días (6 meses).
- Determinar el porcentaje de pacientes que ha vuelto a su situación previa, o bien a necesitar tratamiento preventivo nuevamente entre los 181 y 270 días (9 meses).
- Determinar el porcentaje de pacientes que ha vuelto a su situación previa, o bien a necesitar tratamiento preventivo nuevamente entre los 271 y 365 días (12 meses).
- Determinar qué variables demográficas y clínicas se asocian con una mayor duración del efecto a largo plazo.
- Determinar el tiempo medio (en meses) que tardan los pacientes en volver a tener el mismo número de días de migraña al mes que previo al tratamiento.

Intervención:

La intervención consistirá en determinar el tiempo que tarda el paciente en volver a su situación previa al tratamiento una vez suspendido este, a criterio de su neurólogo principal o bien que precisen tratamiento preventivo nuevamente pese a no haber alcanzado dicha situación clínica. Para ello se proporcionará al paciente un calendario en papel o electrónico en el cual se contabilizará el tiempo en meses hasta la vuelta a su situación previa. Se definirá el mes de vuelta a la situación previa como aquel mes en el que el número de días de dolor sea igual o con una diferencia de +/- 1 día al mes previo al inicio del tratamiento. En el supuesto de que el paciente inicie tratamiento con un fármaco con posible efecto preventivo de acuerdo con las guías de práctica clínica nacionales, sin haber llegado a una frecuencia de cefalea como la que tenía antes de iniciar el tratamiento con anticuerpo monoclonal, se reflejará también.

Para determinar los factores que podrían influenciar una diferente duración, se determinará una serie de variables (Anexo 1), entre las cuales figuran variables **demográficas**: sexo, edad, tipo de migraña (episódica o crónica), tiempo de duración de la migraña (en años) y tiempo de duración de la migraña crónica (en meses). Se analizarán también variables **clínicas** evaluadas tanto a nivel basal: tales como el número de días de cefalea, número de días de migraña, número de días de medicación sintomática, número de días de triptanes, intensidad media de la cefalea en escala verbal analógica 0-10 (0: no dolor, 10: peor dolor posible), puntuación en la escala MIDAS a nivel basal, puntuación HIT-6 basal, predominio holocraneal o hemicraneal, presencia de dolor periocular, cualidad predominante del dolor (pulsátil, opresiva, punzante, eléctrica) y presencia de alodinia

(objetivada en la exploración o por anamnesis). Se considerará el número de fármacos preventivos empleados previamente, entendiendo como estos aquellos fármacos con un posible efecto profiláctico para la migraña, presentes en las guías de práctica clínica locales, tomados durante un tiempo suficiente a criterio de su neurólogo y a una dosis suficiente o que han sido suspendidos por efectos adversos. Se evaluará la dosis del anticuerpo monoclonal empleada y la duración en meses del tratamiento con el mismo.

En el momento previo a la suspensión se determinará la reducción en el mes previo a la suspensión, comparado con el mes previo al inicio del tratamiento, en el número de días de cefalea al mes, el número de días de migraña, el número de días de medicación sintomática, el número de días de triptanes, la intensidad media de los episodios, la reducción en la puntuación de la escala MIDAS y la escala HIT-6. También se describirá si durante el tratamiento ha ocurrido algún efecto adverso a criterio del investigador.

Cálculo del tamaño muestral

Dado que no existe ningún estudio actual que responda el objetivo principal, se realizará un estudio piloto y tras la inclusión de los primeros 30 pacientes se calculará el número necesario de sujetos con un error alfa del 5% y un poder del 90%.

Cronograma

La duración del estudio será de al menos 12 meses tras la suspensión del tratamiento preventivo.

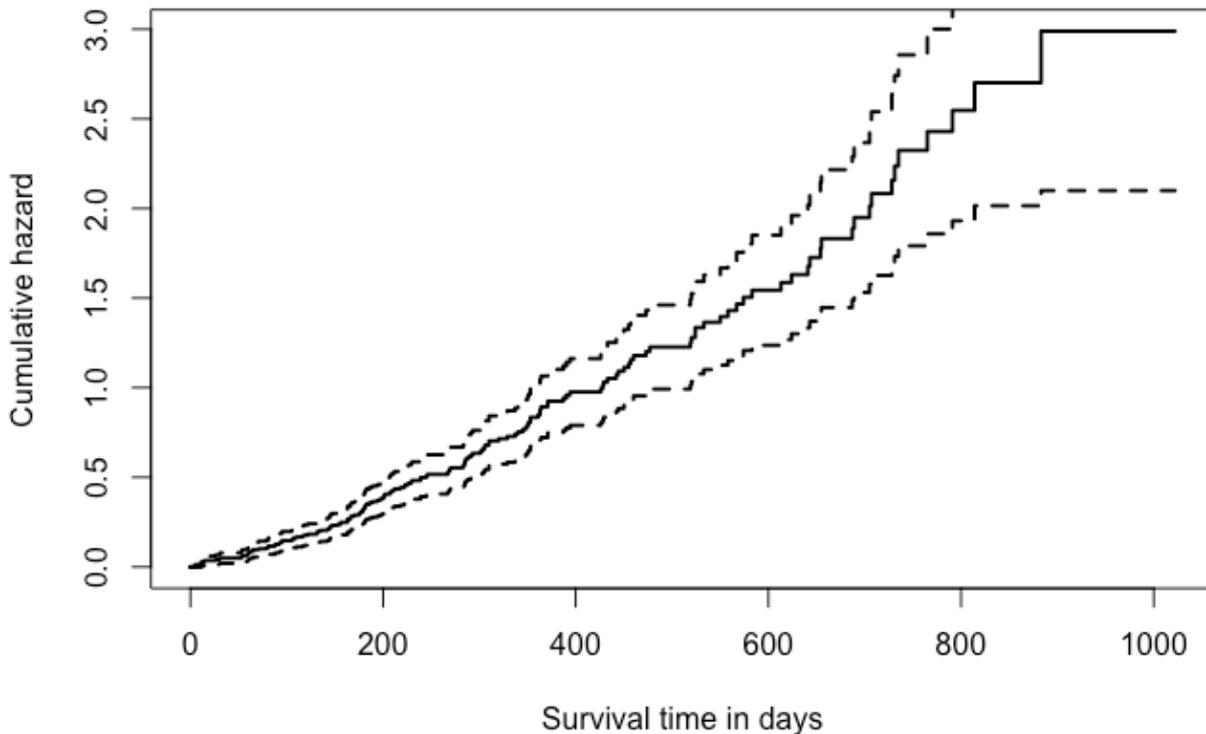
Confidencialidad / Aspectos éticos

El estudio se realizará de acuerdo con los preceptos de la declaración de Helsinki y será aprobado por el comité ético de investigación clínica. Los participantes firmarán consentimiento informado por escrito.

Se respetará la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. En cualquier caso, el paciente puede solicitar el acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus datos personales. Se le advertirá que puede revocar el consentimiento al uso de sus datos aun estando codificados y sin que para ello requiera dar motivo alguno. Tanto si decide participar, como si no, esto nunca afectará a su atención médica en el futuro. No tendrá ningún coste económico para el paciente. Como deber médico de silencio y confidencialidad: Los datos obtenidos se codificarán. La clave y el acceso de las mismas estarán custodiados por el investigador responsable de cada centro.

Posibles limitaciones y soluciones propuestas

Kaplan-Meier estimate



Puede que exista sesgo de información y de recuerdo en la realización de cuestionarios, para ello los pacientes serán adiestrados en los mismos, se dejará el tiempo que el participante necesite para que se completen con la información más veraz y más objetiva posible; se completarán bajo supervisión del personal investigador. Los cuestionarios serán administrados siempre en el mismo orden, comenzando por los heteroadministrados, para concluir con los autoadministrados, para evitar cambios debidos al efecto fatiga.

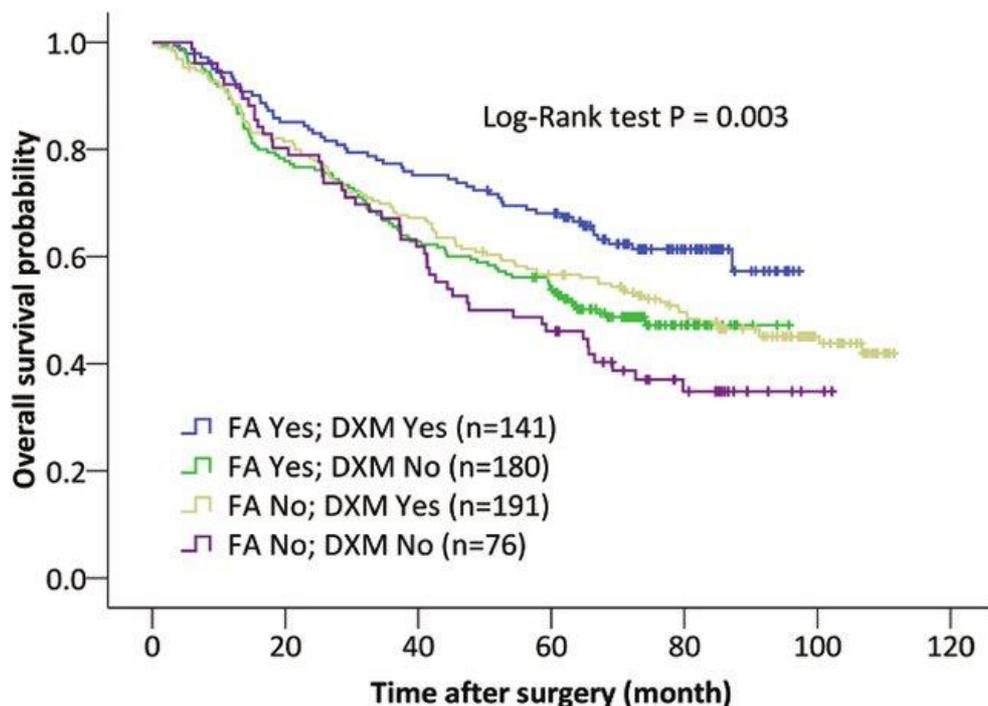
Análisis estadístico

Se presentarán los datos cualitativos como frecuencia y porcentaje y en el caso de datos cuantitativos como media y desviación típica o mediana y rango intercuartílico según el tipo de distribución.

Para determinar el objetivo principal, se realizará un análisis de supervivencia y determinación de la curva de Kaplan-Meier para determinar la probabilidad de persistencia de efecto de manera mensual hasta los 12 meses y su intervalo de confianza al 95%.

Se realizará un análisis mediante Log-Rank Test (regresión de Mantel-Cox) para analizar qué variables se asocian con una mayor duración del efecto.

Se considerará un error alfa del 5% y se realizará compensación estadística para comparaciones



múltiples.

Bibliografía

1. Deen M, Correnti M, Kamm K, Kelderman T, Papetti L, Rubio-Beltran E, et al. Blocking CGRP in migraine patients - a review of pros and cons. *J Headache Pain* 2017;18(1):96.
2. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;14(6):338-350.
3. Tepper S, Ashina M, Reuter U et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16:425-434
4. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine: *N Eng J Med* 2017;377(22):2123-2132.
5. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Dolezil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16(6):425-534.

6. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Eng J Med* 2017;377(22):2113-2122.
7. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018;75(9):1080-1088.
8. 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 trial. *Cephalalgia* 2018;38(8):1442-1454.
9. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018;91(24):e2211-e2221.
10. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V et al. ARISE: A phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018;38(6):1026-1037.
11. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T. Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319(19):1999-2008.
12. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R. 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):1030-1040.
13. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL; Heiring JO, DeGryse RE. OnabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011;51(9):1358-73.
14. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27:814-823.
15. Pascual J, el-Berdei Y, Gómez-Sánchez JC. How many migraine patients need prolonged (>1 year) preventive treatment? Experience with topiramate. *J Headache Pain* 2007;8:90-93.

16. Rapoport A, Mauskop A, Diener HC, Scwalen S, Pfeil J. Long-term migraine prevention with topiramate: Open-label extension of trials. *Headache* 2006;46(7):1151-60.
17. Diener HC, Agosti R, Allais G et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:1054–1062.
18. Ching J, Tinsley A, Rothrock J. Prognosis following discontinuation of onabotulinumA therapy in “super-responding” chronic migraine patients. *Headache* 2019;59(8):1279-1285.
19. Raffelli B, Mussetto V, Israel H, Neeb L, Reuter U. Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: effect after treatment termination. *J Headache Pain* 2019;20:66.
20. Domínguez C, Pozo-Rosich P, Torres-Ferrus M, et al. OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: Predictors of response. A prospective multicentre descriptive study. *Eur J Neurol* 2018;25(2):411–6.
21. Pagola I, Esteve-Belloch P, Palma JA, et al. Predictive factors of the response to treatment with OnabotulinumtoxinA in refractory migraine. *Rev Neurol* 2014;58(6):241–6.

ANEXOS

<i>ítem</i>	<i>Respuesta</i>
Nombre del Hospital	
Número de paciente	
Sexo	
Edad actual	
Índice de masa corporal	
Presencia de aura (Si, no)	
Diagnóstico (MC: 0, ME: 1).	
Tiempo de evolución de la migraña (años)	
Duración en meses de la migraña crónica / episódica frecuente (meses)	
Número total de días de cefalea basal	
Número de días de migraña basal	
Número de días de uso de medicación sintomática basal	
Uso excesivo de medicación sintomática (Triptanes >10, NSAIDs/paracetamol >15, opiáceos >10).	
<i>Número de días de uso de triptanes basal</i>	
Intensidad media de la cefalea (0-10)	
Puntuación MIDAS basal	
Puntuación HIT-6 basal	
<i>Cefalea holocraneal/hemicraneal</i>	<i>No contemplado en registro nacional</i>
<i>Dolor periocular si/no</i>	<i>No contemplado en registro nacional</i>
<i>Cualidad predominante</i>	<i>No contemplado en registro nacional</i>
<i>Presencia de alodinia</i>	<i>No contemplado en registro nacional</i>
Número de fallos terapéuticos previos, incluido bótox	
Uso previo de topiramato (si/no)	
Uso previo de betabloqueantes (si/no)	
Uso previo de flunarizina (si/no)	
Uso previo de amitriptilina (si/no)	

<i>ítem</i>	<i>Respuesta</i>
Uso previo de candesartan (si/no)	
Uso previo de Ácido Valproico (si/no)	
Uso previo de toxina botulínica (si/no)	
Uso de otros fármacos	
Monoclonal empleado (erenumab, galcanezumab, fremanezumab)	
Dosis monoclonal (0 baja, 1, alta).	
Duración en meses del tratamiento monoclonal	
Causa de la suspensión: Efectividad, efecto adverso u otros	
Reintroducción de preventivo (1) o vuelta a situación previa (2)	
Reducción de días de cefalea	
Reducción de días de migraña	
Reducción de días de medicación sintomática	
Reducción de días de triptanes	
Reducción intensidad media del dolor	
Reducción puntuación total MIDAS	
Reducción puntuación total HIT-6	
Presencia de efectos adversos	

Variables demográficas y clínicas avanzadas: posibilidades:

1. **Alodinia** cutánea: sí/no
2. Si alodinia cutánea: puntuación en la escala *Allodynia Symptom Checklist*
3. Intensidad de los **síntomas asociados**: puntuación en la escala *Migraine Severity Symptoms Scale*
4. Valoración del **trabajo remunerado y tiempo de productividad** perdido: escala HALT-90
5. Valoración de **comorbilidad: ansiedad/depresión** (escala HADS)
6. Efecto sobre el fenómeno de sensibilización central: ¿algometría de presión?
7. Puntuación en la PGIC
8. Grado de satisfacción del paciente (reducción del 25%, 50%, 75% y 100% en **frecuencia**)
9. Grado de satisfacción del paciente (reducción del 25%, 50%, 75% y 100% en **intensidad**)

Variables de respuesta avanzadas

10. Puntuación en los tres dominios de la MSQ (recoger entonces puntuación basal)
11. Alodinia
12. Intensidad de los síntomas asociados a la migraña
13. Productividad...
14. Coste -eficiencia: consumo de recursos: visitas a urgencias/visitas a consulta de
NRL/ingreso/ baja laboral...
- 15.