

**Evaluación de efectividad clínica y seguridad
de erenumab para el tratamiento de la
migraña en pacientes con diagnóstico de
migraña episódica en Colombia.
(protocolo)**

Versión 2

Enero de 2021

Evaluación de efectividad clínica y seguridad de erenumab para el tratamiento preventivo de la migraña episódica en Colombia

Autores

Metodólogos

Daniel Felipe Samacá. PS, MSc(c) Epidemiología Clínica. Investigador de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Martha Carolina Valderrama Rios. MD, MSc(c) Epidemiología Clínica. Investigador de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Laura Catalina Prieto Pinto. MD, especialista en Epidemiología, MSc Epidemiología Clínica. Directora de Medicina Basada en Evidencia - NeuroEconomix.

Pieralessandro Lasalvia. MD, PhD(c) en Epidemiología Clínica. Director Técnico – NeuroEconomix.

Camilo Castañeda-Cardona. MD. Neurólogo. Director de proyectos – NeuroEconomix

Diego Rosselli. MD. Neurólogo. Director general – NeuroEconomix

Expertos temáticos

Joe Muñoz, MD. Especialista en neurología

Michel Volcy, MD. Especialista en neurología

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación de efectividad clínica y seguridad se realizará por solicitud de Novartis, Colombia.

Fuentes de financiación

Novartis, Colombia

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de efectividad y seguridad.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del presente protocolo se realizó de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de Novartis, Colombia. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

Correspondencia

Para emitir comentarios sobre este protocolo, facilitar evidencia o información complementaria, escriba a:

NeuroEconomix. Calle 45 # 9-42 oficina 403

<http://www.neuroeconomix.com/> - dsamaca@neuroeconomix.com

1. Objetivo y alcance de la evaluación

1.1. Objetivo

Determinar la efectividad clínica y seguridad de erenumab en el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes con diagnóstico de migraña episódica.

1.2. Alcance

En esta evaluación de tecnología se contrastarán los beneficios clínicos (efectividad clínica) y los riesgos (seguridad) asociados al uso de erenumab en pacientes con migraña episódica frente a su(s) comparador(es). Esta evaluación es relevante para informar la toma de decisiones en salud.

2. Pregunta de evaluación

La presente evaluación se desarrollará con base en los lineamientos establecidos en el *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica y seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud* del IETS (1), y estará enmarcada en la siguiente pregunta de investigación:

- En pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de migraña episódica, con y sin aura, que hayan fallado a al menos una terapia farmacológica profiláctica previa, ¿cuál es la efectividad y seguridad de erenumab comparado con beta-bloqueadores (propranolol, metoprolol), anticonvulsivantes (topiramato, divalproato de sodio, ácido valproico), antidepresivos (amitriptilina, imipramina, fluoxetina), antagonistas de los receptores de angiotensina II (candesartán) y bloqueadores de los canales de calcio (flunarizina, nimodipino), en términos de días al mes de migraña, días al mes de tratamiento con medicamentos agudos, funcionalidad física, impacto en las actividades diarias, discapacidad relacionada con la enfermedad y calidad de vida relacionada con la salud, autopercepción del estado de salud general y la ocurrencia de eventos adversos?

Para formular la pregunta de evaluación se siguieron los siguientes pasos:

- Revisión del Advisory Board con expertos clínicos realizado por el patrocinador.
- Delimitación de la población, los comparadores y los desenlaces a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica y evaluación de tecnologías en salud, en las siguientes fuentes:
 - Guidelines International Network (GIN)
 - NICE | The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG)
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
 - Ministerio de Salud y Protección Social – IETS
 - GuíaSalud
 - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

Evaluación de efectividad clínica y seguridad de erenumab para el tratamiento preventivo de la migraña episódica en Colombia

Además, se complementó la consulta con una búsqueda rápida de revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y estudios primarios.

Se revisó la batería de desenlaces en salud propuesta por el International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) y la base de datos de la iniciativa COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials), para construir un listado preliminar de desenlaces.

Esta pregunta fue validada por dos especialistas en neurología y tres metodólogos expertos en evaluación y síntesis de evidencia científica. Así mismo, se capturaron las preferencias de los pacientes en relación con desenlaces de interés.

En la Tabla 1 se presenta la pregunta de investigación desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICOT “Población, Intervención, Comparación, Desenlaces (del inglés *outcomes*) y Tipos de estudios seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación”.

Tabla 1 Pregunta de evaluación en estructura PICOT

<p>Población</p> <p>Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio</p>	<p>Población adulta (>18 años) con diagnóstico de migraña episódica, con y sin aura que hayan fallado a al menos una terapia farmacológica profiláctica previa.</p>
<p>Intervención</p> <p>La tecnología en salud de interés</p>	<p>Erenumab (inyección subcutánea)</p>
<p>Comparación</p> <p>Las alternativas disponibles para el manejo de la condición de salud, que son comparables con la tecnología de interés, o aquellas estrategias metodológicas empleadas como grupo de control</p>	<p>Beta-bloqueadores</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Propranolol ○ Metoprolol <p>Anticonvulsivantes</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Topiramato ○ Divalproato de sodio ○ Ácido valproico <p>Antidepresivos</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Amitriptilina ○ Imipramina ○ Fluoxetina <p>Antagonistas de los receptores de angiotensina II</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Candesartán <p>Bloqueadores de los canales de calcio</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Flunarizina ○ Nimodipino
<p>Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>)</p> <p>Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las tecnologías (incluyendo los efectos benéficos y dañinos)</p>	<p><u>Efectividad clínica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio desde la línea de base en los días al mes de migraña - Porcentaje de pacientes con una respuesta del 50% en la reducción de los días mensuales de migraña - Porcentaje de pacientes con una respuesta igual o mayor del 75% en la reducción de los días mensuales de migraña

	<ul style="list-style-type: none"> - Cambio desde la línea de base en el número de días mensuales de tratamiento con medicamentos agudos - Cambio desde la línea de base en la medición de funcionalidad física e impacto en las actividades diarias <ul style="list-style-type: none"> o The Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID) o The six-item Headache Impact Test (HIT-6) - Discapacidad relacionada con la enfermedad (Migraine disability Assessment Scale) - Cambio desde la línea de base en la medición de calidad de vida relacionada con la salud - Evaluación del estado general de la salud del paciente (autopercepción) <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cualquier evento adverso - Eventos adversos serios - Abandono del tratamiento por eventos adverso - Eventos adversos cardiovasculares - Riesgo neuropsiquiátrico (depresión) - Efectos adversos a largo plazo
Subgrupos de interés	<ul style="list-style-type: none"> - Ninguno
<p>Tipo de estudio</p> <p>Los diseños epidemiológicos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación</p>	<p>Se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (<i>overviews</i>, <i>umbrella</i> o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. En caso de no identificar revisiones sistemáticas, se realizará la búsqueda de estudios primarios.</p>
Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta	
<ul style="list-style-type: none"> • Los expertos consideran que existe poca evidencia sobre imipramina y fluoxetina, sin embargo, el equipo desarrollador consideró incluirlos como comparadores debido a su uso en la práctica clínica 	

3. Selección y calificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

El listado preliminar de desenlaces fue construido considerando las preferencias de expertos clínicos y pacientes respecto a los resultados en salud de interés para la toma de decisiones.

La importancia relativa de los desenlaces fue valorada de manera independiente por expertos clínicos y pacientes. Para la calificación se empleó la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group (2).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia).			Importantes, más no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)			Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)		

Se contó con la participación de dos especialistas en neurología y un paciente con diagnóstico de migraña episódica.

Con base en la puntuación media del grupo, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. Un total de 11 de los desenlaces definidos en la pregunta fueron clasificados como desenlaces críticos, mientras que el resto de desenlaces fueron considerados importantes, pero no críticos. Ningún desenlace fue considerado de importancia limitada para la toma de decisiones. La calificación de cada desenlace se presenta en la Tabla 2 .

Tabla 2 Calificación final de la importancia relativa de cada desenlace

Desenlace	Puntuación media del grupo
Cambio desde la línea de base en los días al mes de migraña	7,7 - CRÍTICO
Porcentaje de pacientes con una respuesta del 50% en la reducción de los días mensuales de migraña	7,3 – CRÍTICO
Porcentaje de pacientes con una respuesta igual o mayor del 75% en la reducción de los días mensuales de migraña	7 - CRÍTICO
Cambio desde la línea de base en el número de días mensuales de tratamiento con medicamentos agudos	6,7 - IMPORTANTE
Cambio desde la línea de base en la medición de funcionalidad física e impacto en las actividades diarias	8 - CRÍTICO
Discapacidad relacionada con la enfermedad	8 - CRÍTICO
Cambio desde la línea de base en la medición de calidad de vida relacionada con la salud	8 - CRÍTICO
Evaluación del estado general de la salud del paciente (autopercepción)	6– IMPORTANTE
Cualquier EA	8 – CRÍTICO
EAS	8,3 – CRÍTICO
Interrupción EA	8,3 – CRÍTICO
Eventos adversos cardiovasculares	8 – CRÍTICO
Riesgo neuropsiquiátrico (depresión)	6,3 – IMPORTANTE
Efectos adversos a largo plazo	8 – CRÍTICO

La revisión considerará los desenlaces identificados como críticos e importantes.

4. Criterios de elegibilidad

4.1. Criterios de inclusión

- Población, intervención, comparación, desenlaces, subgrupos de interés y tipo de estudio: según la pregunta PICOT previamente descrita.
- Formato, idioma y fecha de publicación de los estudios

Formato de publicación: se tendrán en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente como formato de resumen no serán considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
- Estudios primarios: sin restricción.
- En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización, la búsqueda de estudios primarios será actualizada y la inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión.
 - Diseño, calidad metodológica y de reporte

Diseño: se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (*overviews*, *umbrella* o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. Se tendrán en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar si los estudios corresponden a revisiones sistemáticas (3). Ante la ausencia de revisiones sistemáticas se incluirán ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Se incluirán estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

4.2. Criterios de exclusión

Ninguno

5. Metodología para desarrollar la pregunta de evaluación

5.1. Búsqueda de estudios

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura por personal entrenado. Todo el proceso se acogerá a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (3).

5.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultarán las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios *In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update* (plataforma *Ovid*)
- EMBASE (*Elsevier*)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma *Wiley*)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - *DARE* (plataforma *Wiley*)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)
- Health Technology Assessment Database (*Wiley*)
- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

En caso de requerirse la búsqueda de ensayos controlados aleatorizados, se consultará además de las anteriores, el Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma *Ovid*).

Se diseñará una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave “migraine disorders” “episodic migraine” y “erenumab”. La estrategia de búsqueda estará compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementará con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitará empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas. Esta estrategia se adaptará para las diferentes fuentes de información.

Se realizará además una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes: European Medicines Agency (EMA), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil (ANVISA), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – Reino Unido (MHRA) y Food and Drug Administration - Estados Unidos (FDA).

En caso de ser necesario, también se incluirá la identificación de publicaciones a través del motor de búsqueda *Google*.

5.1.2. Métodos de búsqueda complementarios

Además de la búsqueda en las bases de datos mencionadas, se emplearán métodos de búsqueda complementarios como:

- Herramienta “Similar articles” de PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Herramienta “Matrix of Evidence” de Epistemonikos: <https://www.epistemonikos.org/en/>
- Google (como fuente de literatura gris)
- Se enviará un listado de los estudios seleccionados al grupo de expertos temáticos, los productores y comercializadores de la tecnología evaluada, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.
- Se realizará una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.
- Búsqueda de información en las bases de datos especializadas sugeridas por los expertos temáticos.

5.1.3. Actualización de la búsqueda de estudios primarios para las revisiones sistemáticas identificadas

Las RSL seleccionadas serán objeto de una actualización de la búsqueda de estudios primarios. Se realizará una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y WHO International Clinical Trials Registry Platform, empleando las estrategias de búsqueda diseñadas para la evaluación, limitadas por ensayos clínicos y sin restricción de idioma. Las revisiones se actualizarán con estudios publicados entre la fecha de búsqueda de la revisión de publicación más reciente y la fecha actual.

5.2. Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de referencias basada en título y resumen, se efectuará por dos revisores de forma independiente. Los desacuerdos entre los pares serán resueltos por consenso. Dos revisores realizarán la selección de estudios verificando los criterios de elegibilidad en el texto completo de las referencias preseleccionadas. Los resultados de estas fases se resumirán mediante un diagrama PRISMA.

5.3. Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad de los estudios seleccionados será evaluada por un experto metodólogo, empleando las siguientes herramientas:

- Revisiones sistemáticas: ROBIS
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o metanálisis en red: IQWiG
- Ensayos clínicos: herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane
- Estudios no aleatorizados de intervenciones: ROBINS-I

5.4. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las características y resultados de los estudios incluidos se reportarán mediante una descripción narrativa, o en tablas de evidencia. Se contemplará la posibilidad de llevar a cabo un metanálisis *de novo*, ante la ausencia de una medida combinada del efecto en las revisiones seleccionadas, o un metanálisis de comparaciones indirectas en caso de no disponer de evidencia directa entre la intervención de interés y sus comparadores, considerando previamente la disponibilidad de estudios primarios con baja heterogeneidad y un comparador común.

La calidad del conjunto de la evidencia será evaluada con el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), para lo cual se incluirá un perfil de evidencia para las comparaciones y desenlaces de interés.

6. Preguntas de consulta pública

¿Existen revisiones sistemáticas publicadas o no publicadas que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo? Por favor, adjunte los estudios o cite las fuentes correspondientes.

¿Existe alguna consideración especial acerca del uso de las tecnologías, que sea relevante para esta evaluación?

Nota: la información suministrada será analizada e incluida en el reporte final a juicio del grupo desarrollador de la evaluación.

Referencias

1. Díaz M, Peña E, Mejía A. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395–400.
3. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011.