

Departamento de Registro Farmacéutico

**PASURTA<sup>®</sup>** (ereenumab)

70 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada

140 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada

**Folleto de Información al Profesional**

**NOTA**

La Información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a características importantes del medicamento, como puede ser la Información Básica sobre la Seguridad según la ICH E2C.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la posología, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 31 de agosto de 2023

N.º de referencia (SLC): No corresponde

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis

Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer  
sin el consentimiento de Novartis

## 1.0 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

[USAN/DCI]: erenumab

Nombre comercial: Pasurta®

### 1.1 Clase terapéutica o farmacológica

#### **Grupo farmacéutico**

Anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (anticuerpo anti-CGRP-R).

#### **Código ATC**

N02CD01

#### **Descripción de la fórmula estructural**

- Pasurta es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G2 (IgG2) que se une con gran afinidad al receptor del CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina).
- Pasurta se compone de 2 cadenas pesadas, de 456 aminoácidos cada una, y de 2 cadenas ligeras de la subclase lambda ( $\lambda$ ), de 216 aminoácidos cada una.
- Pasurta tiene un peso molecular aproximado de 150 kDa.
- Pasurta se produce por ingeniería genética en células de ovario de hámster chino (células CHO).

## 2.0 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

70 mg de erenumab en 1,0 ml (70 mg/ml) de solución

140 mg de erenumab en 1,0 ml (140 mg/ml) de solución

## 3.0 FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable, para uso subcutáneo.

## 4.0 DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Pasurta está indicado para el tratamiento profiláctico de la migraña. Se entiende por profiláctico la reducción de la frecuencia y del impacto de la migraña.

## **4.2 Posología y administración**

### **4.2.1 Posología**

La dosis recomendada de Pasurta es de 70 mg administrados una vez al mes. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg administrada una vez al mes.

En caso de omisión de la dosis de Pasurta, administrar lo antes posible. Después, Pasurta puede administrarse mensualmente contando a partir del día en que se administró por última vez.

### **4.2.2 Modo de administración**

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está pensado para que el paciente se lo autoadministre.

La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, hay que administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 70 mg de Pasurta cada una o una inyección subcutánea de 140 mg.

Siga las indicaciones que figuran en las «Instrucciones de uso» donde se brindan detalles sobre la conservación, la manipulación y la administración del producto.

### **Instrucciones importantes de uso**

- Inspeccione visualmente Pasurta para cerciorarse de que no presenta partículas ni un cambio de coloración. Pasurta es una solución límpida u opalescente, incolora o ligeramente amarilla. No use el producto si la solución está turbia, tiene otro color o contiene grumos o partículas.
- Administre Pasurta por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Si desea usar la misma zona de inyección, elija un punto de inyección diferente del que usó en la inyección anterior. No inyecte el producto en zonas en las que la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura.

- 4.3 Las jeringas precargadas son para uso único y se han concebido para administrar todo el contenido sin que queden restos.
- 4.4 El capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada contiene goma natural seca (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

#### **4.5 Contraindicaciones**

Pasurta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al erenumab o a cualquiera de los excipientes [véase Advertencias y precauciones especiales para el uso y Reacciones adversas].

#### **4.6 Advertencias y precauciones especiales para el uso**

##### **Reacciones de hipersensibilidad**

Durante la experiencia posterior a la comercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad grave, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides. Estas reacciones pueden ocurrir en cuestión de minutos, aunque algunas pueden suceder más de una semana después del tratamiento. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave o severa, se debe interrumpir la administración de Pasurta e iniciar el tratamiento adecuado [véase Contraindicaciones].

##### **Estreñimiento con complicaciones graves**

Desde la comercialización del producto, se notificaron casos de estreñimiento con complicaciones graves. En la mayoría de estos casos, el inicio se notificó tras la primera dosis del tratamiento con Pasurta; no obstante, otros pacientes también presentaron estreñimiento posteriormente durante el tratamiento. Muchos de los casos sucedieron en pacientes que tenían antecedentes de estreñimiento o usaban simultáneamente medicamentos que se asocian a una disminución de la motilidad gastrointestinal. En algunos casos severos fue necesaria la hospitalización; algunos incluso requirieron tratamiento quirúrgico.

Debe hacerse un seguimiento de los pacientes en tratamiento con Pasurta para detectar estreñimiento severo y tratarlos según proceda clínicamente. Se debe indicar a los pacientes que acudan al médico si desarrollan estreñimiento severo.

#### **4.7 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de Pasurta con un anticonceptivo oral combinado que se realizó sin enmascaramiento en mujeres sanas, el erenumab (en dosis únicas subcutáneas de 140 mg) no afectó la farmacocinética del anticonceptivo oral combinado a base de etinilestradiol y norgestimato.

En un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo efectuado en voluntarios sanos, la administración simultánea de erenumab (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) con sumatriptán no afectó a la presión arterial en reposo en comparación con el sumatriptán en monoterapia. Pasurta no afectó la farmacocinética del sumatriptán.

El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar la expresión o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concurrentes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

##### **4.7.1 Interferencia con pruebas diagnósticas y analíticas**

No se ha estudiado la interferencia de Pasurta con pruebas diagnósticas o analíticas.

#### **4.8 Poblaciones especiales**

##### **4.8.1 Embarazo**

No se han realizado estudios comparativos adecuados sobre el uso de Pasurta en mujeres embarazadas. En un estudio de la función reproductora en macacos de Java (*Macaca fascicularis*) no se apreciaron efectos en el embarazo ni en el desarrollo embriofetal o posnatal (hasta los 6 meses de edad) cuando el erenumab se administró durante la gestación en grados de exposición 40 o 17 veces superiores a los que se alcanzan en pacientes que reciben 70 o 140 mg de erenumab una vez al mes, respectivamente, según el área bajo la curva de

concentraciones (AUC). Se han detectado cantidades cuantificables de erenumab en el suero de las crías de macacos al nacer, lo cual confirma que el erenumab, como otros anticuerpos de tipo IgG, atraviesa la barrera placentaria.

Los estudios en animales no siempre permiten predecir la respuesta humana y por eso se desconoce si Pasurta puede perjudicar al feto cuando se administra a una gestante. Pasurta solo debe usarse durante el embarazo si los beneficios posibles justifican los riesgos para el feto.

#### **4.8.2 Lactancia**

Se desconoce si Pasurta está presente en la leche materna humana. No se dispone de información acerca de los efectos de Pasurta sobre el lactante o la producción de leche. Como los fármacos pasan a la leche materna y dado que no puede descartarse que Pasurta produzca efectos adversos en los lactantes, se debe optar por interrumpir la lactancia natural o suspender el uso de Pasurta teniendo en cuenta los posibles beneficios del medicamento para la madre y los eventuales beneficios de la lactancia natural para el lactante.

#### **4.8.3 Fecundidad**

No se dispone de información acerca del efecto de Pasurta sobre la fecundidad humana. No hubo efectos adversos en marcadores indirectos de la fecundidad (alteraciones anatomopatológicas o histopatológicas en órganos genitales) en macacos sexualmente maduros con exposiciones sistémicas hasta 283 o 123 veces mayores que la dosis clínica de 70 o 140 mg, respectivamente, que se administra una vez al mes, según el AUC sérica. [Véase Datos de seguridad preclínicos/Toxicología preclínica]

#### **4.8.4 Pacientes pediátricos**

No se ha estudiado la seguridad ni la efectividad de Pasurta en pacientes pediátricos.

#### **4.8.5 Pacientes de edad avanzada**

Los ensayos clínicos realizados con Pasurta no incluyeron un número suficiente de pacientes de más de 65 años como para poder determinar si esta población de pacientes responde al tratamiento de forma distinta que los pacientes de menor edad. No es necesario ajustar la dosis porque la farmacocinética de erenumab no se ve afectada por la edad.

#### **4.8.6 Disfunción hepática**

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. El erenumab, como anticuerpo monoclonal humano, no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y la depuración hepática no es una vía de eliminación importante del erenumab.

#### **4.8.7 Disfunción renal**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con Pasurta no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### **4.9 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No es de esperar que Pasurta afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **4.10 Reacciones adversas**

##### **4.10.1 Resumen del perfil toxicológico**

Se agruparon los datos de dos estudios clínicos de fase III y dos estudios clínicos de fase II sobre migraña a fin de evaluar la seguridad de Pasurta en comparación con el placebo hasta 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

En estos estudios hubo un total de 2656 pacientes (1613 tratados con Pasurta y 1043 con placebo). De estos, 893 sujetos recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta y 507 sujetos recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta.

La población total para el análisis de la seguridad que ingresó en las fases de prolongación con Pasurta sin enmascaramiento incluye 2537 pacientes (2310,3 años-paciente) que recibieron al menos una dosis de Pasurta: 2066 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo y 1213 pacientes durante al menos 12 meses.

##### **4.10.2 Resumen tabulado de reacciones adversas**

La Tabla 1 resume todas las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron Pasurta durante el período de 12 semanas comparativo con placebo de los estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de naturaleza leve o moderada.

**Tabla 1: Reacciones adversas con Pasurta**

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacción adversa Término preferente	Categoría de frecuencia	Incidencia global en sujetos tratados con 70 mg (N = 893) n (%)	Incidencia global en sujetos tratados con 140 mg (N = 507) n (%)	Naturaleza, severidad o gravedad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección <sup>a</sup>	Frecuentes	50 (5,6) <sup>a</sup>	23 (4,5) <sup>a</sup>	
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuentes	12 (1,3)	16 (3,2)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmo muscular	Frecuentes	1 (0,1)	10 (2,0)	Se notificó un evento de grado 3 (0,2%); los eventos restantes fueron de grado 1-2. <sup>c</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito <sup>b</sup>	Frecuentes	6 (0,7) <sup>b</sup>	9 (1,8) <sup>b</sup>	

*Nota: La frecuencia se basa en la categoría correspondiente del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a saber: muy frecuente (≥10%), frecuente (≥1% y <10%), infrecuente (≥0,1% y <1%), rara (≥0,01% y <0,1%) y muy rara (<0,01%).*

<sup>a</sup> Las reacciones en la zona de inyección comprenden distintos términos preferentes tales como «dolor en la zona de inyección» y «eritema en la zona de inyección».

<sup>b</sup> El prurito comprende los términos preferentes «prurito generalizado», «prurito» y «erupción pruriginosa».

<sup>c</sup> Los grados de severidad se basan en los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE).

Grado 1: leve; grado 2: moderado; grado 3: severo o de importancia clínica; grado 4: potencialmente mortal; grado 5: mortal.

#### 4.10.3 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Reacciones en la zona de inyección

En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron Pasurta fueron el dolor, el eritema y el prurito. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección fueron de

grado 1 de severidad (leve) y transitorias. El dolor en la zona de inyección remitió normalmente en la hora posterior a la administración. Un sujeto tratado con Pasurta 70 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a erupción en la zona de inyección y ningún sujeto tratado con Pasurta 140 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

### **Estreñimiento**

En el período comparativo con el placebo de 12 semanas integral de los estudios, se notificaron 28 casos de estreñimiento en 1400 pacientes tratados con Pasurta. Todos los casos fueron leves o moderados. La gran mayoría de los casos (23) comenzaron en el plazo de un mes tras la primera dosis, pero algunos pacientes también presentaron estreñimiento más tarde durante el tratamiento. En la mayor parte de los casos (18), el estreñimiento se resolvió en un plazo de 3 meses. Todos los pacientes, salvo uno, continuaron con el tratamiento.

#### **4.10.4 Experiencia posterior a la comercialización**

Trastornos del sistema inmunitario

- Reacciones de hipersensibilidad, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides [véase Advertencias y precauciones especiales para el uso].

Trastornos gastrointestinales

- Se notificaron casos de estreñimiento con complicaciones graves. [véase Advertencias y precauciones especiales para el uso].
- Aftas bucales (p. ej., estomatitis, úlcera bucal, ampollas en la mucosa bucal).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Alopecia.
- Erupción (p. ej., erupción papular, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, urticaria, ampolla).

#### **4.10.5 Inmunogenia**

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, no puede descartarse la posibilidad de inmunogenia. La inmunogenia de Pasurta se evaluó mediante un inmunoanálisis para detectar la unión de anticuerpos contra el erenumab (anticuerpos anti-erenumab). En los

pacientes cuyo suero daba positivo en el inmunoanálisis se realizó un bioanálisis *in vitro* para detectar anticuerpos neutralizantes.

En los 4 estudios de eficacia en la profilaxis de la migraña [20120178, 20120295, 20120296 y 20120297], la incidencia de desarrollo de anticuerpos antiereenumábcicos durante la fase de tratamiento con doble enmascaramiento fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta (3 de los cuales presentaban actividad neutralizante *in vitro*) y fue del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta (ninguno de los cuales tenía actividad neutralizante *in vitro*). La formación de anticuerpos antiereenumábcicos no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

La incidencia de formación de anticuerpos contra un fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo que se utilice. Por otro lado, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por factores tan diversos como el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos dirigidos contra el erenumab con la incidencia de anticuerpos dirigidos contra otros productos puede resultar engañosa.

#### **4.11 Sobredosis**

No se han registrado casos de sobredosis en los ensayos clínicos con Pasurta. En dichos ensayos se administraron dosis de hasta 280 mg por vía subcutánea sin que hubiera indicios de toxicidad limitante de la dosis.

En caso de sobredosis, el paciente debe recibir un tratamiento sintomático y deben instaurarse las medidas de apoyo que sean necesarias.

### **5.0 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

##### **Modo de acción**

El erenumab es un anticuerpo monoclonal humano antagonista dirigido contra el receptor del CGRP. Carece de actividad farmacológica significativa en los receptores de la adrenomedulina, la calcitonina y la amilina y de actividad agonista en el receptor del CGRP.

El CGRP es un neuropéptido que modula la transducción de señales nocisensibles y un vasodilatador que se ha asociado a la fisiopatología de las migrañas. A diferencia de otros neuropéptidos, las concentraciones de CGRP aumentan considerablemente durante la migraña y se normalizan con el alivio de la cefalea. La infusión intravenosa de CGRP induce dolor de cabeza similar a la migraña en los pacientes, lo que sugiere que el CGRP puede tener una función causal en la migraña.

El receptor del CGRP está localizado en lugares relacionados con la fisiopatología de la migraña. El erenumab compite de forma potente y específica por la unión del CGRP e inhibe la función de este último en su receptor (CGRP-R).

### **Efectos farmacodinámicos**

En un estudio (20140254) aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo en el que se evaluó el efecto de Pasurta (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) en pacientes con angina de pecho estable, Pasurta no redujo la duración del ejercicio en la prueba de ergometría en cinta en comparación con el placebo y no agravó la isquemia de miocardio en esos pacientes.

#### **5.1.1 Datos clínicos**

Pasurta se evaluó como tratamiento profiláctico de la migraña en tres estudios pivotaes sobre migraña episódica y crónica, respectivamente. Los estudios se realizaron en pacientes con antecedentes de migraña, con o sin aura, según los criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD-III).

El tratamiento con Pasurta produjo mejorías estadísticamente significativas y clínicamente trascendentes en criterios de eficacia claves con respecto al inicio en comparación con el placebo.

## **Migraña crónica**

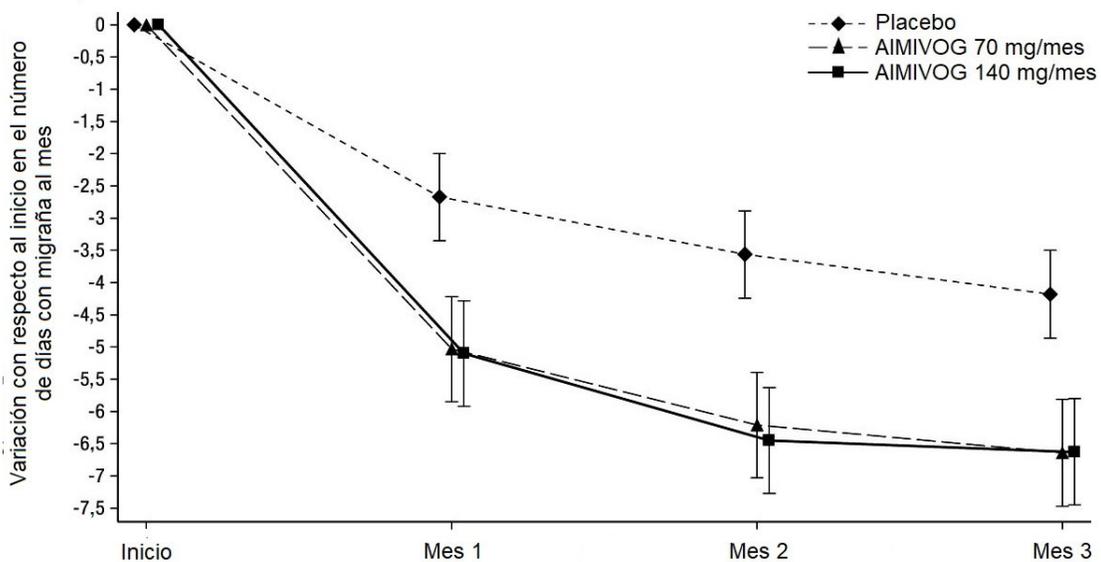
### **Estudio 1 (estudio 20120295)**

Pasurta se evaluó como tratamiento profiláctico de la migraña crónica en un estudio aleatorizado, multicéntrico, comparativo con placebo, de doble enmascaramiento y 12 semanas de duración. Los 667 pacientes con antecedentes de migraña con o sin aura ( $\geq 15$  días con cefalea al mes y  $\geq 8$  días con migraña al mes) fueron distribuidos aleatoriamente para recibir el placebo ( $n = 286$ ), Pasurta 70 mg ( $n = 191$ ) o Pasurta 140 mg ( $n = 190$ ) por vía subcutánea una vez al mes durante 12 semanas. La aleatorización se estratificó con arreglo a la región (América del Norte frente a otras) y el uso excesivo de medicación aguda (presente en el 41% de los pacientes) y se excluyó a los pacientes con uso excesivo de opiáceos. La frecuencia media de migrañas al inicio era de unos 18 días con migraña al mes y similar entre los grupos de tratamiento. Se permitió que los pacientes usaran tratamientos contra la cefalea aguda tales como triptanos, derivados ergotamínicos y AINE durante el estudio.

Los pacientes tenían una edad mediana de 43 años (intervalo: 18-66 años), el 83% era de sexo femenino y el 94% de raza blanca. Se aceptaron pacientes que no hubiesen respondido (es decir, sin respuesta terapéutica) a un número de hasta 3 tratamientos profilácticos previos diferentes por falta de eficacia, pero no hubo límite en cuanto al número de fracasos previos por baja tolerabilidad. En general, en esta población de estudio, el 68% de los pacientes no había respondido a por lo menos un tratamiento profiláctico previo por falta de eficacia o baja tolerabilidad y el 49% no había respondido a por lo menos dos tratamientos profilácticos previos por idénticos motivos. Además de excluir a los pacientes con uso excesivo de opiáceos, también se excluyó del estudio a los pacientes con uso concurrente de tratamientos profilácticos contra la migraña. Finalizaron el estudio (completaron la evaluación de la semana 12) 182 (96%) pacientes del grupo de Pasurta 140 mg, 184 (96%) pacientes del grupo de Pasurta 70 mg y 265 (93%) del grupo del placebo. De los 23 (3,4%) pacientes que interrumpieron el tratamiento, 2 del grupo de Pasurta 140 mg, ninguno del grupo tratado con Pasurta 70 mg y 2 del grupo del placebo lo hicieron debido a eventos adversos.

El criterio principal de valoración fue la variación con respecto al inicio del número de días mensuales con migraña en el mes 3. Los criterios secundarios de valoración fueron el logro de una reducción del 50-100% con respecto al inicio del número de días con migraña al mes («respondedores con  $\geq 50\%$  de reducción»), la variación con respecto al inicio del número de días mensuales con medicación específica contra la migraña aguda y la variación con respecto al inicio del número de horas de cefalea acumuladas al mes. En comparación con el placebo, el tratamiento con Pasurta produjo mejorías estadísticamente significativas y clínicamente trascendentes con respecto al inicio en el mes 3 en los criterios de eficacia, a excepción del número de horas de cefalea acumuladas al mes, como ilustran la Figura 1 y la Tabla 2. Un análisis mensual reveló una reducción de la media de días mensuales con migraña con respecto al placebo desde el primer mes y un análisis de seguimiento semanal indicó que el efecto de Pasurta podía comenzar a manifestarse durante la primera semana de administración.

**Figura 1: Variación con respecto al inicio del número de días con migraña al mes en el estudio 1**



<sup>a</sup> Se presentan las medias minimocuadráticas y los intervalos de confianza del 95%.

El valor de *p* para la diferencia de medias minimocuadráticas entre el erenumab y el placebo evaluada al mes 3 (criterio de valoración principal) fue  $<0,001$  para ambos grupos de dosis de Pasurta.

**Tabla 2: Resultados de eficacia en el mes 3 del estudio 1**

	<b>Pasurta 70 mg (n = 188)</b>	<b>Pasurta 140 mg (n = 187)</b>	<b>Placebo (n = 281)</b>	<b>Diferencia entre tratamientos/ Oportunidad relativa</b>	<b>Valor de p<sup>a</sup></b>
<b>Criterios de eficacia</b>					
<b>Días con migraña al mes (DMM)</b>					
Variación media <sup>b</sup> IC del 95%	-6,64 (-7,47; -5,81)	-6,63 (-7,45; -5,80)	-4,18 (-4,86; -3,50)	<u>70 mg:</u> -2,46 (-3,52, -1,39) <u>140 mg:</u> -2,45 (-3,51, -1,38)	Ambos <0,001
<b>Respondedores con ≥50% de reducción en los DMM</b>					
%	39,9	41,2	23,5		
Oportunidad relativa <sup>c</sup> IC del 95%				<u>70 mg:</u> 2,18 (1,46, 3,27) <u>140 mg:</u> 2,34 (1,56, 3,51)	Ambos <0,001
<b>Respondedores con ≥75% de reducción en los DMM<sup>d</sup></b>					
%	17,0	20,9	7,8		NP
Oportunidad relativa IC del 95%				<u>70 mg:</u> 2,43 (1,36, 4,33) <u>140 mg:</u> 3,13 (1,78, 5,48)	
<b>Días mensuales con medicación específica contra la migraña aguda<sup>e</sup></b>					
Variación media <sup>b</sup> IC del 95%	-3,45 (-4,02; -2,87)	-4,13 (-4,70; -3,56)	-1,58 (-2,05; -1,11)	<u>70 mg:</u> -1,86 (-2,60, -1,13) <u>140 mg:</u> -2,55 (-3,28, -1,82)	Ambos <0,001
<b>Horas de cefalea acumuladas</b>					
Variación media <sup>b</sup> IC del 95%	-64,76 (-78,34; - 51,17)	-74,53 (-88,05; - 61,01)	-55,22 (-66,38; - 44,06)	<u>70 mg:</u> -9,54 (-26,98, 7,90) <u>140 mg:</u> -19,31 (-36,71, -1,92)	NS
<b>Resultados percibidos por el paciente</b>					
<b>HIT-6</b>					
Variación media <sup>f</sup> IC del 95%	-5,6 (-6,5; -4,6)	-5,6 (-6,5; -4,6)	-3,1 (-3,9; -2,3)	<u>70 mg:</u> -2,5 (-3,7, -1,2) <u>140 mg:</u> -2,5 (-3,7, -1,2)	NP
<b>MIDAS total</b>					
Variación media <sup>f</sup> IC del 95%	-19,41 (-25,19; - 13,62)	-19,76 (-25,56; - 13,97)	-7,54 (-12,40; -2,69)	<u>70 mg:</u> -11,86 (-19,34, -4,39) <u>140 mg:</u> -12,22 (-19,64, -4,75)	NP

IC = intervalo de confianza; HIT = cuestionario «headache impact test»; MIDAS = cuestionario «migraine disability assessment»,

NP= no procede; DMM = días con migraña al mes; NS = no significativo.

<sup>a</sup>. Todos los valores de p se notifican como valores no ajustados y resultan estadísticamente significativos tras el ajuste por comparaciones múltiples.

<sup>b.</sup> La variación de la media minimocuadrática con respecto al inicio en el mes 3, la diferencia entre tratamientos y el valor de *p* se basan en un modelo lineal de efectos mixtos que incluía el grupo de tratamiento, el valor mensual inicial, los factores de estratificación (región [América del Norte frente a Europa] y el uso excesivo de medicamentos [presencia frente a ausencia]), la visita programada y la interacción del grupo de tratamiento con la visita programada, sin imputación de los datos faltantes.

<sup>c.</sup> La oportunidad relativa y el valor de *p* para los respondedores con  $\geq 50\%$  de reducción en el mes 3 se basan en una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel efectuada después de imputar los datos faltantes como «ausencia de respuesta».

<sup>d.</sup> Análisis a posteriori; no se realizó ningún contraste de hipótesis.

<sup>e.</sup> Los medicamentos específicos contra la migraña incluyen los triptanos y los derivados ergotamínicos.

<sup>f.</sup> La variación y la reducción con respecto al inicio se evaluaron en las últimas 4 semanas de la fase de tratamiento con doble enmascaramiento de 12 semanas de duración.

Un análisis preespecificado indicó que las dosis de 70 y 140 mg de Pasurta eran eficaces en los pacientes que habían recibido tratamientos profilácticos previos contra la migraña. La Tabla 3 muestra los resultados del estudio 1 por subgrupos en función de los fracasos profilácticos previos por falta de eficacia o intolerancia, en un análisis preespecificado.

**Tabla 3: Resultados de eficacia en el mes 3 del estudio 1 por subgrupos según el fracaso profiláctico previo**

	Pasurta 70 mg (pacientes sin fracasos/fracaso con $\geq 1$ medicamento/fracaso con $\geq 2$ medicamentos, <i>n</i> = 64/124/90)	Pasurta 140 mg (pacientes sin fracasos/fracaso con $\geq 1$ medicamento/fracaso con $\geq 2$ medicamentos, <i>n</i> = 62/125/92)	Placebo (pacientes sin fracasos/fracaso con $\geq 1$ medicamento/fracaso con $\geq 2$ medicamentos, <i>n</i> = 84/197/141)	Diferencia entre tratamientos/oportunidad relativa (IC del 95%)
<b>Días con migraña al mes (DMM)<sup>a</sup> - Variación media<sup>b</sup> (IC del 95%)</b>				DT
Sin fracasos	-7,86 (-9,33, -6,39)	-6,14 (-7,61, -4,66)	-5,67 (-6,98, -4,36)	70 mg: -2,19 (-4,10, -0,28) 140 mg: -0,47 (-2,39, 1,46)
Fracaso con $\geq 1$ medicamento	-5,98 (-6,99, -4,97)	-6,84 (-7,84, -5,85)	-3,51 (-4,33, -2,70)	70 mg: -2,47 (-3,76, -1,18) 140 mg: -3,33 (-4,61, -2,06)
Fracaso con $\geq 2$ medicamentos	-5,38 (-6,56, -4,20)	-6,96 (-8,10, -5,82)	-2,68 (-3,63, -1,72)	70 mg: -2,71 (-4,20, -1,21) 140 mg: -4,28 (-5,75, -2,80)
<b>Respondedores con <math>\geq 50\%</math> de reducción en los DMM<sup>c</sup> - %</b>				OR <sup>d</sup>
Sin fracasos	50%	41,9%	38,1%	70 mg: 1,75 (0,89, 3,43) 140 mg: 1,33 (0,67, 2,66)
Fracaso con $\geq 1$ medicamento	34,7%	40,8%	17,3%	70 mg: 2,64 (1,56, 4,48) 140 mg: 3,30 (1,98, 5,51)
Fracaso con $\geq 2$ medicamentos	35,6%	41,3%	14,2%	70 mg: 3,46 (1,81, 6,61) 140 mg: 4,18 (2,21, 7,91)
<b>Días mensuales con medicación específica contra la migraña aguda<sup>e</sup> - Variación media<sup>b</sup> (IC del 95%)</b>				DT
Sin fracasos	-2,48 (-3,31, -1,64)	-2,48 (-3,31, -1,64)	-1,78 (-2,52, -1,05)	70 mg: -0,69 (-1,77, 0,38) 140 mg: -0,69 (-1,78, 0,39)

Fracaso con $\geq 1$ medicamento	-3,83 (-4,58, -3,08)	-4,90 (-5,64, -4,16)	-1,47 (-2,07, -0,87)	70 mg: -2,36 (-3,31, -1,41) 140 mg: -3,43 (-4,37, -2,49)
Fracaso con $\geq 2$ medicamentos	-4,05 (-4,96, -3,15)	-5,39 (-6,27, -4,51)	-1,26 (-2,00, -0,53)	70 mg: -2,79 (-3,94, -1,65) 140 mg: -4,13 (-5,26, -3,00)
<i>IC = intervalo de confianza; DMM = días con migraña al mes; OR = oportunidad relativa; DT = diferencia entre tratamientos.</i> <sup>a</sup> Los DMM al inicio fueron de aproximadamente 18 días de migraña al mes y similares entre los grupos de tratamiento previo. <sup>b</sup> La variación de la media minimocuadrática con respecto al inicio en el mes 3 y la diferencia entre tratamientos se basan en un modelo lineal de efectos mixtos que incluía el grupo de tratamiento, el valor mensual inicial, los factores de estratificación (región [América del Norte frente a otras] y el uso excesivo de medicamentos [presencia frente a ausencia]), la visita programada y la interacción del grupo de tratamiento con la visita programada, sin imputación de los datos faltantes. <sup>c</sup> Los pacientes con respuesta se definen como pacientes que alcanzan una reducción $\geq 50\%$ en los DMM respecto al inicio. <sup>d</sup> La oportunidad relativa para los respondedores con $\geq 50\%$ de reducción en el mes 3 se basa en una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel efectuada después de imputar los datos faltantes como «ausencia de respuesta». <sup>e</sup> Los medicamentos específicos contra la migraña incluyen los triptanos y los derivados ergotámicos.				

En los pacientes con uso excesivo de medicamentos (el 41% de la población total del estudio 1) se observó eficacia con las dosis de 70 y 140 mg de Pasurta en comparación con el placebo en el número de días con migraña al mes (MMC [IC del 95 %] con 70 mg: -3,10 [-4,83, -1,37]; con 140 mg: -3,10 días [-4,81, -1,39] respondedores con 50% de reducción: 34,6% con 140 mg, 36,4% con 70 mg frente al 17,7% para placebo), con oportunidad relativa (IC del 95%) con 70 mg: 2,67 (1,36; 5,22); con 140 mg: 2,51 (1,28; 4,94), y en el número de días con medicación específica contra la migraña aguda (MMC [IC del 95%] con 70 mg: -3,33 [-4,72, -1,94]; con 140 mg: -2,79 [-4,16, -1,42]).

La mejoría de la capacidad funcional se evaluó mediante los cuestionarios *Headache Impact Test* (HIT-6) y *Migraine Disability Assessment* (MIDAS). La variación media, con respecto al inicio, de los resultados percibidos por el paciente en el mes 3 en comparación con el placebo se resume en la Tabla 2. La mínima diferencia establecida considerada importante (MDI) entre los grupos para la reducción de la puntuación total del HIT-6 es de 2,3.

### **Migraña episódica**

**Estudio 2 (estudio 20120296, STRIVE)**

El estudio 2 fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, comparativo con placebo, de doble enmascaramiento y 24 semanas de duración en el que se evaluó Pasurta como tratamiento profiláctico de la migraña episódica. Un total de 955 pacientes con antecedentes de migraña con o sin aura de una duración de  $\geq 12$  meses y con 4-14 días con migraña al mes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir mensualmente Pasurta 70 mg ( $n = 317$ ), Pasurta 140 mg ( $n = 319$ ) o el placebo ( $n = 319$ ) por vía subcutánea durante 6 meses. La aleatorización se estratificó por el

uso de medicamentos profilácticos (uso concomitante, con uso previo o sin uso previo) y región (América del Norte frente a otras). La frecuencia media de migrañas al inicio era de unos 8 días con migraña al mes y similar entre los grupos de tratamiento. Se permitió que los pacientes usaran tratamientos contra la cefalea aguda tales como triptanos, derivados ergotamínicos y AINE durante el estudio.

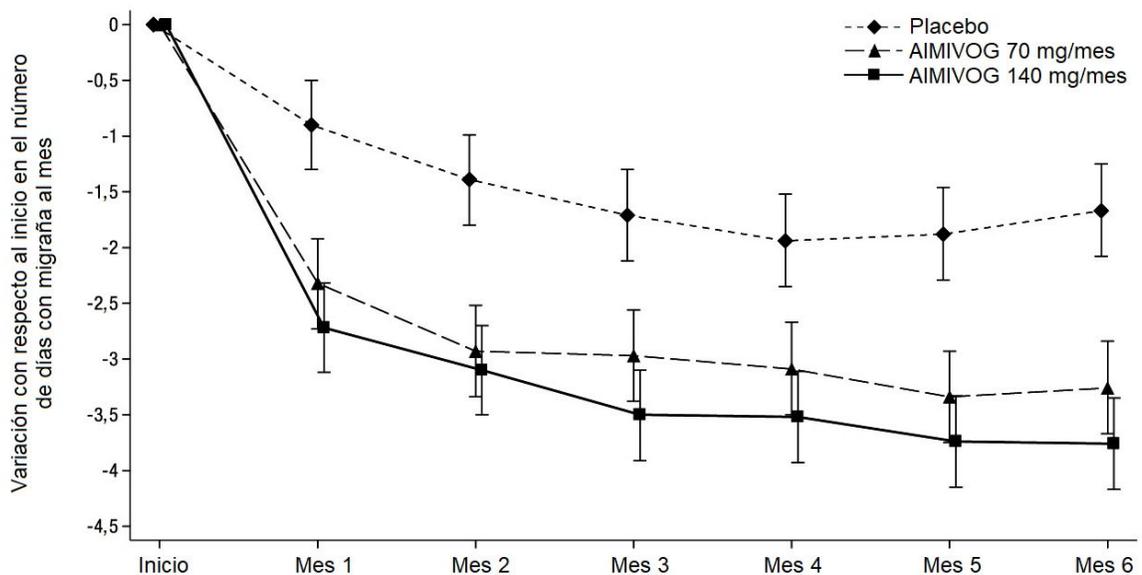
Los pacientes tenían una edad mediana de 42 años (intervalo: 18-65 años), el 85% era de sexo femenino y el 89% de raza blanca. Se aceptaron pacientes que no hubiesen respondido a un número de hasta 2 tratamientos profilácticos previos. Se excluyó del estudio a los pacientes con uso excesivo de medicamentos. En total, 865 (90,6%) pacientes completaron la fase con doble enmascaramiento, incluidos 287 (90,5%) en el grupo de 70 mg, 294 (92,2%) en el grupo de 140 mg y 284 (89,0%) en el grupo del placebo. De los 87 (9,1%) pacientes que interrumpieron el tratamiento, 7 del grupo de Pasurta 70 mg, 6 del grupo de Pasurta 140 mg y 7 del grupo del placebo lo hicieron debido a eventos adversos.

El criterio de valoración principal fue la variación con respecto al inicio del número de días con migraña al mes durante los meses 4 a 6. Los criterios secundarios de valoración fueron el logro de una reducción del 50-100% con respecto al inicio de la media del número de días con migraña al mes («respondedores con  $\geq 50\%$  de reducción»), la variación con respecto al inicio en la media del número de días mensuales con medicación específica contra la migraña aguda y la variación con respecto al inicio en las puntuaciones de dos dominios del *Migraine Physical Function Impact Diary* (MPFID): deterioro físico (DF) e impacto en las actividades diarias (IAD). El MPFID es un instrumento que mide el impacto de la migraña en el funcionamiento físico tal como lo percibe el paciente. Contiene 13 ítems que evalúan el impacto de la migraña en las 24 horas previas en dos esferas de interés relacionadas con el funcionamiento físico: el impacto en las actividades diarias (IAD, 7 ítems, p. ej.: dificultad para realizar actividades que requieren concentración) y el deterioro físico (DF, 5 ítems, p. ej.: dificultad para realizar actividades que requieren esfuerzo físico), y un ítem global que evalúa el impacto general en actividades diarias. Los pacientes calificaban a diario la duración del impacto o el grado de dificultad asociado a la migraña. Se promediaron las puntuaciones mensuales del MPFID de los días con y sin migraña; las puntuaciones más altas corresponden al peor impacto en los dominios de IAD y DF.

En comparación con el placebo, el tratamiento con Pasurta produjo mejorías estadísticamente significativas y clínicamente trascendentes en los criterios de eficacia con respecto al inicio durante los meses 4 a 6, como ilustran la Figura 2 y la Tabla 4. Las diferencias con el placebo ya se observaban en el mes 1.

Un análisis preespecificado indicó que las dosis de 70 y 140 mg de Pasurta eran eficaces en los pacientes que habían recibido tratamientos profilácticos previos contra la migraña. La Tabla 5 muestra los resultados del estudio 2 por subgrupos en función de los fracasos profilácticos previos por falta de eficacia o intolerancia, en un análisis preespecificado.

**Figura 2: Variación con respecto al inicio del número de días con migraña al mes en el estudio 2**



<sup>a</sup> Se presentan las medias minimocuadráticas y los intervalos de confianza del 95%.

El valor de *p* para la diferencia de medias minimocuadráticas entre el erenumab y el placebo durante los meses 4, 5 y 6 (criterio de valoración principal), considerando el promedio de valores de esos meses, fue <0,001 para ambos grupos de dosis de Pasurta.

**Tabla 4: Resultados de eficacia en los meses 4-6 del estudio 2**

	<b>Pasurta 70 mg (n = 312)</b>	<b>Pasurta 140 mg (n = 318)</b>	<b>Placebo (n = 316)</b>	<b>Diferencia entre tratamientos/ Oportunidad relativa</b>	<b>Valor de p<sup>a</sup></b>
<b>Criterios de eficacia</b>					
<b>DMM</b>					
Variación media <sup>b</sup> IC del 95%	-3,23 (-3,58, -2,88)	-3,67 (-4,02, -3,33)	-1,83 (-2,18; -1,48)	<u>70 mg:</u> 1,40 (-1,88, -0,92) <u>140 mg:</u> -1,85 (-2,33, -1,37)	Ambos <0,001
<b>Respondedores con ≥50% de reducción en los DMM</b>					
%	43,3	50,0	26,6		
Oportunidad relativa <sup>c</sup> IC del 95%				<u>70 mg:</u> 2,13 (1,52, 2,98) <u>140 mg:</u> 2,81 (2,01, 3,94)	Ambos <0,001
<b>Respondedores con ≥75% de reducción en los DMM<sup>d</sup></b>					
%	20,8	22,0	7,9		NP
Oportunidad relativa IC del 95%				<u>70 mg:</u> 3,14 (1,91, 5,18) <u>140 mg:</u> 3,35 (2,05, 5,49)	
<b>Días mensuales con medicación específica contra la migraña aguda<sup>e</sup></b>					
Variación media <sup>b</sup> IC del 95%	-1,13 (-1,34, -0,92)	-1,61 (-1,83, -1,40)	-0,20 (-0,41, 0,02)	<u>70 mg:</u> -0,94 (-1,23, -0,64) <u>140 mg:</u> -1,42 (-1,71, -1,12)	Ambos <0,001
<b>Resultados percibidos por el paciente</b>					
<b>Dominio de deterioro físico del MPFID</b>					
Variación media <sup>b</sup> IC del 95%	-4,24 (-5,02, -3,45)	-4,81 (-5,59, -4,03)	-2,38 (-3,16, -1,59)	<u>70 mg:</u> -1,86 (-2,95, -0,77) <u>140 mg:</u> -2,43 (-3,51, -1,35)	Ambos <0,001
<b>Dominio de impacto en las actividades diarias del MPFID</b>					
Variación media <sup>b</sup> IC del 95%	-5,52 (-6,28, -4,75)	-5,86 (-6,62, -5,10)	-3,30 (-4,06, -2,53)	<u>70 mg:</u> -2,22 (-3,28, -1,16) <u>140 mg:</u> -2,57 (-3,62, -1,51)	Ambos <0,001
<b>HIT-6</b>					
Variación media IC del 95%	-6,7 (-7,4, -6,0)	-6,9 (-7,6, -6,3)	-4,6 (-5,3, -4,0)	<u>70 mg:</u> -2,1 (-3,0, -1,1) <u>140 mg:</u> -2,3 (-3,2, -1,3)	NP
<b>MIDAS (modificado) total</b>					
Variación media IC del 95%	-6,7 (-7,6, -5,9)	-7,5 (-8,3, -6,6)	-4,6 (-5,5, -3,8)	<u>70 mg:</u> -2,1 (-3,3, -0,9) <u>140 mg:</u> -2,8 (-4,0, -1,7)	NP
<b>Respuesta en el dominio de deterioro físico del MPFID</b>					

	<b>Pasurta 70 mg (n = 312)</b>	<b>Pasurta 140 mg (n = 318)</b>	<b>Placebo (n = 316)</b>	<b>Diferencia entre tratamientos/ Oportunidad relativa</b>	<b>Valor de p<sup>a</sup></b>
Porcentaje (%) <sup>f</sup>	39,1	42,5	30,1		
Oportunidad relativa IC del 95%				<u>70 mg:</u> 1,49 (1,07, 2,08) <u>140 mg:</u> 1,73 (1,24, 2,40)	
<b>Respuesta en el dominio de impacto en las actividades diarias del MPFID</b>					
Porcentaje (%) <sup>f</sup>	49,0	50,3	34,5		
Oportunidad relativa IC del 95%				<u>70 mg:</u> 1,83 (1,33, 2,52) <u>140 mg:</u> 1,93 (1,40, 2,67)	

IC = intervalo de confianza; HIT = cuestionario Headache impact test; MIDAS = cuestionario Migraine disability assessment, NP= no procede; DMM = días con migraña al mes; MPFID = Migraine Physical Function Impact Diary; NS = no significativo.

<sup>a</sup> Todos los valores de p se notifican como valores no ajustados y resultan estadísticamente significativos tras el ajuste por comparaciones múltiples.

<sup>b</sup> La variación de la media minimocuadrática con respecto al inicio durante los meses 4 a 6, la diferencia entre tratamientos y el valor de p se basan en un modelo lineal de efectos mixtos que incluía el grupo de tratamiento, el valor inicial, los factores de estratificación (región [América del Norte frente al resto de mundo] y el uso de medicamentos profilácticos previos [ningún uso previo, uso previo y uso previo concurrente]), la visita programada y la interacción del grupo de tratamiento con la visita programada, sin imputación de los datos faltantes.

<sup>c</sup> La oportunidad relativa y el valor de p para los respondedores con  $\geq 50\%$  de reducción durante los meses 4 a 6 se basan en una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel efectuada después de imputar los datos faltantes como «ausencia de respuesta».

<sup>d</sup> Análisis a posteriori; no se realizó ningún contraste de hipótesis.

<sup>e</sup> Los medicamentos específicos contra la migraña incluyen los triptanos y los derivados ergotamínicos.

<sup>f</sup> Reducción con respecto al inicio en la puntuación mensual promedio de los dominios DF e IAD  $\geq 5$ .

**Tabla 5: Resultados de eficacia en los meses 4 a 6 del estudio 2 por subgrupos según el fracaso profiláctico previo**

	<b>Pasurta 70 mg (pacientes sin fracasos/fracaso con <math>\geq 1</math> medicamento <math>n = 185/127</math>)</b>	<b>Pasurta 140 mg (pacientes sin fracasos/fracaso con <math>\geq 1</math> medicamento <math>n = 202/116</math>)</b>	<b>Placebo (pacientes sin fracasos/fracaso con <math>\geq 1</math> medicamento <math>n = 190/126</math>)</b>	<b>Diferencia entre tratamientos/oportunidad relativa (IC del 95%)</b>
<b>Días con migraña al mes (DMM)<sup>a</sup> - Variación media<sup>b</sup> (IC del 95%)</b>				DT
Sin fracasos	-3,26 (-3,83, -2,70)	-3,63 (-4,15, -3,10)	-2,32 (-2,87, -1,78)	<u>70 mg</u> : -0,94 (-1,54, -0,34) <u>140 mg</u> : -1,30 (-1,89, -0,71)
Fracaso con $\geq 1$ medicamento	-2,64 (-3,34, -1,94)	-3,15 (-3,89, -2,42)	-0,62 (-1,32, 0,08)	<u>70 mg</u> : -2,02 (-2,81, -1,23) <u>140 mg</u> : -2,54 (-3,35, -1,72)
<b>Respondedores con <math>\geq 50\%</math> de reducción en los DMM<sup>c</sup> - %</b>				OR <sup>d</sup>
Sin fracasos	46,5%	55,9%	32,6%	<u>70 mg</u> : 1,77 (1,16, 2,69) <u>140 mg</u> : 2,66 (1,76, 4,02)
Fracaso con $\geq 1$ medicamento	38,6%	39,7%	17,5%	<u>70 mg</u> : 2,93 (1,63, 5,27) <u>140 mg</u> : 3,06 (1,70, 5,52)
<b>Días mensuales con medicación específica contra la migraña aguda<sup>e</sup> - Variación media<sup>b</sup> (IC del 95%)</b>				DT
Sin fracasos	-0,91 (-1,20, -0,61)	-1,27 (-1,55, -0,99)	-0,33 (-0,62, -0,04)	<u>70 mg</u> : -0,57 (-0,89, -0,25) <u>140 mg</u> : -0,94 (-1,25, -0,63)
Fracaso con $\geq 1$ medicamento	-1,51 (-2,00, -1,01)	-2,16 (-2,68, -1,65)	-0,05 (-0,54, 0,45)	<u>70 mg</u> : -1,46 (-2,02, -0,91) <u>140 mg</u> : -2,12 (-2,69, -1,55)
<i>IC = intervalo de confianza; DMM = días con migraña al mes; OR = oportunidad relativa; DT = diferencia entre tratamientos.</i>				
<i><sup>a</sup> Los DMM al inicio fueron de aproximadamente 8 días de migraña al mes y similares en los grupos de tratamiento previo.</i>				
<i><sup>b</sup> La variación de la media minimocuadrática con respecto al inicio a los meses 4-6 y la diferencia entre tratamientos se basan en un modelo lineal de efectos mixtos que incluía el grupo de tratamiento, el valor mensual inicial, los factores de estratificación (región [América del Norte frente a otras] y el uso excesivo de medicamentos [presencia frente a ausencia]), la visita programada y la interacción del grupo de tratamiento con la visita programada, sin imputación de los datos faltantes.</i>				
<i><sup>c</sup> Los pacientes con respuesta se definen como pacientes que alcanzan una reducción <math>\geq 50\%</math> en los DMM respecto al periodo inicial.</i>				
<i><sup>d</sup> La oportunidad relativa para los respondedores con <math>\geq 50\%</math> de reducción a los meses 4-6 se basa en una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel efectuada después de imputar los datos faltantes como «ausencia de respuesta».</i>				
<i><sup>e</sup> Los medicamentos específicos contra la migraña incluyen los triptanos y los derivados ergotamínicos.</i>				

### Estudio 3 (estudio 20120297, ARISE)

El estudio 3 fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, comparativo con placebo, de doble enmascaramiento y 12 semanas de duración en el que se evaluó Pasurta como tratamiento profiláctico de la migraña episódica. Un total de 577 pacientes con antecedentes de migraña con o sin aura de una duración de  $\geq 12$  meses y con 4-14 días migrañosos al mes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir Pasurta en dosis de 70 mg ( $n = 286$ ) o el placebo ( $n = 291$ ) por inyección subcutánea mensual. La aleatorización se estratificó por el uso de medicamentos profilácticos (uso concomitante, con uso previo o sin uso previo) y región (América del Norte frente a otros). La frecuencia media de migrañas al inicio era de unos 8 días

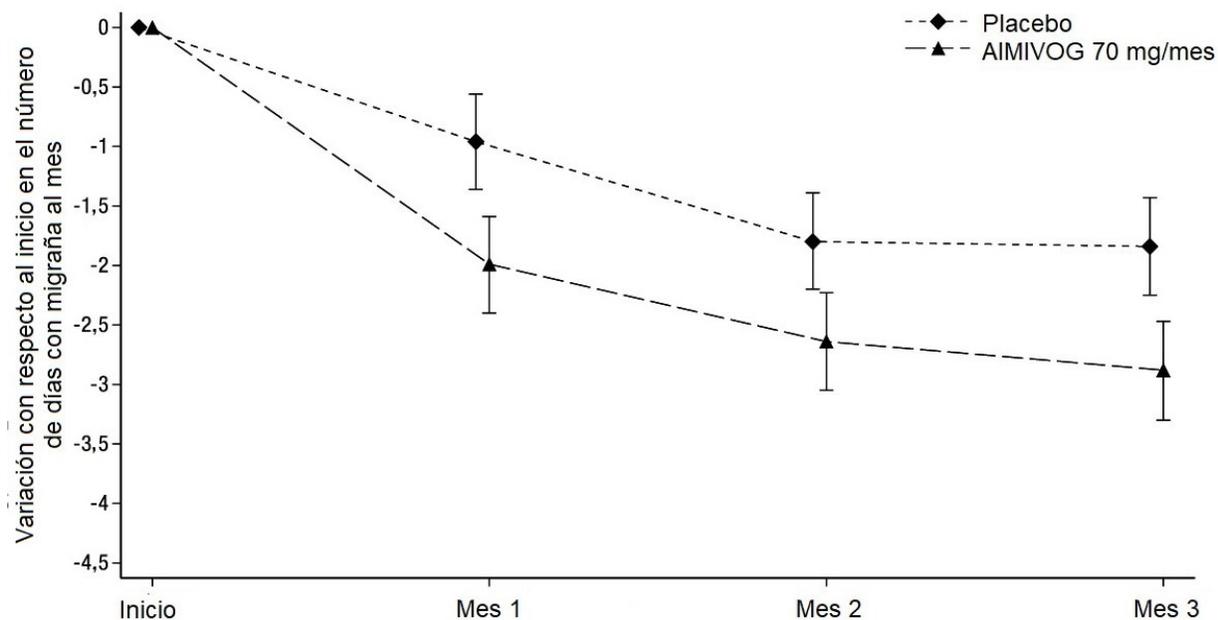
con migraña al mes y similar entre los grupos de tratamiento. Se permitió que los pacientes usaran tratamientos contra la cefalea aguda tales como triptanos, derivados ergotamínicos y AINE durante el estudio.

Los pacientes tenían una edad mediana de 43 años (intervalo: 18-65 años), el 85% era de sexo femenino y el 90% de raza blanca. Se aceptaron pacientes que no hubiesen respondido a un número de hasta 2 tratamientos profilácticos previos. Se excluyó del estudio a los pacientes con uso excesivo de medicamentos. En total, 546 (94,6%) pacientes completaron la fase con doble enmascaramiento, incluidos 271 (94,8%) que recibieron Pasurta 70 mg y 275 (94,5%) tratados con placebo. De los 31 (5,4%) pacientes que interrumpieron el tratamiento, 15 tratados con Pasurta 70 mg y 1 tratado con el placebo lo interrumpieron debido a eventos adversos.

El criterio principal de valoración fue la variación con respecto al inicio del número de días mensuales con migraña. Los criterios secundarios de valoración fueron el logro de una reducción del 50-100% con respecto al inicio de la media del número de días con migraña al mes («respondedores con  $\geq 50\%$  de reducción»), la variación con respecto al inicio en la media del número de días mensuales con medicación específica contra la migraña aguda y la reducción de 5 puntos con respecto al inicio en las puntuaciones de dos dominios del *Migraine Physical Function Impact Diary* (MPFID): deterioro físico (DF) e impacto en las actividades diarias (IAD). El MPFID es un instrumento que mide el impacto de la migraña en el funcionamiento físico tal como lo percibe el paciente. Contiene 13 ítems que evalúan el impacto de la migraña en las 24 horas previas en dos esferas de interés relacionadas con el funcionamiento físico: el impacto en las actividades diarias (IAD, 7 ítems, p. ej.: dificultad para realizar actividades que requieren concentración) y el deterioro físico (DF, 5 ítems, p. ej.: dificultad para realizar actividades que requieren esfuerzo físico), y un ítem global que evalúa el impacto general en actividades diarias. Los pacientes calificaban a diario la duración del impacto o el grado de dificultad asociado a la migraña. Se promediaron las puntuaciones mensuales del MPFID de los días con y sin migraña; las puntuaciones más altas corresponden al peor impacto en los dominios de IAD y DF.

En comparación con el placebo, el tratamiento con Pasurta produjo mejorías estadísticamente significativas y clínicamente trascendentes en los criterios de eficacia con respecto al inicio, como ilustran la Figura 3 y la Tabla 6.

**Figura 3: Variación con respecto al inicio del número de días con migraña al mes en el estudio 3**



<sup>a</sup> Se presentan las medias minimocuadráticas y los intervalos de confianza del 95%.

**Tabla 6: Resultados de eficacia en el mes 3 del estudio 3**

	Placebo (n = 288)	Pasurta 70 mg (n = 282)	Diferencia entre tratamientos/ Oportunidad relativa	Valor de p <sup>a</sup>
<b>Días con migraña al mes (DMM)</b>				
Variación media <sup>b</sup>	-1,84	-2,88	-1,04	<0,001
IC del 95%	(-2,25; -1,43)	(-3,30; -2,47)	(-1,61; -0,47)	
<b>Respondedores con ≥50% de reducción en los DMM</b>				
%	29,5	39,7		
Oportunidad relativa <sup>c</sup>			1,59	0,010
IC del 95%			(1,12; 2,27)	
<b>Respondedores con ≥75% de reducción en los DMM</b>				
%	11,8	19,1		
Oportunidad relativa <sup>c</sup>			1,79	0,015
IC del 95%			(1,12; 2,87)	

	Placebo (n = 288)	Pasurta 70 mg (n = 282)	Diferencia entre tratamientos/ Oportunidad relativa	Valor de p <sup>a</sup>
<b>Días mensuales con medicación específica contra la migraña aguda</b>				
Variación media <sup>b</sup> IC del 95%	-0,62 (-0,89; -0,35)	-1,21 (-1,48; -0,94)	-0,59 (-0,96; -0,21)	0,002
<b>Dominio de deterioro físico del MPFID</b>				
%	27,1	33,0		
Oportunidad relativa <sup>c</sup> IC del 95%			1,33 (0,92; 1,90)	0,13
<b>Dominio de impacto en las actividades diarias del MPFID</b>				
%	35,8	40,4		
Oportunidad relativa <sup>c</sup> IC del 95%			1,22 (0,87; 1,71)	0,26

IC = intervalo de confianza; DMM = días con migraña al mes; MPFID = Migraine Physical Function Impact Diary.

<sup>a</sup> Todos los valores de p se notifican como valores no ajustados y resultan estadísticamente significativos tras el ajuste por comparaciones múltiples.

<sup>b</sup> La variación de la media minimocuadrática con respecto al inicio en el mes 3, la diferencia entre tratamientos y el valor de p se basan en un modelo lineal de efectos mixtos que incluía el grupo de tratamiento, el valor inicial, los factores de estratificación (región [América del Norte frente al resto de mundo] y el uso de medicamentos profilácticos previos [ningún uso previo, uso previo y uso previo concurrente]), la visita programada y la interacción del grupo de tratamiento con la visita programada, sin imputación de los datos faltantes.

<sup>c</sup> La oportunidad relativa y el valor de p para los respondedores con  $\geq 50\%$  de reducción en el mes 3 se basan en una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel efectuada después de imputar los datos faltantes como «ausencia de respuesta».

**Tabla 7: Días con migraña al mes (DMM) por subgrupos según el fracaso profiláctico previo en el estudio 3**

	Placebo	Pasurta 70 mg	Diferencia entre tratamientos/ Oportunidad relativa
<b>Sin fracasos</b>			
<i>N</i>	174	167	
Media inicial	8,19	7,80	
Variación media <sup>a</sup>	-1,84	-2,91	-1,07
IC del 95%	(-2,42; -1,26)	(-3,49; -2,32)	(-1,81; -0,33)
<b>Fracaso con ≥1 medicamento</b>			
<i>N</i>	114	115	
Media inicial	8,67	8,61	
Variación media <sup>a</sup>	-1,77	-2,79	-1,03
IC del 95%	(-2,65; -0,89)	(-3,70; -1,89)	(-1,93; -0,12)

IC = intervalo de confianza; DMM = días con migraña al mes.

<sup>a</sup> La variación de la media minimocuadrática en el mes 3 con respecto al inicio y la diferencia entre tratamientos se basan en un modelo lineal de efectos mixtos que incluía el grupo de tratamiento, el valor inicial, los factores de estratificación (región [América del Norte frente al resto de mundo] y el uso de medicamentos profilácticos previos [ningún uso previo, uso previo y uso previo concurrente]), la visita programada y la interacción del grupo de tratamiento con la visita programada, sin imputación de los datos faltantes.

#### **Estudio 4 (estudio 20120178)**

El estudio 4 fue un ensayo de fase II, aleatorizado, multicéntrico, de doble enmascaramiento, comparativo con placebo y de 12 semanas de duración, seguido de una fase de tratamiento sin enmascaramiento de 256 semanas, en el que se evaluó Pasurta como tratamiento profiláctico de la migraña episódica. En la fase de tratamiento con doble enmascaramiento se aleatorizó a 483 pacientes en total para recibir mensualmente el placebo o Pasurta en dosis de 7, 21 o 70 mg. De esos pacientes, 383 pasaron a la fase de tratamiento sin enmascaramiento en la que recibieron inicialmente 70 mg de Pasurta (mediana de la exposición: 2,0 años) y a 250 de ellos se les aumentó posteriormente la dosis hasta 140 mg (mediana de la exposición: 2,7 años). De esos 250 pacientes, 214 (85,6%) completaron la fase de tratamiento sin enmascaramiento. Entre los 383 pacientes que pasaron a la fase de tratamiento sin enmascaramiento de 256 semanas, las razones más habituales de suspensión del tratamiento con Pasurta fueron las solicitudes de suspensión de los propios pacientes (84 pacientes, 21,9%), los eventos adversos (19 pacientes, 5,0%) y la pérdida de contacto con el paciente (14 pacientes, 3,7%).

Los pacientes que pasaron a la fase de tratamiento sin enmascaramiento tenían una mediana de la edad de 43 años (intervalo: 18-60 años) al inicio del estudio; el 79% era de sexo femenino y el 92%, de raza blanca. Las características nosológicas iniciales eran comparables entre los grupos de tratamiento previo con placebo y Pasurta.

Se resumen los resultados de eficacia a largo plazo para los pacientes en los que se aumentó la dosis a 140 mg (Tabla 8).

**Tabla 8. Resumen de los resultados de la eficacia durante la fase de tratamiento sin enmascaramiento en pacientes en los que se aumentó la dosis de Pasurta de 70 mg a 140 mg**

	Días con migraña al mes (DMM)	Días de medicación específica para la migraña al mes (DMEM)	Respondedores según los DMM, n (%)		
Inicio del estudio <sup>a</sup> , media (EE) (N1 = 250)	8,69 (0,17)	4,53 (0,23)			
	Cambio con respecto al inicio del estudio, media (EE)		≥ 50%	≥ 75%	100%
Semana 64 <sup>b</sup> (mes 16) (N1 = 230)	-5,00 (0,27)	-2,56 (0,21)	151 (65,7)	97 (42,2)	58 (25,2)
Semana 268 <sup>c</sup> (mes 67) (N1 = 138)	-5,30 (0,33)	-3,16 (0,30)	98 (71,0)	65 (47,1)	49 (35,5)

Todos los sujetos recibieron 70 mg de Pasurta en la semana 64 y 140 mg de Pasurta en la semana 268.

EE = error estándar; N1 = número de pacientes con datos observados; tasa (%) de respondedores =  $n/N1 * 100$

<sup>d</sup># La fase inicial tuvo lugar antes de entrar en la fase de tratamiento con doble enmascaramiento de 12 semanas.#

<sup>e</sup># Las evaluaciones de los resultados clínicos se hicieron y recopilaron de forma diaria con el instrumento eDiary durante las primeras 52 semanas de la fase de tratamiento sin enmascaramiento (hasta la visita de la semana 64 del estudio).

<sup>c</sup> La recopilación diaria con el eDiary se reanudó por períodos de 4 semanas durante las semanas 189 a 192 y posteriormente cada 24 semanas hasta el final de la fase de tratamiento sin enmascaramiento (semana 268). Para ese entonces algunos pacientes habían finalizado el estudio o había vencido el plazo para registrar datos de eficacia.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

El erenumab presenta una cinética no lineal como resultado de su unión al CGRP-R. La administración subcutánea de una dosis de 70 y 140 mg a voluntarios sanos produjo una media (desviación estándar [DE]) de C<sub>máx</sub> de 6,1 (2,1) µg/ml y 15,8 (4,8) µg/ml, respectivamente, y una media (DE) de AUC<sub>últ</sub> de 159 (58) d\*µg/ml y 505 (139) d\*µg/ml, respectivamente.

Se observó una acumulación inferior al doble en las concentraciones séricas mínimas (C<sub>mín</sub> [DE] de 5,7 [3,1] y 6,2 [2,9] µg/ml en sujetos con migraña episódica y crónica, respectivamente,

tras la administración subcutánea de dosis de 70 mg;  $C_{\min}$  [DE] 12,8 [6,53] y 14,9 [6,45]  $\mu\text{g/ml}$  para sujetos con migraña episódica y crónica, respectivamente, tras la administración subcutánea de dosis de 140 mg cada 4 semanas), y las concentraciones mínimas tendían al equilibrio a las 12 semanas de administración. La vida media efectiva de Pasurta es de 28 días.

### **Absorción**

Tras la administración de una sola dosis subcutánea de 70 o 140 mg de Pasurta a adultos sanos, la mediana de concentración sérica máxima se alcanzó en aproximadamente 6 días. La biodisponibilidad absoluta estimada fue del 82%.

### **Distribución**

Tras la administración de una sola dosis intravenosa de 140 mg se estimó que la media (DE) del volumen de distribución durante la fase terminal ( $V_z$ ) era de 3,86 (0,77) l.

### **Metabolismo y excreción**

Se han observado dos fases de eliminación de Pasurta. En concentraciones bajas, la eliminación se lleva a cabo principalmente por unión saturable a la diana (CGRP-R), mientras que a concentraciones altas la eliminación de Pasurta se produce mayormente a través de una vía proteolítica inespecífica e insaturable.

### **Poblaciones específicas**

Según un análisis farmacocinético poblacional, la edad, el sexo biológico, la raza, el subtipo de migraña (episódica o crónica) o la depuración de creatinina no afectan la farmacocinética del erenumab en las poblaciones aprobadas.

## **5.3 Datos sobre toxicidad preclínica/toxicología preclínica**

### **Carcinogenia, mutagenia o afectación de la fecundidad**

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenia con Pasurta. Pasurta carece de actividad farmacológica en roedores y presenta actividad biológica en los macacos de Java, pero esta especie no constituye un modelo adecuado para evaluar el riesgo oncógeno. No se ha evaluado el potencial mutágeno de Pasurta; no obstante, no cabe esperar que los anticuerpos monoclonales alteren el ADN o los cromosomas.

No hubo efectos adversos en marcadores indirectos de la fecundidad (alteraciones anatomopatológicas o histopatológicas en órganos genitales) en el estudio de toxicología crónica en macacos sexualmente maduros a los que se administró Pasurta por vía subcutánea en dosis de hasta 150 mg/kg dos veces por semana durante 6 meses, con exposiciones sistémicas hasta 283 o 123 veces mayores que la dosis clínica de 70 o 140 mg, respectivamente, que se administra una vez al mes, según el AUC sérico.

### **Toxicología animal**

No hubo efectos adversos en macacos que recibieron dosis de hasta 150 mg/kg por vía subcutánea dos veces por semana durante 6 meses, en exposiciones sistémicas hasta 283 o 123 veces mayores que la dosis clínica de 70 o 140 mg, respectivamente, que se administra una vez al mes, a juzgar por el AUC sérico.

## **6.0 DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Jeringa precargada con 70 mg/ml

- Sacarosa, Ácido acético glacial, Polisorbato 80, Agua para inyectables, Hidróxido de sodio.

Jeringa precargada con 140 mg/ml

- Sacarosa, Ácido acético glacial, Polisorbato 80, Agua para inyectables, Hidróxido de sodio.

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Período de validez**

24 meses a temperatura de entre 2 y 8 °C

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

- Conserve Pasurta a una temperatura de entre 2 y 8 °C dentro de su caja original para protegerlo de la luz hasta el momento de usarlo.
- Si se retira del refrigerador, Pasurta debe mantenerse a temperatura ambiente controlada (hasta 30°C en su caja original y debe usarse en un plazo de 14 días. Deseche Pasurta si ha estado más de 14 días a temperatura ambiente.
- No congelar.
- No agitar.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

- Solución estéril, sin conservantes, límpida u opalescente, incolora o amarillenta, prácticamente libre de partículas.
- El capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada contienen caucho natural seco (un derivado del látex).

Pasurta está disponible como:

- Caja de una jeringa precargadas con 70 mg/ml o una con 140 mg/ml (solución inyectable), con una jeringa de vidrio de tipo 1 y una aguja de acero inoxidable.

### **6.6 Instrucciones especiales de uso y manipulación**

- Antes de la administración subcutánea, deje reposar Pasurta a temperatura ambiente durante por lo menos 30 minutos a salvo de la luz solar directa. No caliente el producto con ninguna fuente de calor, como agua caliente o microondas.
- No agite el producto.
- Inspeccione visualmente la solución para cerciorarse de que no presenta partículas ni un cambio de coloración. No use el producto si la solución está turbia, tiene otro color o contiene grumos o partículas.
- Las dosis pueden administrarse en el brazo, el muslo o el abdomen. Alterne la zona de la inyección y no inyecte el producto en zonas en las que la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura.

- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.
- Las «Instrucciones de uso» proporcionan indicaciones detalladas para la administración de Pasurta.

## **6.7 Fabricante**

Ver envase secundario

Para mayor información favor dirigirse al área de Información Médica de Novartis:  
[informacion.medica@novartis.com](mailto:informacion.medica@novartis.com).

Tracking Number: STN (30-octubre-2023)

Importado por Novartis Chile S.A.

Rosario Norte 615, piso 8, Las Condes, Santiago de Chile