



**MiniHTA de Erenumab para la prevención
de la migraña**

Centro de Evaluación de Evidencia para las
Decisiones en Salud - CEEDS

Instituto Global de Excelencia Clínica

Presidencia de salud e innovación
Presidencia de operaciones y gestión sanitaria

Contenido

RESUMEN EJECUTIVO	3
METODOLOGÍA	4
ANTECEDENTES	5
PICOTS.....	6
ESTUDIOS CLÍNICOS.....	7
RESULTADOS CLÍNICOS	12
CALIDAD DE VIDA.....	14
REACCIONES ADVERSAS	14
CONCLUSIONES:	16
REFERENCIAS	17
ANEXOS.....	20
1. TABLA GRADE DE EVALUACIÓN DE EVIDENCIAS	20
2. PICOTS	20
3. CATWOE	21
4. INCIDENCIA, PREVALENCIA, MORBILIDAD Y MORTALIDAD	21
5. CALIDAD DE VIDA	22
6. POLÍTICO, ECONÓMICO, SOCIAL, AMBIENTAL Y ÉTICO.....	23
7. ECUACIÓN DE BÚSQUEDA.....	24



Título	Evaluación de Tecnología en Salud: Erenumab para el tratamiento preventivo de la migraña
Código de Identificación	10072021IH
Área Solicitante	Gerencia Nacional de Salud
Fecha de Solicitud	26/05/2021
Fecha de respuesta	03/08/2021

Resumen Ejecutivo

Erenumab puede usarse en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de migraña crónica para su profilaxis, tras haber empleado previamente las medidas de manejo no farmacológicas y tres tratamientos preventivos de medicamentos sin éxito y con adherencia completa durante al menos doce meses.

El erenumab ha sido estudiado únicamente en pacientes con uso previo de otras medidas de atención sin mejoría de la migraña, por lo tanto la evidencia evaluada está restringida a este subgrupo de pacientes y no es extrapolable a otros. Los pacientes en quienes se probó el erenumab usaron al menos tres tratamientos previos de no menos de 12 meses de duración. Los pacientes con menos respuesta terapéutica fueron excluidos en los estudios LIBERTY, ARISE y STRIVE, por lo tanto es razonable suspender el tratamiento de erenumab una vez se inicia si no hay una disminución significativa de los eventos de migraña al mes (30 a 50% menos eventos) o presenta eventos adversos que afecten la calidad de vida del paciente. La prueba terapéutica del erenumab no debe ser superior a tres meses.



Metodología

Se realiza una evaluación de tecnología de acuerdo con lo establecido en el documento manual metodológico de evaluación de tecnologías en salud Matriz de Análisis de Decisión Multicriterio del Instituto Global de Excelencia Clínica (IGEC).

Los siguientes son los pasos empleados:

1. Identificar claramente la tecnología y uso específico
2. Elaborar el PICOTS
3. Elaborar el CATWOE de la Tecnología (Anexo)
4. Establecer la ecuación de búsqueda (Anexo)
5. Establecer la incidencia y prevalencia del problema que va a resolver la tecnología. (Anexo)
6. Establecer la severidad de la enfermedad que se atenderá con la tecnología (Anexo)
7. Establecer la evaluación ética del uso de la tecnología (Anexo)
8. Establecer la evaluación social del uso de la tecnología (Anexo)
9. Establecer la evaluación legal del uso de la tecnología (Anexo)
10. Establecer la evaluación ambiental del uso de la tecnología (Anexo)
11. Establecer el impacto en la calidad de vida de los pacientes de la tecnología (Anexo)
12. Establecer la Sobrevivencia aportada por la tecnología a los pacientes. (Anexo)
13. Establecer el efecto en el bienestar del cuidador/la familia. (Anexo)



14. Los estudios se evalúan empleando la metodología GRADE (Anexo)

Antecedentes

La migraña afecta al 12% de la población mundial, y la migraña crónica del 1 al 2% (Burch, Buse & Lipton 2019), en Colombia la cifra ronda alrededor del 10% (Silva Sieger et al., 2012). La migraña es la segunda condición con más discapacidad en el mundo (Burch, Buse & Lipton 20219).

La migraña crónica se asocia con comorbilidades (Minen et al., 2016), disminución de la calidad de vida, mayor uso de los servicios de salud, mayores gastos de bolsillo para los pacientes, ausentismo laboral y escolar (Silva Sieger et al., 2012), disminución de productividad y menor ingreso disponible.

El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) ha sido implicado como un mediador clave en la fisiopatología de la migraña (Bussiere et al., 2019). El CGRP pertenece a la familia de péptidos de la calcitonina y se expresa ampliamente en los sistemas nerviosos periférico y central. El CGRP existe en dos isoformas: alfa y beta. La relacionada con la migraña es la alfa. El CGRP es un modulador nociceptivo y un vasodilatador (Bussiere et al., 2019).

Se ha demostrado que la infusión intravenosa de CGRP desencadena un ataque similar a la migraña sin aura en aproximadamente el 60% de los afectados (Andreou, Fuccaro, & Lambru., 2020).

Los anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) han sido la primera clase de tratamientos preventivos específicamente desarrollados para la migraña (Andreou, Fuccaro, & Lambru., 2020).



Descripción de la tecnología.

Erenumab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G2 (IgG2) que se une con gran afinidad al receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), antagonizando su función.

Erenumab se produce mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO). Está compuesto por 2 cadenas pesadas, cada una de las cuales contiene 456 aminoácidos, y 2 cadenas ligeras de la subclase lambda, cada una de las cuales contiene 216 aminoácidos, con un peso molecular aproximado de 150 kDa (FDA, 2018).

Erenumab en forma inyectable es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a opalescente, de incolora a amarilla clara, para administración subcutánea. Cada autoinyector precargado de 1 mL y jeringa de vidrio precargada de dosis única contiene erenumab, acetato (1,5 mg), polisorbato 80 (0,10 mg) y sacarosa (73 mg). Dentro del autoinyector hay una jeringa de vidrio precargada de dosis única. La solución de Erenumab tiene un pH de 5,2 (FDA, 2018).

El erenumab viene en dos dosis diferentes (70 mg y 140 mg) y se administra mensualmente con inyecciones subcutáneas (Andreou, Fuccaro, Lambru., 2020).

PICOTS

Población: personas mayores de 18 años con migraña episódica o crónica.

Intervención: uso de Erenumab para el tratamiento de la migraña episódica o crónica.

Comparador: cuidado médico estándar, otras terapias farmacológicas, manejo médico no farmacológico.



Outcomes: Calidad de Vida, usando el Cuestionario de Calidad de vida específico para migraña (MSQ) y el EQ-5D-5L

Tiempo: todos los resultados hasta un máximo 1 años posterior al inicio del tratamiento

Settings (Ambientes): sólo manejo ambulatorio.

Estudios Clínicos

Los estudios clínicos hallados corresponden a un ensayo controlado aleatorizado y dos estudios aleatorizados de etiqueta abierta.

Tabla de Tipos de estudios clínicos incluidos en la Evaluación de Tecnología del Erenumab.

Nombre de Estudio	Tipo de estudio	Número de participantes	Objetivo de Estudio	Métodos	Resultados	Conclusión
Strive	ECA Estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos en pacientes con migraña episódica.	955	Evaluar la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento con erenumab durante un año en pacientes con migraña episódica.	Los pacientes fueron aleatorizados (n = 955; 1:1:1) durante la fase de tratamiento doble ciego (DBTP) de 24 semanas a placebo subcutáneo mensual o a erenumab 70 o 140 mg. En la semana 24, 845 pacientes fueron reasignados (1:1) a erenumab 70 o 140 mg durante la fase de tratamiento activo (ATP) de 28 semanas a ciegas. Se evaluaron los días de migraña mensuales (MMD), el logro de una reducción de ≥50%, ≥75% y 100% de los MMD, y la seguridad/tolerabilidad	La media de la MMD al inicio del DBTP fue de 8,3. En la semana 52, los cambios medios (SE) de la MMD desde la línea de base anterior al DBTP/semana 24 (línea de base anterior al ATP) fueron -4,2 (0,2)/-1,1 (0,2) (70 mg) y -4,6 (0,2)/-1,8 (0,2) (140 mg), independientemente del tratamiento durante el DBTP. Para los pacientes que redujeron la dosis de 140 (DBTP) a 70 mg (ATP), el cambio en la MMD de la semana 24 a la 52 fue de -0,1 (0,3), y para los que aumentaron de 70 (DBTP) a 140 mg (ATP), de -1,8 (0,3). En la semana 52, el 61,0%, el 38,5% y el 19,8% de los pacientes tratados	Durante 52 semanas, erenumab proporcionó una eficacia sostenida en la migraña episódica; los perfiles de seguridad fueron similares entre los grupos de dosis de erenumab en presencia del cegamiento de la dosis.



					<p>con erenumab 70 mg, y el 64,9%, el 40,8% y el 21,2% tratados con erenumab 140 mg, lograron una reducción de la MMD de $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ y 100% con respecto al valor basal del DBTP, respectivamente. Entre los pacientes tratados con erenumab en DBTP que mostraron una reducción $\geq 50\%$ de la MMD durante los últimos 3 meses de DBTP y completaron el ATP, el 86% mostró respuestas sostenidas en $\geq 50\%$ durante los últimos 3 meses de ATP. La seguridad de erenumab en el ATP fue similar a la del DBTP; las tasas de incidencia de acontecimientos adversos ajustadas a la exposición fueron similares para cualquiera de las dos dosis.</p>	
ARISE	<p>Etiqueta abierta, aleatorizado. La fase de tratamiento doble ciego (DBTP) de 12 semanas de este estudio (6) incluyó a pacientes con migraña episódica (EM) que recibieron placebo o erenumab a 7 mg, 21 mg o 70 mg administrados por vía subcutánea (SC) mensualmente. Los pacientes que entraron en la fase de tratamiento abierto (OLTP) recibieron inicialmente erenumab a 70</p>	383	<p>Los datos de los ensayos clínicos de tres meses controlados con placebo y de un año abiertos publicados anteriormente han proporcionado información sobre la eficacia y la seguridad de erenumab. En este se evalúan los efectos a largo plazo</p>	<p>El análisis intermedio se realizó a partir de una fase de tratamiento abierto de cinco años en curso, después de que todos los pacientes completaran tres años en la fase de tratamiento abierto o abandonarían el estudio. Los pacientes adultos con migraña episódica inscritos en la fase de tratamiento abierto recibieron inicialmente 70 mg de erenumab al mes. Una modificación del protocolo aumentó la dosis a 140 mg mensuales para evaluar la seguridad a largo plazo de la dosis más alta. La seguridad y la tolerabilidad se evaluaron mediante el seguimiento de los acontecimientos adversos, los electrocardiogramas, las evaluaciones de</p>	<p>De los 383 pacientes inscritos en la fase de tratamiento abierto, en el momento del corte de los datos 235 (61,3%) seguían en el estudio; todos recibieron 140 mg durante 1 año. La mediana (Q1, Q3) de la exposición (70 o 140 mg) de todos los pacientes inscritos fue de 3,2 (1,3, 3,4) años. Los acontecimientos adversos más frecuentes (4,0/100 pacientes-año) se notificaron como infección vírica de las vías respiratorias superiores, sinusitis, gripe y dolor de espalda. Las tasas de acontecimientos adversos graves ajustadas a la</p>	<p>En este estudio a largo plazo de un anticuerpo del receptor CGRP, erenumab resultó ser seguro y bien tolerado, con un espectro y una tasa de acontecimientos adversos coherentes con los estudios a corto plazo controlados con placebo.</p>



	mg SC mensualmente			laboratorio y las constantes vitales.	exposición fueron de 4,2/100 pacientes-año. No hubo un aumento de los acontecimientos cardiovasculares a lo largo del tiempo.	
LIBERTY	Etiqueta abierta	240	<p>Informar sobre la eficacia y seguridad de erenumab entre los pacientes con migraña episódica (ME) que no tuvieron éxito con 2 a 4 tratamientos preventivos observados en la semana 64 de la fase de extensión abierta (OLEP) del estudio A Study Evaluating the Effectiveness of AMG 334 Injection in Preventing Migraines in Adults Having Failed Other Therapies (LIBERTY) (ClinicalTrials.gov v NCT03096834).</p>	<p>En el OLEP, que evalúa la administración mensual de 140 mg de erenumab durante 3 años, se inscribieron 240 pacientes que completaron la fase de tratamiento doble ciego (DBTP) de 12 semanas durante la cual recibieron placebo o inyecciones subcutáneas de 140 mg de erenumab cada 4 semanas como monoterapia. Se evaluaron los resultados de eficacia a lo largo de las 52 semanas iniciales de OLEP (desde el inicio de la DBTP hasta las 64 semanas totales) en la población general, en los pacientes que recibieron erenumab en la DBTP y en los pacientes del brazo de placebo de la DBTP que cambiaron a erenumab en la OLEP. Los criterios de valoración incluyeron una reducción de $\geq 50\%$ en los días de migraña mensuales (MMD) desde el punto de partida del DBTP y el cambio en los MMD desde el punto de partida del DBTP, la</p>	<p>En total, la visita de la semana 52 del OLEP fue completada por 204 de 240 (85,0%) pacientes. Entre los pacientes que continuaron con erenumab, la tasa de respuesta del 50% aumentó del 29,9% en las semanas 9 a 12 al 44,3% en las semanas 61 a 64. La tasa de respuesta del 50% en los pacientes que iniciaron erenumab en el OLEP siguió siendo mayor en el OLEP (50,0% en la semana 61-64) que durante el DBTP (14,2% en las semanas 9-12) en comparación con los pacientes del brazo de erenumab continuo. En el OLEP, la tasa de respuesta del 50% para la población general aumentó desde la semana 13 a la 16 hasta la semana 37 a la 40 y luego se mantuvo estable hasta la semana 61 a la 64. Los pacientes tratados con</p>	<p>En pacientes con ME que no tuvieron éxito con 2 a 4 tratamientos preventivos anteriores, el estudio LIBERTY demostró una eficacia sostenida en el tratamiento con erenumab en monoterapia durante 64 semanas en ambos brazos de tratamiento. La seguridad de erenumab fue coherente con la observada en ensayos clínicos anteriores.</p>



				<p>puntuación de la Prueba de Impacto del Dolor de Cabeza y la puntuación del Diario de Impacto de la Función Física de la Migraña (Deterioro Físico y Actividades Cotidianas).</p>	<p>erenumab en el DBTP mostraron efectos sostenidos en todos los resultados de eficacia; los que iniciaron el erenumab en el OLEP demostraron una mejora continua a partir de la semana 13. Se notificaron acontecimientos adversos (EA), considerando ambos grupos de tratamiento, en ≈80,8% (EA graves en 6,7%), 76,3% (5,9%) en el brazo de erenumab continuado, y 85,2% (7,4%) en los que iniciaron erenumab en OLEP. No se notificaron muertes</p>	
--	--	--	--	---	---	--

Fuente: información extraída de cada uno de los estudios.

En Clinical Trials se encontraron de forma adicional 24 estudios que están en proceso de implementación y reclutamiento, lo cual puede ampliar potencialmente el alcance del uso del medicamento Erenumab.

Tabla de Tipos de estudios clínicos en proceso de implementación del Erenumab

Título	Estado	Intervenciones	Ubicaciones
A Study to Evaluate Treatment Satisfaction With Erenumab in Participants With Migraine	reclutando	Drug: Erenumab	USA
A Functional MRI Study on Erenumab Treatment Effects in Episodic Migraine Patients	Activo, no reclutando	Drug: erenumab Drug: placebo	Italia
Erenumab For Treatment of Hemicrania Continua	Aún no recluta	Drug: Erenumab	USA



Effect of Erenumab-aooe on Disability and Work Productivity in Employed Subjects With Episodic Migraine	Activo, no reclutando	Drug: Placebo Drug: Erenumab	USA
Study of Efficacy and Safety of Erenumab in Adult Chronic Migraine Patients	Activo, no reclutando	Biological: Erenumab Other: Placebo	China
Erenumab for Idiosyncratic Facial Pain	reclutando	Drug: Erenumab Prefilled Syringe Other: Placebo	USA
Study of Sustained Benefit of Erenumab in Adult Episodic Migraine Patients	Activo, no reclutando	Drug: Erenumab Drug: Oral Prophylactic	USA
MicroRNA Profile and Erenumab Treatment	reclutando	Genetic: Blood sampling for microRNA testing	Italia
Efficacy of Erenumab in Chronic Cluster Headache	Aún no recluta	Biological: Erenumab Drug: Placebo	Alemania
Efficacy of Erenumab on Functional Impact of Migraine	reclutando	Drug: Erenumab-Aooe 140 MG/ML [Aimovig]	USA
Erenumab - Comprehensive Assessment of Efficacy in (High-Frequency) Episodic Migraine	reclutando	Drug: Erenumab Drug: Placebo	USA
Biomarker and Genetic Predictors of Erenumab Treatment Response	reclutando	Drug: Erenumab	Dinamarca
Hypersensitivity to CGRP as a Predictive Biomarker of Migraine Prevention With Erenumab	reclutando	Drug: Calcitonin Gene-Related Peptide Drug: Erenumab	Dinamarca
Imaging the Migraine Brain Pre- and Post-Erenumab	reclutando	Drug: Erenumab	USA
Registry for Migraine - Structural and Functional MRI Before and After Erenumab Treatment	reclutando	Drug: Erenumab	Dinamarca
Efficacy and Tolerability of Erenumab in Patients With Trigeminal Neuralgia	reclutando	Drug: Erenumab Drug: Placebos	Dinamarca
Efficacy and Tolerability of Erenumab in the Management	reclutando	Drug: AMG 334	Dinamarca



of Persistent Redness and Flushing in Rosacea			
Safety and Efficacy of Erenumab-aooe in Patients With Temporomandibular Disorder	Aún no recluta	Drug: Erenumab-aooe (EREN) 140 mg s.c. administered every four weeks for a total of five treatments Drug: Placebo (EREN-P) s.c. administered every four weeks for a total of five treatments	USA
Neurophysiological, Biomolecular and Psychological Aspects of Erenumab Treatment in Chronic Migraine	reclutando	Drug: Erenumab	Italia
Study of Intravenous Erenumab in Patients With Status Migrainosus	Aún no recluta	Biological: Erenumab	USA
Efficacy and Safety of Erenumab in Pediatric Subjects With Chronic Migraine	reclutando	Drug: Erenumab Dose 1 Drug: Erenumab Dose 2 Drug: Erenumab Dose 3 Other: Placebo	USA
Efficacy and Safety of Erenumab in Pediatric Subjects With Episodic Migraine	reclutando	Drug: Erenumab Dose 1 Drug: Erenumab Dose 2 Drug: Erenumab Dose 3 Other: Placebo	USA
A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Adults With Medication Overuse Headache	reclutando	Drug: Erenumab 70 mg Drug: Erenumab 140mg Drug: Placebo	USA
Assessment of Prolonged Safety and tOLerability of in Migraine Patients in a Long-term Open-label Study	Activo, no reclutando	Biological: Erenumab	Alemania

Fuente: consulta en clinical trials actualizada el 1 de agosto de 2021.

Resultados Clínicos

El resultado clínico sobre el que centramos esta evaluación de tecnología fue la disminución de días con migraña.

Disminución de días con Migraña al mes

La disminución de los días de migraña fue un resultado evaluado y encontrado en los tres estudios evaluados STRIVE, ARISE y LIBERTY



En el estudio ARISE se encontró que los pacientes que recibieron erenumab experimentaron un cambio de -2,9 días en los días de migraña mensuales, en comparación con -1,8 días en el caso del placebo, diferencia de tratamiento media por mínimos cuadrados (IC del 95%) de -1,0 (-1,6, -0,5) ($p < 0,001$). El 39,7% (erenumab) y el 29,5% (placebo) de los pacientes lograron una reducción $\geq 50\%$ de los días de migraña mensuales (OR:1,59 (IC del 95%: 1,12, 2,27) ($p = 0,010$) (Dodick et al, 2010).

En el estudio STRIVE En cuanto a la respuesta al tratamiento en la semana 52, las proporciones de pacientes que lograron una reducción de $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ y 100% de los días de migraña mensuales, con respecto al valor inicial del estudio fueron del 61,0%, 38,5% y 19,8% en el grupo de todos los erenumab 70 mg, y del 64,9%, 40,8% y 21,2% en el grupo de todos los erenumab 140 mg, respectivamente (Goadsby et al.,2020).

En el estudio LIBERTY se mantuvo una reducción media de los días de migraña mensuales desde el punto de partida en la población general, mejoró con el tiempo (de las semanas 13-16 a las semanas 37-40) y luego se estabilizó en las dos últimas visitas de evaluación (semanas 49-52 y 61-64). Se observó una fuerte reducción media de los días de migraña desde la semana 9-12 (-0,24) hasta la 13-16 (-2,5), seguida de una reducción continua de los días de migraña hasta la semana 49-52 (-4,3) en el grupo de pacientes que cambiaron a erenumab desde placebo en el estudio. La reducción de los días de migraña se mantuvo en general en el brazo que continuó con erenumab (Goadsby, 2021).



Calidad de Vida

Los resultados de calidad de vida en los pacientes con migraña suelen considerarse endógenos a los días libres de enfermedad, ya que el deterioro de calidad de vida es marcado cuando se presenta un evento.

Al disminuir los días con eventos de migrañas mensuales, la calidad de vida mejoró de acuerdo con los reportes de los estudios, aun cuando no emplean escalas iguales de medición.

Reacciones Adversas

En el estudio LIBERTY, 194 (80,8%) pacientes tuvieron eventos adversos emergentes del tratamiento, de los cuales 90 (76,3%) son del brazo de erenumab continuo y 104 (85,2%) de erenumab iniciado. La tasa de incidencia de eventos adversos emergentes ajustada a la exposición fue de 242,9 por cada 100 pacientes-año para la población general y de 200,2 y 297,9 por cada 100 pacientes-año para el brazo de erenumab continuo y los que iniciaron erenumab en el estudio, respectivamente. En el estudio doble ciego, 70 (59,3%) pacientes del brazo de erenumab y 68 (55,7%) pacientes del brazo de placebo tuvieron eventos adversos emergentes del tratamiento; las tasas de incidencia de pacientes ajustadas por exposición fueron de 402,6 y 377,9 por 100 pacientes-año para erenumab y placebo, respectivamente. En el estudio en el componente etiqueta abierta, la nasofaringitis, experimentada por 74 (30,8%) pacientes (tasa de incidencia de 41,4 por 100 pacientes-año), fue el evento adverso más comúnmente notificado, seguido de la gripe, experimentada por 31 (12,9%) pacientes (tasa de incidencia de 14,6 por



100 pacientes-año), y el dolor de espalda, experimentado por 18 (7,5%) pacientes (8,2 por 100 pacientes-año), en la población general (Goadsby et al., 2021).

En ARISE los tipos de eventos adversos y la frecuencia de los mismos, fue similar con los del placebo. El perfil de seguridad de erenumab fue similar al del placebo, con eventos adversos notificados por el 48,1% de los pacientes en el grupo de erenumab y el 54,7% en el grupo de placebo, y eventos adversos notificados por el 1,1% y el 1,7%, respectivamente. Cinco pacientes (1,8%) a los que se les administró erenumab y uno a los que se les administró placebo (0,3%) experimentaron un evento adverso que condujo a la interrupción del régimen del estudio. Los eventos adversos más frecuentemente notificados en ambos grupos fueron infección de las vías respiratorias superiores, dolor en el lugar de la inyección y nasofaringitis. Ningún paciente falleció durante la fase de tratamiento doble ciego del estudio. Además, el 4,3% de los pacientes que recibieron erenumab desarrollaron anticuerpos contra el mismo. Uno de estos pacientes dio un resultado positivo transitorio de anticuerpos neutralizantes en la semana 4, pero dio negativo en cada visita posterior. Ningún paciente experimentó cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio de química sérica, hematología, electrocardiograma o signos vitales.

En STRIVE adicionalmente, no se encontraron diferencias significativas en los eventos adversos relacionados con las dosis de 70 ó 140 mg (Goadsby et al., 2020). Los eventos adversos se produjeron en el 51,7% al 59,9% de los pacientes sin fracasos terapéuticos previos, en el 62,1% al 67,7% de los pacientes con 1 o más fracasos terapéuticos y en el 60,3% al 70,4% de los pacientes con 2 o más fracasos terapéuticos. La incidencia de eventos adversos fue similar en todos los grupos de



tratamiento y en todos los subgrupos de pacientes. Entre el 0,0% y el 6,9% de los pacientes de todos los grupos de tratamiento interrumpieron el estudio debido a los eventos adversos.

No hay evidencia de seguridad en mujeres embarazadas.

Conclusiones:

1. El erenumab ha sido estudiado únicamente en pacientes con uso previo de otras medidas de atención sin mejoría de la migraña, por lo tanto la evidencia evaluada está restringida a este subgrupo de pacientes y no es extrapolable a otros.
2. Los pacientes en quienes se probó el erenumab usaron al menos tres tratamientos previos de no menos de 12 meses de duración.
3. Los pacientes con menos respuesta terapéutica fueron excluidos en los estudios LIBERTY, ARISE y STRIVE, por lo tanto es razonable suspender el tratamiento de erenumab una vez se inicia si no hay una disminución significativa de los eventos de migraña al mes (30 a 50% menos eventos) o presenta eventos adversos que afecten la calidad de vida del paciente.
4. La prueba terapéutica del erenumab no debe ser superior a tres meses.
5. Erenumab puede usarse en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de migraña crónica para su profilaxis, tras haber empleado previamente las medidas de manejo no farmacológicas y tres tratamientos preventivos de medicamentos sin éxito y con adherencia completa durante al menos doce meses.



6. El Erenumab no debe usarse en pacientes con problemas de adherencia al uso de medicamentos.
7. Hay muchos otros anticuerpos monoclonales que tienen como blanco el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o su receptor. Eptinezumab, Fremanezumab y Galcanezumab son algunos de los anticuerpos monoclonales que tienen como blanco el péptido CGRP. Erenumab bloquea el receptor.

Citar como

Centro de Evaluación de Evidencias para las Decisiones en Salud (CEEDS).

(2021). Evaluación de Tecnología en Salud: Erenumab para el tratamiento de la migraña crónica.

Referencias

1. Andreou, A. P., Fuccaro, M., & Lambru, G. (2020). The role of erenumab in the treatment of migraine. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 13, 1756286420927119. <https://doi.org/10.1177/1756286420927119>
2. Ashina, M., Goadsby, P. J., Reuter, U., Silberstein, S., Dodick, D., Rippon, G. A., Klatt, J., Xue, F., Chia, V., Zhang, F., Cheng, S., & Mikol, D. D. (2019). Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 39(11), 1455–1464. <https://doi.org/10.1177/0333102419854082>
3. Burch, R. C., Buse, D. C., & Lipton, R. B. (2019). Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurologic clinics*, 37(4), 631–649. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.001>
4. Bussiere, J. L., Davies, R., Dean, C., Xu, C., Kim, K. H., Vargas, H. M., Chellman, G. J., Balasubramanian, G., Rubio-Beltran, E., MaassenVanDenBrink, A., & Monticello, T. M. (2019). Nonclinical safety evaluation of erenumab, a CGRP receptor inhibitor for the prevention of migraine. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*, 106, 224–238. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.05.013>



5. Cheng, S., Jenkins, B., Limberg, N., & Hutton, E. (2020). Erenumab in Chronic Migraine: An Australian Experience. *Headache*, 60(10), 2555–2562. <https://doi.org/10.1111/head.13968>
6. Deng, H., Li, G. G., Nie, H., Feng, Y. Y., Guo, G. Y., Guo, W. L., & Tang, Z. P. (2020). Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. *BMC neurology*, 20(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01633-3>
7. Dodick, D. W., Ashina, M., Brandes, J. L., Kudrow, D., Lanteri-Minet, M., Osipova, V., Palmer, K., Picard, H., Mikol, D. D., & Lenz, R. A. (2018). ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 38(6), 1026–1037. <https://doi.org/10.1177/0333102418759786>
8. Food and Drugs Administration (FDA). (2018). Highlights of prescribing information. Retrieved on 25 June 2021 from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761077s000lbl.pdf
9. Garland, S. G., Smith, S. M., & Gums, J. G. (2019). Erenumab: A First-in-Class Monoclonal Antibody for Migraine Prevention. *The Annals of pharmacotherapy*, 53(9), 933–939. <https://doi.org/10.1177/1060028019835166>
10. Garland, S. G., Smith, S. M., & Gums, J. G. (2019). Erenumab: A First-in-Class Monoclonal Antibody for Migraine Prevention. *The Annals of pharmacotherapy*, 53(9), 933–939. <https://doi.org/10.1177/1060028019835166>
11. Goadsby, P. J., Reuter, U., Hallström, Y., Broessner, G., Bonner, J. H., Zhang, F., Sapiro, S., Picard, H., Mikol, D. D., & Lenz, R. A. (2017). A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *The New England journal of medicine*, 377(22), 2123–2132. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>
12. Goadsby, P. J., Reuter, U., Hallström, Y., Broessner, G., Bonner, J. H., Zhang, F., Wright, I. K., Chou, D. E., Klatt, J., Picard, H., Lenz, R. A., & Mikol, D. D. (2020). One-year sustained efficacy of erenumab in episodic migraine: Results of the STRIVE study. *Neurology*, 95(5), e469–e479. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010019>
13. Goadsby, P. J., Reuter, U., Lanteri-Minet, M., Paiva da Silva Lima, G., Hours-Zesiger, P., Fernandes, C., Wen, S., Tenenbaum, N., Kataria, A., Ferrari, M. D., & Klatt, J. (2021). Long-Term Efficacy and Safety of Erenumab: Results From 64 Weeks of the LIBERTY Study. *Neurology*, 96(22), e2724–e2735. Advance online publication. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012029>
14. Lattanzi, S., Brigo, F., Trinkka, E., Vernieri, F., Corradetti, T., Dobran, M., & Silvestrini, M. (2019). Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Drugs*, 79(4), 417–431. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01069-1>
15. Lipton, R. B., Tepper, S. J., Reuter, U., Silberstein, S., Stewart, W. F., Nilsen, J., Leonardi, D. K., Desai, P., Cheng, S., Mikol, D. D., & Lenz, R.



- (2019). Erenumab in chronic migraine: Patient-reported outcomes in a randomized double-blind study. *Neurology*, 92(19), e2250–e2260. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007452>
16. Minen, M. T., Begasse De Dhaem, O., Kroon Van Diest, A., Powers, S., Schwedt, T. J., Lipton, R., & Silbersweig, D. (2016). Migraine and its psychiatric comorbidities. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 87(7), 741–749. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312233>
 17. National Institute for Clinical Excellence (NICE). (2021). Erenumab for preventing migraine. Technology appraisal guidance Published: 10 March 2021 . Retrieved on 14 June 2021 from www.nice.org.uk/guidance/ta682
 18. Pavlovic, J. M., Paemeleire, K., Göbel, H., Bonner, J., Rapoport, A., Kagan, R., Zhang, F., Picard, H., & Mikol, D. D. (2020). Efficacy and safety of erenumab in women with a history of menstrual migraine. *The journal of headache and pain*, 21(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01167-6>
 19. Reuter, U., Goadsby, P. J., Lanteri-Minet, M., Wen, S., Hours-Zesiger, P., Ferrari, M. D., & Klatt, J. (2018). Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet (London, England)*, 392(10161), 2280–2287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32534-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0)
 20. Sakai, F., Takeshima, T., Tatsuoka, Y., Hirata, K., Lenz, R., Wang, Y., Cheng, S., Hirama, T., & Mikol, D. D. (2019). A Randomized Phase 2 Study of Erenumab for the Prevention of Episodic Migraine in Japanese Adults. *Headache*, 59(10), 1731–1742. <https://doi.org/10.1111/head.13652>
 21. Silva Sieger, Federico a, Díaz-Silva, Gustavo A, Ardila, Mario, & Saavedra-Chacón, María Fernanda. (2012). La migraña: sobreconocido impacto en la población. *Acta Neurológica Colombiana*, 28(3), 143-151. Retrieved June 26, 2021, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482012000300004&lng=en&tlng=es.



Anexos

1. TABLA GRADE DE EVALUACIÓN DE EVIDENCIAS

Evaluación de Certidumbre							Número de pacientes			Efectos Absolutos			Certidumbre
Estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Erenumab 70 mg	Erenumab 140 mg	Placebo	Riesgo con Erenumab 70 mg	Riesgo con Erenumab 140 mg	Riesgo con Placebo	Certeza
										(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	
Disminución de los días de migraña al mes													
1	Estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos en pacientes con migraña episódica.	no serio	no serios	serios	no serios	ninguna	317	319	319	-0.9 (-1.5 a -0.3)	-1.3(-1.9 a -0.7)	0, No hubo cambios	⊕⊕⊕○ MODERADA
2	Etiqueta abierta, aleatorizado, subcutánea (SC) mensualmente.	no serios	moderada	serios	no serios	ninguna	286	0	291	-0.27 a -0.38	-	-0.16 a -0.23	⊕⊕○○ BAJA
3	Etiqueta abierta	no serios	no serios	no serios	serios	ninguno	240			-	-1.5 a -3.8	-0.24	⊕⊕⊕○ MODERADA
CI: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo													

- Goadsby, P. J., Reuter, U., Hallström, Y., Broessner, G., Bonner, J. H., Zhang, F., Wright, I. K., Chou, D. E., Klatt, J., Picard, H., Lenz, R. A., & Mikol, D. D. (2020). One-year sustained efficacy of erenumab in episodic migraine: Results of the STRIVE study. *Neurology*, 95(5), e469–e479. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010019>
- Dodick, D. W., Ashina, M., Brandes, J. L., Kudrow, D., Lanteri-Minet, M., Osipova, V., Palmer, K., Picard, H., Mikol, D. D., & Lenz, R. A. (2018). ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 38(6), 1026–1037. <https://doi.org/10.1177/0333102418759786>
- Goadsby, P. J., Reuter, U., Lanteri-Minet, M., Paiva da Silva Lima, G., Hours-Zesiger, P., Fernandes, C., Wen, S., Tenenbaum, N., Kataria, A., Ferrari, M. D., & Klatt, J. (2021). Long-Term Efficacy and Safety of Erenumab: Results From 64 Weeks of the LIBERTY Study. *Neurology*, 96(22), e2724–e2735. Advance online publication. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012029>

2. PICOTS

¿Cuál es el problema que debe resolver la tecnología propuesta?	Migraña crónica que no responde a otros tratamientos
¿Cuál es la intervención (tecnología) a evaluar?	uso del anticuerpo monoclonal erenumab
¿Cuáles son los comparadores para la tecnología a evaluar? En caso de no existir, escriba Ninguno.	cuidado médico estándar, otras terapias farmacológicas, manejo médico no farmacológico.
¿Cuáles son los Resultados que está evaluando o buscando? En caso de no tenerlos predeterminados, escriba "Sin resultados especificados"	Calidad de Vida, número de días al mes con migraña
¿Hay algún marco temporal en qué se esté trabajando? Si existe indique cuál. Caso contrario escriba "Sin marco temporal preestablecido"	Sin marco temporal preestablecido



<p>¿Cuál es el ambiente al que está dirigida la tecnología? Marque todas las que apliquen.</p>	<p>Ambulatoria</p>
--	--------------------

3. CATWOE

<p>¿Cuál es la tecnología objeto de análisis?</p>	<p>uso de erenumab para la prevención de la migraña</p>
<p>¿Quiénes son los beneficiarios directos de la tecnología?</p>	<p>hombres y mujeres mayores de 18 años</p>
<p>¿Y cómo su uso afecta a los beneficiarios?</p>	<p>disminuye la probabilidad de sufrir eventos de migraña.</p>
<p>¿Quiénes implementarán la tecnología?</p>	<p>médicos neurólogos.</p>
<p>¿Qué es necesario impactar para el éxito de la tecnología?</p>	<p>la curva de aprendizaje, la adquisición de la tecnología, verificar los costos de prestación</p>
<p>¿Cuál es el propósito de la tecnología ?</p>	<p>disminuir el número de episodios mensuales de migraña,</p>
<p>¿Cuál es la visión global de usar o no la tecnología</p>	<p>Mejorar la calidad de vida de los pacientes, aumentar su productividad laboral.</p>
<p>¿Cuáles son los impactos más amplios de usar o no la tecnología?</p>	<p>mejora de calidad de vida, mejor uso de los servicios de urgencias</p>
<p>¿Quién posee la tecnología que está siendo investigada ?</p>	<p>Novartis y Amgen</p>
<p>¿Qué papel jugará en su implementación, evaluación, seguimiento el dueño de la tecnología que está siendo investigada?</p>	<p>seguimiento, estímulo de su uso</p>
<p>¿Cuáles son las demandas y restricciones externas al Sistema en que se desplegará la tecnología ?</p>	<p>en consulta ambulatoria. Los costos del servicio.</p>

4. INCIDENCIA, PREVALENCIA, MORBILIDAD Y MORTALIDAD

<p>¿Cuál es la patología que se resolverá con la tecnología?</p>	<p>Migraña crónica</p>
--	------------------------



¿Cuál es la tecnología que se está evaluando?	Erenumab
¿Cuál es la incidencia del problema de salud a resolverse con la tecnología?	La migraña afecta al 12% de la población mundial, y la migraña crónica del 1 al 2% (Burch, Buse & Lipton 2019), en Colombia la cifra ronda alrededor del 10% (Silva Sieger et al., 2012). La migraña es la segunda condición con más discapacidad en el mundo (Burch, Buse & Lipton 20219).
¿Cuál es la prevalencia del problema de salud a resolverse con la tecnología?	10%
¿Cuál es la mortalidad del problema de salud a resolverse con la tecnología?	No está descrita
¿Cuál es la morbilidad del problema de salud a resolverse con la tecnología?	dolor, fatiga, vómitos, trastornos de la conducta.

5. CALIDAD DE VIDA

¿Cuál es la tecnología en evaluación?	uso de Erenumab para la prevención de la migraña
¿Con qué comparadores se está evaluando la QOL, OS, PFS, WB CG?	QOL, Cuestionario de Calidad de vida específico para migraña (MSQ) y el EQ-5D-5L
¿Cuál es el impacto en la calidad de vida de los pacientes de la tecnología ?	Moderado impacto en la calidad de vida
¿Cuál escala se uso para la evaluación de calidad de vida de los pacientes?	MSQ
¿Cuál es la Supervivencia total aportada por la tecnología a los pacientes?	OS: HR no inferior o no diferencia en la mediana de OS
¿Cuál es la Supervivencia libre de progresión de la enfermedad (SLPE) o supervivencia libre de la enfermedad ?	SLPE/SLE mejora HR >0.8 ó <30% de mejoría en la mediana de OS o mejora de SLE <1.5%



¿En qué medida la tecnología mejora el bienestar del cuidador?	Impacto mínimo en el bienestar del cuidador
--	---

6. POLÍTICO, ECONÓMICO, SOCIAL, AMBIENTAL Y ÉTICO

¿Cuál es el nombre de la tecnología a evaluar?	uso de Erenumab para la prevención de la migraña
¿Es el cambio tecnológico propuesto parecido a algo implementado o existente previamente?	Sí
¿ El gobierno actual tiene una posición contraria desde el punto de vista ideológico a la incorporación de esta tecnología ?	No
¿ El gobierno actual tiene una estrategia de control de precios que puede impedir el acceso de la tecnología?	No
¿El gobierno tiene una iniciativa regulatoria en curso o prevista en el corto plazo (inferior a 2 años) para la tecnología o una categoría más amplia que la incluya?	Tal vez
En caso de haber contestado sí a cualquiera de los interrogantes anteriores, explique el porqué	
¿El contexto macroeconómico actual es favorable a la introducción de una nueva tecnología?	No
Explique en un párrafo su justificación de la respuesta previa (recuerde incluir como las siguientes variables empleo, nivel de precios, tipo de cambio y tasa de interés)	Aumento de los costos de prestación, que implica elevar la prima de aseguramiento, o inclusión en presupuestos máximos.
¿La adopción de las tecnologías implica un cambio en las costumbres o creencias arraigadas ?	No
¿el uso de la tecnología va en contravía de una creencia o costumbre ?	No
¿uso de la tecnología es aceptable por las élites locales?	Sí
¿el uso de la tecnología es aceptable por las grupos no pertenecientes a las élites locales ?	Sí
¿ La tecnología de interés reemplaza a una existente?	Sí
Si la respuesta anterior es positiva, por favor indique a cuál o cuáles reemplaza	tratamientos de primera línea para la migraña.
¿La tecnología en evaluación complementa a otra existente?	Sí
Si la respuesta anterior es positiva, por favor indique a cuál(es) tecnología(s) complementa	Analgésicos



¿Cómo cree que esta tecnología afecta a otras existentes? ?Escriba su concepto .	puede disminuir el uso de otros medicamentos y uso del servicio de urgencias
¿el uso de la tecnología implica un cambio en la legislación?	No
¿ el uso de la tecnología va en contravía de una ley o normativa ?	No
¿Requiere para la implementación de la tecnología un cambio normativo?	No
¿Viola el principio de autonomía de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Viola el principio de beneficencia de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Viola el principio de no maleficencia de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Algún paciente se perjudica por la implementación de la tecnología?	No
¿Algún individuo se perjudica por la implementación de la tecnología?(obligatoriamente se juzgan individuos distintos a los pacientes)	No
¿Viola el principio de justicia de los pacientes la implementación de la tecnología?	No
¿Es reutilizable la tecnología?	No
si la tecnología es reutilizable, ¿Cuántas veces puede hacerse reuso tras desinfección?	cero
Estime, ¿qué materiales componen la tecnología? puede escoger más de una	medicamento
¿Existen en la organización mecanismos para eliminar la tecnología, una vez ha cumplido su vida útil?	No
¿El uso de la tecnología puede inducir la violación del valor Compasión?	No

7. ECUACIÓN DE BÚSQUEDA

("erenumab"[Supplementary Concept] OR "erenumab"[All Fields]) AND ("migrain"[All Fields] OR "migraine disorders"[MeSH Terms] OR ("migraine"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "migraine disorders"[All Fields] OR "migraine"[All Fields] OR "migraines"[All Fields] OR "migraine s"[All Fields] OR "migraineous"[All Fields] OR "migrainers"[All Fields] OR "migrainous"[All Fields]) AND ("prevent"[All Fields] OR "preventability"[All Fields] OR "preventable"[All Fields] OR "preventative"[All Fields] OR "preventatively"[All Fields] OR



"preventatives"[All Fields] OR "prevented"[All Fields] OR "preventing"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prevention"[All Fields] OR "prevention s"[All Fields] OR "preventions"[All Fields] OR "preventive"[All Fields] OR "preventively"[All Fields] OR "preventives"[All Fields] OR "prevents"[All Fields])) AND ((y_5[Filter]) AND (booksdocs[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]))

Marco temporal de Búsqueda empleado: 6 últimos años.

Word	Frequency
erenumab	148
pacientes	79
tecnolog	72
migraine	36
Drug	35
placebo	32
tratamiento	29

