

Revisión general sobre la migraña

¿QUÉ ES LA MIGRAÑA?

La migraña es un trastorno de un dolor de cabeza común y recurrente que afecta a aproximadamente 20% de las mujeres y entre el 6% a 10% de los hombres en los Estados Unidos. Los ataques de migrañas se caracterizan por un dolor moderado a severo y por otros síntomas que pueden persistir entre ataques. Aquellos con síntomas severos pueden necesitar descanso en cama y pueden estar incapacitados sin poder asistir a la escuela y al trabajo, participar en actividades recreativas, en relaciones interpersonales y más.

La migraña se puede clasificar como crónica, que se define como 15 o más días de migrañas al mes en un periodo de por lo menos tres meses; o episódica, las migrañas duran menos de 15 días. En los Estados Unidos, aproximadamente el 10% de las personas con migraña tienen migraña crónica.

¿CÓMO SE TRATA LA MIGRAÑA?

Para muchos, las migrañas se pueden tratar con un medicamento oral para el dolor, pero aquellos con trastorno severo generalmente tratan terapias múltiples, incluyendo terapias sin medicamento (por ejemplo, ejercicio, dieta y técnicas de relajamiento) y terapias con medicamento. Las terapias con medicamento agudo como los triptanos, tratan los síntomas después de que empiezan. Las terapias con medicamentos preventivos disminuyen la frecuencia o la severidad de los ataques e incluyen ciertos antidepresivos, medicamentos anticonvulsivos, bloqueadores beta y para aquellos con migrañas crónicas, onabotulinum toxin A (Botox®, Allergan plc). Para muchas personas, las terapias preventivas no son efectivas y tienen efectos secundarios intolerables.

Los inhibidores del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, por sus siglas en inglés) son una clase de medicamentos para la prevención de las migrañas. En mayo del 2018, el erenumab (Aimovig™ Amgen, Inc. and Novartis AG) fue aprobado en Estados Unidos como una terapia preventiva para uso en migrañas episódicas o crónicas. El fremanezumab (Teva Pharmaceuticals) y el galcanezumab (Eli Lilly and Company), son dos inhibidores CGRP adicionales que están bajo revisión de la FDA mientras se escribía este reporte.

Resumen

El reporte del ICER se revisó en una junta pública del Foro de Evaluación de Tecnología de California (CTAF, por sus siglas en inglés), el 14 de junio del 2018. La mayoría en el panel de votación independiente concluyó que al balancear los beneficios y los riesgos potenciales de la terapia, la evidencia demuestra un beneficio neto de salud para los pacientes con migraña crónica y sin ningún otro tratamiento, pero es actualmente inadecuada para demostrar un beneficio para aquellos con migrañas menos frecuentes.

IMPLICACIONES EN LAS POLÍTICAS

Las implicaciones claves de las políticas observadas en la revisión incluyen:

- Es razonable para los contribuyentes desarrollar criterios de autorización previa para asegurarse del uso prudente de los inhibidores CGRP, ya que el nuevo mecanismo de acción, la información limitada a largo plazo de seguridad y eficacia y las indicaciones en el etiquetado de la FDA sugieren una elegibilidad amplia.
- Siguiendo el ejemplo impuesto por el primer inhibidor CGRP, los fabricantes deben de continuar restringiendo el precio y las negociaciones de precios para que los precios netos se alineen con los beneficios agregados. Las consideraciones a futuro sobre el incremento se deben de justificar con evidencia clínica nueva de mejor funcionamiento.
- Cuando los especialistas clínicos receten los inhibidores CGRP, deben de estar atentos a las incertidumbres en la eficacia a largo plazo y a los daños potenciales.

Análisis clínicos: Pruebas de Evidencia del ICER

¿QUÉ TAN SÓLIDA ES LA EVIDENCIA QUE LOS INHIBIDORES CGRP MEJORAN LOS RESULTADOS EN PACIENTES CON MIGRAÑA?

Las pruebas de evidencias evaluaron las incertidumbres de los posibles daños de los inhibidores CGRP cuando se compararon con la necesidad de terapias para los pacientes sin ninguna otra opción de tratamientos preventivos. La evidencia fue insuficiente para diferenciar los beneficios netos de salud del erenumab, fremanezumab y galcanezumab en las poblaciones y en las comparaciones.

Migraña crónica			
	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab
Pacientes elegibles a recibir terapia preventiva con agentes orales o con toxina botulínica tipo A	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente, basada en un número limitado de estudios publicados
Pacientes a los cuales las terapias previas les han fallado	Comparable o mejor	Comparable o mejor	Insuficiente, basada en un número limitado de estudios publicados
Migraña episódica			
	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab
Pacientes elegibles a recibir terapia preventiva con agentes orales	Insuficiente	Insuficiente	Insuficiente
Pacientes a los cuales las terapias previas les han fallado	Prometedora pero inconclusa	Prometedora pero inconclusa	Insuficiente, basada en el número limitado de estudios publicados

Análisis clínicos (continúa)

BENEFICIOS CLÍNICOS CLAVES OBSERVADOS EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

Los resultados de los estudios clínicos y los análisis del ICER sugieren que el tratamiento preventivo con inhibidores CGRP ofrece algunos beneficios clínicos en pacientes con migraña crónica o episódica cuando se compara con pacientes que no siguieron ningún tratamiento. Las reducciones promedio en los días con migraña explican el efecto placebo.

Migraña crónica			
	Días al mes con migrañas	Días usando medicamentos agudos	
Erenumab	 Alrededor de 2 días menos	 Alrededor de 2 días menos	
Fremanezumab	 Alrededor de 2 días menos	 Alrededor de 2 días menos	
Migraña episódica			
	Días al mes con migrañas	Days Using Acute Medications	50% de los que respondieron*
Erenumab	 Alrededor de 2 días menos	 Alrededor de 2 días menos	
Fremanezumab	 Alrededor de 2 días menos	 Alrededor de 2 días menos	
Galcanezumab	 Alrededor de 2 días menos	 Alrededor de 2 días menos	

*Pacientes que experimentan por lo menos un 50% de disminución en días al mes con migrañas.

El ICER también revisó la información de días al mes con migrañas en la subpoblación de pacientes con migraña crónica a los cuales por lo menos una terapia preventiva había fallado anteriormente; los fabricantes de erenumab y fremanezumab proporcionaron la información de manera confidencial. En base a las políticas de confidencialidad de la información del ICER, estos resultados están incluidos en el reporte completo, pero no se darán a conocer antes de diciembre del 2019.

Análisis clínicos (continúa)

DAÑOS

En general, los inhibidores CGRP se toleraron bien en los estudios; sin embargo, se sabe muy poco acerca de sus efectos a largo plazo. Los daños observados en los estudios generalmente no fueron serios o poco comunes. Los más comunes fueron:

- Reacciones en el sitio de la inyección en por lo menos 30% de los pacientes
- Síntomas de un resfriado e infecciones en la vías respiratorias superiores en menos de 12% de los pacientes.

La mayor parte de los eventos serios comúnmente reportados en los estudios de las otras terapias preventivas fueron: la fatiga, los problemas con la memoria, la concentración o el lenguaje, la sensación de picazón, cambios en el gusto y variación de peso. Estos eventos no se observaron frecuentemente en los estudios de inhibidores CGRP.

FUENTES DE INCERTIDUMBRE

Duración de los estudios: Los estudios evaluaron los resultados durante 12 ó 24 semanas y aún existe incertidumbre sobre la durabilidad de los efectos y los eventos severos por el uso a largo plazo.

Daños poco comunes: Estas intervenciones son las primera en la clase de inhibidores CGRP y quizá no se observaron eventos severos poco comunes durante los estudios clínicos.

Duración del tratamiento: Existe poca evidencia sobre la duración óptima de los tratamientos preventivos, tanto para los tratamientos preventivos actuales como para los inhibidores CGRP.

Resultados de los pacientes: Los resultados observados en los estudios no abarcan muchos de los resultados que son importantes para los pacientes. Los pacientes expresaron un deseo de ver los efectos de estas terapias en sus actividades diarias; sin embargo, las mediciones de calidad de vida se reportaron de manera poco frecuente, y cuando se reportaron, sólo se observaron mejorías menores comparadas con otras terapias.

Generalizabilidad: Los estudios no analizaron la seguridad y la eficacia de los inhibidores CGRP en pacientes con migraña que estaban embarazadas o tenían otras comorbilidades; y la información de pacientes a quienes múltiples terapias de prevención les habían fallado es limitada.

Análisis económicos

EFECTIVIDAD DE COSTO A LARGO PLAZO

¿Los inhibidores CGRP cumplen con los umbrales establecidos de costo efectividad a largo plazo?

El análisis económico del ICER encontró que, a un precio neto de \$5,000*, el uso de los inhibidores CGRP en pacientes cuya terapia preventiva anterior falló, cumple con los umbrales comúnmente aceptados de efectividad de costo de \$100,000 a \$150,00 por Año de Vida Ajustado por Calidad (QALY, por sus siglas en inglés) ganado cuando se comparó con el placebo.

Migraña crónica		Migrañas episódicas	
Tratamiento	Costo por QALY ganado	Tratamiento	Costo por QALY ganado
Erenumab	\$90,000	Erenumab	\$150,000
Fremanezumab	\$120,000	Fremanezumab	\$150,000

*Precio neto calculado usando el precio de lista anunciado del erenumab de \$69,000 anuales, neto de un estimado de 27% de descuento, el promedio de la industria para medicamentos de marca. El precio del fremanezumab no está disponible debido a que la FDA continua revisándolo y por ello, el precio del erenumab fue utilizado como su precio estimado.

PUNTO DE REFERENCIA DEL PRECIO BASADO EN EL VALOR

¿Cuál es un precio justo por los inhibidores CGPR basado en su valor para los pacientes y el sistema de cuidado de salud?

El precio neto asumido de \$5,000 de los inhibidores CGRP se alinea con los beneficios que ofrecen a los pacientes con migrañas crónicas y episódicas cuyos tratamientos preventivos anteriores fallaron.

	WAC* anual	Precio neto anual**	Precio anual para conseguir \$100,00 a \$150,000 por QALY	Descuento del WAC para llegar al umbral de precios
Erenumab	\$6,900	\$5,000	\$3,700–\$5,300	23% a 46%
Fremanezumab	\$6,900	\$5,000	\$3,700–\$5,200	25% a 46%

*Costo de adquisición por mayoreo (WAC, por sus siglas en inglés)

**Precio neto calculado usando el precio de lista anunciado de \$69,000 anuales del erenumab, neto de un estimado de 27% de descuento, el promedio de la industria para medicamentos de marca. El precio del fremanezumab no está disponible debido a que la FDA continua revisándolo, por ello, el precio del erenumab fue utilizado como su precio estimado.

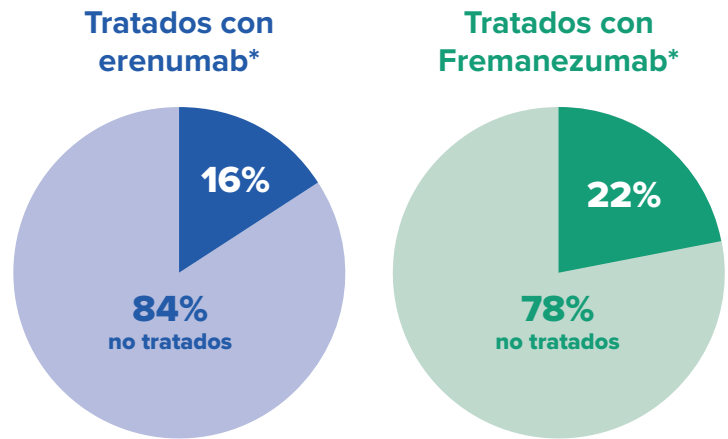
Análisis económicos (continúa)

POSIBLE IMPACTO DEL PRESUPUESTO A CORTO PLAZO

¿Cuántos pacientes pueden ser tratados con los inhibidores CGRP antes de cruzar el umbral de impacto en el presupuesto del ICER de \$915 millones?

Los análisis del ICER estimaron que aproximadamente 4.5 millones de personas con migraña episódica y 1.1 millones de personas con migraña crónica, y aquellos a quienes por lo menos les ha fallado anteriormente una terapia preventiva, podrían ser elegibles para tratamiento con un inhibidor CGRP.

Asumiendo el precio neto de \$5,000, el ICER estima que 16% de los pacientes elegibles podrían ser tratados con erenumab y 22% podrían ser tratados con fremanezumab anualmente sin una preocupación de asequibilidad. No se sabe en este momento cuántos personas dentro de la población elegible serán prescritos un inhibidor CGRP.



**Usando el precio neto del erenumab*

ACCESO Y ASEQUIBILIDAD

Como se demuestra en estos análisis, atender a toda la población de pacientes elegibles para el tratamiento con inhibidores CGRP tendría un impacto sustancial en el presupuesto. Sin embargo, en la junta pública del 14 de junio, los expertos clínicos indicaron que no sería probable que los inhibidores CGRP excedan los niveles que podrían afectar el acceso y la asequibilidad ya que éstos utilizan un mecanismo de acción novedoso sobre el cual no se conoce su seguridad a largo plazo; además, son inyectables y sería probable que los pacientes que no se beneficiaran con la terapia descontinuarían el tratamiento. Por ello, el ICER no está ofreciendo alertas de acceso ni de asequibilidad en este momento. Sin embargo, debido al impacto potencial en el presupuesto, todas las partes interesadas deben de seguir de cerca el uso de los inhibidores CGRR en caso de que el consumo real llegue a exceder los pronósticos.

Resultados de los votos

El CTAF deliberó preguntas claves del reporte del ICER en una reunión pública el 14 de junio del 2018. Para mayor información sobre los resultados de votación, consulte el [reporte completo](#).

EFECTIVIDAD CLÍNICA

- La evidencia fue adecuada para demostrar un beneficio neto de salud con los inhibidores CGRP para personas con migrañas crónicas y sin opción a otro tipo de tratamiento disponible.
- Los miembros del panel reconocen el impacto significativo que tienen las migrañas episódicas en la vida cotidiana, pero destacaron los daños a largo plazo y votaron que la evidencia actual es inadecuada para demostrar un beneficio neto de salud con los inhibidores CGRP para individuos con migraña episódica.
- El voto para la evidencia de los inhibidores de CGRP fue insuficiente al compararlos con agentes orales o con la toxina botulínica tipo A (Botox®, Allergan plc) en personas con migrañas crónicas y al compararlos con agentes orales en migrañas episódicas.

OTROS BENEFICIOS Y CONSIDERACIONES CONTEXTUALES

- Los miembros del panel concluyeron que las terapias pueden ofrecer un beneficio potencial adicional más allá de aquellos observados en los estudios clínicos, incluyendo una carga de cuidado reducida para la familia o para los cuidadores, un mecanismo novedoso de acción y un incremento en la productividad. Las consideraciones contextuales claves que tomó en cuenta el CTAF para determinar el valor incluyen la gran severidad de la enfermedad, la carga de cuidado de por vida de la enfermedad, la incertidumbre significativa de los riesgos a largo plazo y la magnitud y durabilidad de los beneficios.

EL VALOR POR DINERO A LARGO PLAZO

- La mayoría en el panel votó que el erenumab representa un valor intermedio para adultos con migraña crónica y los votos estuvieron divididos entre intermedio y bajo para aquellos con migraña episódica.

Implicaciones claves de políticas

El CTAF participó en una discusión moderada sobre las políticas e incluía a médicos, representantes que abogan por los pacientes, representantes de fabricantes y representantes de contribuyentes. Ninguna de las declaraciones a continuación deben tomarse como un consenso entre todos los participantes. Para mayor información, por favor de consultar el [reporte completo](#).

CONTRIBUYENTES

- Debido a que los inhibidores CGRP tienen un nuevo mecanismo de acción, a que están comenzando a usarse de manera clínica sin contar con información a largo plazo sobre la seguridad y eficacia, y a que fueron etiquetados por la FDA usando un lenguaje que pudiera sugerir que todos los pacientes con migraña son elegibles para el tratamiento, es razonable que las compañías de seguro y otros contribuyentes desarrollen un criterio previo de autorización para asegurarse del uso prudente de estos tratamientos.
- Cuando se logre un precio razonable y cuando el precio neto de los inhibidores CGRP se alineen con el beneficio agregado estimado para los pacientes, el criterio de autorización debe ser relativamente optimizado y debe de permitir la documentación de elegibilidad a través de un comunicado por parte de los especialistas clínicos que indique que el paciente ya ha participado de manera adecuada en estudios clínicos con dos o tres terapias preventivas, en lugar de tener que presentar documentos clínicos extensivos.
- Los contribuyentes deben de negociar descuentos para conseguir el mejor valor para los pacientes y para el sistema de salud de manera que consigan que el precio neto esté dentro del rango tradicional de efectividad de costo. Los descuentos adecuados podrían requerir un acomodo preferencial de formulación para algún inhibidor CGRP en particular, pero los contribuyentes deben de ofrecer opciones a los especialistas clínicos y a los pacientes que buscan cobertura para más de un inhibidor CGRP.
- El criterio de previa autorización debe de estar basado en la evidencia clínica con retroalimentación de expertos clínicos y grupos de pacientes. Las opciones para situaciones específicas en el criterio de cobertura de las políticas de las compañías de seguro incluyen:
 - ▶ Criterio potencial de elegibilidad del paciente: Adultos con migrañas cuatro o más días al mes; pacientes que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento que utiliza otros dos o tres medicamentos preventivos para migrañas; y un estudio clínico razonable con uno o más medicamentos triptanos.
 - ▶ Criterio potencial para el proveedor: Los inhibidores CGRP podrían estar cubiertos si serían prescritos por cualquier especialista clínico o podrían estar cubiertos sólo si serían prescritos por un especialista clínico con entrenamiento formal en neurología o manejo del dolor.
 - ▶ Limitaciones potenciales en la duración inicial de cobertura: La cobertura continua puede requerir que los especialistas clínicos confirmen mejoras clínicas después de un tiempo determinado de tratamiento (por ejemplo, 3 a 6 meses) o puede no requerir un límite de tiempo para la cobertura de los inhibidores CGRP.

Implicaciones claves de políticas (continúa)

FABRICANTES

- Siguiendo el ejemplo impuesto por el lanzamiento del primer inhibidor CGRP, los fabricantes deben de continuar restringiendo el precio y las negociaciones de precios con los contribuyentes para que los precios netos se alineen con los beneficios agregados de los pacientes. Las consideraciones sobre el incremento del precio en el futuro, deben de justificarse de manera transparente con evidencia clínica nueva de mejor funcionamiento.
- Los fabricantes deben de restringir la mercadotecnia de los inhibidores CGRP que informe que los pacientes van a requerir previamente tratar otras opciones preventivas. Los materiales de promoción para pacientes y para los especialistas clínicos deben de evitar expectativas falsas de una cura de manera explícita.
- Los fabricantes y los investigadores deben de apoyar los estudios que evalúan la eficacia de los inhibidores CGRP en los pacientes que seguramente van a recibirlos; es decir aquellos cuyas múltiples terapias preventivas anteriores fallaron.

- Los fabricantes y los investigadores deben de conducir estudios que directamente comparen los inhibidores CGRP con otros tratamientos, usando protocolos de investigación estandarizados y evaluaciones de resultados que permitan determinar los resultados de una manera real y a largo plazo.

PACIENTES

- Los grupos de pacientes deben defenderse desde el inicio del desarrollo de los estudios para asegurarse que la evidencia de los resultados que les son los más importantes, estén disponibles al momento del lanzamiento del producto.

PROVEEDORES

- Cuando los especialistas clínicos prescriban los inhibidores CGRP, deben de estar al tanto de las incertidumbres de la eficacia a largo plazo y de los daños potenciales.

Acerca de ICER

El Instituto para la Revisión Clínica y Económica (ICER, por sus siglas en inglés) es un instituto independiente de investigación no lucrativo que produce reportes que analizan la evidencia de las pruebas sobre la efectividad y el valor de los medicamentos y otros servicios médicos. Los reportes del ICER incluyen cálculos basados en la evidencia de los precios de medicamentos nuevos que reflejan con precisión el grado de mejora esperado en los resultados a largo plazo en los pacientes, al mismo tiempo que destacan los niveles de precios que podrían contribuir al crecimiento inasequible de costos a corto plazo para el sistema general de salud.

Los reportes del ICER incorporan una contribución amplia de todas las partes interesadas y son objeto

de audiencias públicas a través de tres programas principales: el Foro de Evaluación de Tecnología de California (CTAF), el Consejo Consultivo Público de Efectividad Comparativa del Medio Oeste (Midwest CEPAC) y el Consejo Consultivo Público de Efectividad Comparativa de Nueva Inglaterra (New England CEPAC). Estos paneles independientes revisan los reportes del ICER en reuniones públicas con el fin de deliberar la evidencia y desarrollar recomendaciones sobre cómo los pacientes, los especialistas, las compañías de seguros y las personas responsables de crear políticas pueden mejorar la calidad y el valor del sistema de salud. Para obtener más información sobre el ICER, visite la página web del ICER (www.icer-review.org).