

FT250324Mark

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Emgality 120 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada contiene 120 mg de galcanezumab en 1 ml.

Galcanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante producido en células de ovario de hámster chino.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

La solución es transparente y de incolora a ligeramente amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Emgality está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la migraña.

Posología

La dosis recomendada es de 120 mg de galcanezumab inyectado por vía subcutánea una vez al mes, con una dosis de carga de 240 mg como dosis inicial.

Se debe instruir a los pacientes para que en caso de olvido de una dosis se inyecten la dosis olvidada lo antes posible y después reanuden la dosificación mensual.

El beneficio del tratamiento se debe evaluar en un plazo de 3 meses después de iniciar el tratamiento. Cualquier decisión posterior para continuar el tratamiento se debe tomar de manera individual para cada paciente. A partir de entonces se recomienda evaluar de manera regular la necesidad de continuar con el tratamiento.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

La información disponible en pacientes ≥ 65 años es limitada. No se requiere ajuste de dosis ya que la farmacocinética de galcanezumab no se ve afectada por la edad.

Insuficiencia renal/insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de galcanezumab en niños de 6 a 18 años. No se dispone de datos.

El uso de galcanezumab en niños menores de 6 años para la prevención de la migraña no es relevante.

Forma de administración

Vía subcutánea.

Un paciente se puede autoinyectar galcanezumab siguiendo las Instrucciones de Uso. Galcanezumab es para uso como inyección por vía subcutánea en el abdomen, el muslo, la parte posterior del brazo o en la región glútea. Si el profesional sanitario lo considera apropiado, los pacientes se pueden autoinyectar galcanezumab tras una formación adecuada. Las instrucciones completas de administración se pueden consultar en el prospecto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Riesgo cardiovascular

Los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves se excluyeron de los ensayos clínicos (ver sección 5.1). No hay datos de seguridad disponibles en estos pacientes.

Hipersensibilidad grave

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia, angioedema y urticaria (ver sección 4.8). Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad graves en el plazo de 1 día tras la administración de galcanezumab, sin embargo, se han notificado casos con aparición tardía (desde más de 1 día hasta 4 semanas después de la administración). En algunos casos, las reacciones de hipersensibilidad tuvieron una duración prolongada. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de galcanezumab e iniciar el tratamiento apropiado (ver sección 4.3). Se debe informar a los pacientes sobre la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad de aparición tardía e indicarles que contacten con su médico.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 120 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. No se esperan interacciones farmacocinéticas con otros fármacos en función de las características de galcanezumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de galcanezumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se sabe que la inmunoglobulina humana (IgG) atraviesa la barrera placentaria. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de galcanezumab durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si galcanezumab se excreta en la leche materna. Se sabe que la IgG humana se excreta en la leche materna durante los primeros días después del parto, y que disminuye a concentraciones bajas poco después; por consiguiente, no se puede descartar un riesgo para los lactantes durante este corto periodo de tiempo. Posteriormente, se podría considerar el uso de galcanezumab durante la lactancia solo si fuera clínicamente necesario.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de galcanezumab sobre la fertilidad humana. Los estudios de fertilidad en animales no muestran efectos perjudiciales sobre la fertilidad en machos y hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de galcanezumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir vértigo tras la administración de galcanezumab (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Más de 2500 pacientes fueron expuestos a galcanezumab en los ensayos de profilaxis de migraña que respaldaron el registro inicial de galcanezumab. En los ensayos fase 3 controlados con placebo, más de 1400 pacientes fueron expuestos a galcanezumab durante la fase doble ciego del tratamiento. 279 pacientes fueron expuestos durante 12 meses.

Las reacciones adversas notificadas para 120 mg y 240 mg en los ensayos clínicos en migraña fueron dolor en la zona de inyección (10,1 %/11,6 %), reacciones en la zona de inyección (9,9 %/14,5 %), vértigo (0,7 %/1,2 %), estreñimiento (1,0 %/1,5 %), prurito (0,7 %/1,2 %) y urticaria (0,3 %/0,1 %). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve o moderada. Menos del 2,5 % de los pacientes en estos ensayos los abandonaron debido a reacciones adversas.

Tabla de reacciones adversas

Tabla 1. Listado de reacciones adversas en ensayos clínicos e informes poscomercialización

Frecuencia estimada: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico				Anafilaxis Angioedema
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Erupción	Urticaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en la zona de inyección Reacciones en la zona de inyección ^a			

^a Los términos notificados de forma más frecuente ($\geq 1\%$) fueron: reacción en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, cardenales en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones o dolor en la zona de inyección

La mayoría de las reacciones relacionadas con la zona de inyección fueron de leves a moderadas, y menos del 0,5 % de los pacientes expuestos a galcanezumab durante los ensayos fase 3 abandonaron el tratamiento debido a una reacción en la zona de inyección. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección se notificaron en el plazo de 1 día y se resolvieron en una media de 5 días. En el 86 % de los pacientes que notificaron dolor en la zona de inyección, la reacción se produjo en 1 hora tras la inyección y se resolvió en una media de 1 día. Un uno por ciento de los pacientes expuestos a galcanezumab durante los ensayos fase 3 experimentó dolor intenso en la zona de inyección.

Urticaria

Si bien la urticaria es poco frecuente, se han notificado casos de urticaria intensa en los ensayos clínicos con galcanezumab.

Inmunogenicidad

La incidencia de formación de anticuerpos antifármaco durante la fase de tratamiento doble ciego en los ensayos clínicos, fue del 4,8% en los pacientes que recibieron galcanezumab una vez al mes (todos menos uno de ellos, tenían actividad neutralizante *in vitro*). A los 12 meses de tratamiento, hasta el 12,5% de los pacientes tratados con galcanezumab desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales presentaron títulos bajos y dieron positivo en actividad neutralizante *in vitro*. Sin embargo, la presencia de anticuerpos antifármaco no afectó a la farmacocinética, eficacia o seguridad de galcanezumab.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Se han administrado dosis de hasta 600 mg a humanos por vía subcutánea sin que haya habido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda monitorizar al paciente por si aparecen signos o síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: analgésicos, antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), código ATC: N02CD02

Mecanismo de acción

Galcanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que se une al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, por sus siglas en inglés), previniendo por tanto su actividad biológica. Concentraciones elevadas de CGRP en sangre se han asociado con ataques de migraña.

Galcanezumab se une al CGRP con una alta afinidad ($K_D = 31$ pM) y una alta especificidad ($> 10\ 000$ veces vs péptidos relacionados como adrenomedulina, amilina, calcitonina e intermedina).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de galcanezumab se ha estudiado en 3 ensayos fase 3, aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego en pacientes adultos (N = 2886). Los 2 ensayos en migraña episódica (EVOLVE-1 y EVOLVE-2) reclutaron pacientes que cumplieran con los criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD, por sus siglas en inglés) para migraña con o sin aura con 4-14 días de migraña al mes. El ensayo en migraña crónica (REGAIN) incluyó pacientes que cumplieran con los criterios ICHD para migraña crónica con ≥ 15 días de cefalea al mes, de los cuales al menos 8 presentaban características de cefalea tipo migraña. Se excluyó de los ensayos clínicos de galcanezumab a pacientes con acontecimientos cardiovasculares agudos recientes (incluido infarto de miocardio, angina inestable, revascularización coronaria, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda) y/o aquellos que se consideró que tenían riesgo cardiovascular grave. También se excluyó a los pacientes > 65 años de edad.

Los pacientes recibieron placebo, galcanezumab 120 mg/mes (con una dosis inicial de carga de 240 mg en el primer mes) o galcanezumab 240 mg/mes y se les permitió utilizar medicación para el tratamiento sintomático de la migraña. En los 3 ensayos, los pacientes fueron en su mayoría de sexo femenino ($> 83\%$), con una edad media de 41 años y unos antecedentes de migraña promedio de 20 a 21 años. De manera aproximada, un tercio de los pacientes de los ensayos tuvo al menos 1 fallo previo a un tratamiento preventivo de migraña por razones de eficacia, y de manera aproximada el 16% de los pacientes de los ensayos tuvieron al menos 2 fallos previos a un tratamiento preventivo de migraña por razones de eficacia.

En los 3 ensayos, el cambio medio global desde el estado basal en el número de días con migraña al mes (*Migraine Headache Days*, MHDs, por sus siglas en inglés) fue el principal criterio de eficacia terapéutica. La tasa de respuesta es el porcentaje medio de pacientes que alcanzan un umbral definido en la reducción del número de MHDs mensuales ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$ y 100%) durante el periodo de

tratamiento doble ciego. El impacto de la migraña sobre la funcionalidad se evaluó utilizando el dominio de restricción de actividades “*Role Function-Restrictive domain*” del cuestionario de Calidad de Vida Específico para la Migraña, versión 2.1 (*Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*, MSQ, por sus siglas en inglés), y el cuestionario de Evaluación de la Discapacidad por Migraña (*Migraine Disability Assessment*, MIDAS, por sus siglas en inglés). El cuestionario MSQ mide el impacto de la migraña sobre el trabajo o actividades diarias, relaciones con familiares y amigos, tiempo de ocio, productividad, concentración, energía y cansancio. Las puntuaciones pueden variar entre 0 y 100, indicando las puntuaciones más altas una menor discapacidad, es decir, que los pacientes tienen menos limitaciones para realizar sus actividades cotidianas. En el caso del cuestionario MIDAS, las puntuaciones más altas indican más discapacidad. Las puntuaciones basales del cuestionario MIDAS mostraron una grave discapacidad asociada con la migraña en los ensayos EVOLVE-1 y EVOLVE-2 (media de 33,1) y una población con una discapacidad muy grave (media de 67,2) en el ensayo REGAIN.

Migraña episódica

Los ensayos EVOLVE-1 y EVOLVE-2 tuvieron un periodo de tratamiento doble ciego de 6 meses, controlado con placebo. La tasa de pacientes que recibieron galcanezumab y que completaron la fase de tratamiento doble ciego osciló entre el 82,8% y el 87,7%.

Ambos grupos de tratamiento, con galcanezumab 120 mg y 240 mg, demostraron mejoras desde el estado basal estadísticamente significativas y clínicamente relevantes comparado con placebo en el cambio medio del número de MHDs (ver Tabla 2). Los pacientes tratados con galcanezumab tuvieron tasas mayores de respuesta y reducciones mayores en el número de MHDs mensuales en los que se tomó tratamiento sintomático comparado con los pacientes tratados con placebo. Los pacientes tratados con galcanezumab tuvieron una mejora mayor en la funcionalidad (medida a través de la puntuación de restricción de actividades del cuestionario MSQ) comparado con los pacientes tratados con placebo, desde el mes 1. Un mayor número de pacientes tratados con galcanezumab alcanzó niveles clínicamente significativos de mejora en la funcionalidad (tasa de respondedor basada en el dominio de restricción de actividades del cuestionario MSQ) comparado con aquellos tratados con placebo. Galcanezumab se asoció con una reducción estadísticamente significativa de la discapacidad frente a placebo.

Los pacientes tratados con galcanezumab 120 mg o 240 mg tuvieron descensos medios de forma significativamente mayores desde el estado basal, comparado con los pacientes tratados con placebo, en el número de MHDs al mes en el mes 1 y en todos los meses posteriores hasta el mes 6 (ver Figura 1). Además, en el mes 1, los pacientes tratados con galcanezumab (dosis de carga de 240 mg) mostraron un número semanal de MHDs significativamente menor comparado con los pacientes tratados con placebo, en la semana 1 y cada semana posterior.

Figura 1 Reducción de los días con migraña al mes a lo largo del tiempo en los ensayos EVOLVE-1 y EVOLVE-2

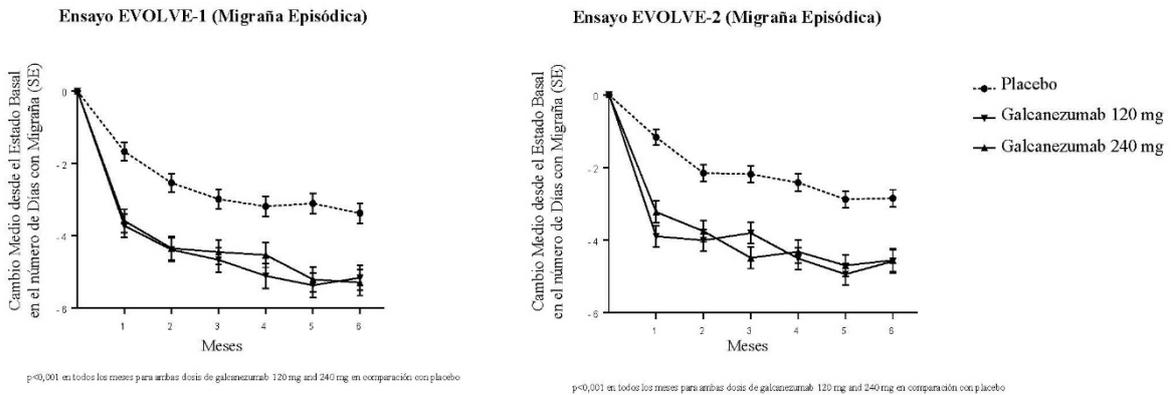


Tabla 2. Resultados de eficacia y resultados comunicados por los pacientes

	EVOLVE-1 – Migraña Episódica			EVOLVE-2 – Migraña Episódica		
	Emgality		Placebo	Emgality		Placebo
	120 mg	240 mg		120 mg	240 mg	
	N = 210	N = 208	N = 425	N = 226	N = 220	N = 450
Resultados de Eficacia^a						
MHD						
Estado Basal	9,21	9,14	9,08	9,07	9,06	9,19
Cambio Medio	-4,73	-4,57	-2,81	-4,29	-4,18	-2,28
Diferencia entre tratamientos	-1,92	-1,76		-2,02	-1,90	
IC ₉₅ %	(-2,48; -1,37)	(-2,31; -1,20)		(-2,55; -1,48)	(-2,44; -1,36)	
Valor de P	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Respondedores con reducción ≥ 50 % MHD						
Porcentaje, %	62,3	60,9	38,6	59,3	56,5	36,0
Valor de P	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Respondedores con reducción ≥ 75 % MHD						
Porcentaje, %	38,8	38,5	19,3	33,5	34,3	17,8
Valor de P	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Respondedores con reducción 100 % MHD						
Porcentaje, %	15,6	14,6	6,2	11,5	13,8	5,7
Valor de P	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
MHD con Utilización de Tratamiento Sintomático						
Estado Basal	7,42	7,34	7,38	7,47	7,47	7,62
Cambio medio	-3,96	-3,76	-2,15	-3,67	-3,63	-1,85
Diferencia entre tratamientos	-1,81	-1,61		-1,82	-1,78	
IC ₉₅ %	(-2,28; -1,33)	(-2,09; -1,14)		(-2,29; -1,36)	(-2,25; -1,31)	
Valor de P	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Resultados Comunicados por los Pacientes						
Dominio de Restricción de Actividades del cuestionario MSQ^b						
N	189	184	377	213	210	396
Estado Basal	51,39	48,76	52,92	52,47	51,71	51,35
Cambio Medio	32,43	32,09	24,69	28,47	27,04	19,65
Diferencia entre tratamientos	7,74	7,40		8,82	7,39	
IC ₉₅ %	(5,20; 10,28)	(4,83; 9,97)		(6,33; 11,31)	(4,88; 9,90)	
Valor de P	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
Tasa de Responder basada en el Dominio de Restricción de Actividades del MSQ^c						
N	189	184	377	213	210	396
Porcentaje, %	63,5	69,6	47,2	58,2	60,0	43,4
Valor de P	< 0,001 ^f	< 0,001 ^f		< 0,001 ^f	< 0,001 ^f	
Puntuación Total MIDAS^e						
N	177	170	345	202	194	374
Estado Basal	32,93	36,09	31,84	30,87	32,75	34,25
Cambio Medio	-21,16	-20,06	-14,87	-21,17	-20,24	-12,02

Diferencia entre tratamientos	-6,29	-5,19	-9,15	-8,22
IC _{95%}	(-9,45; -3,13)	(-8,39; -1,98)	(-12,61; -5,69)	(-11,71; -4,72)
Valor de P	< 0,001 ^f	0,002 ^f	< 0,001 ^f	< 0,001 ^f

N = número de pacientes; IC_{95%} = intervalo de confianza del 95%

^aLos resultados de eficacia se evaluaron a lo largo de los Meses 1-6.

^bEvaluado durante los Meses 4-6.

^cDefinidos como aquellos con una mejoría promedio ≥ 25 puntos en los Meses 4 a 6 para Migraña Episódica.

^dEstadísticamente significativos tras el ajuste por comparaciones múltiples.

^eEvaluado en el Mes 6.

^fNo ajustados por comparaciones múltiples.

En los datos combinados de los ensayos EVOLVE-1 y EVOLVE-2, en pacientes que fallaron a uno o más tratamientos preventivos por razones de eficacia, la diferencia entre tratamientos en la reducción de la media de los MHDs mensuales observada entre galcanezumab 120 mg y placebo fue -2,69 días ($p < 0,001$) y entre galcanezumab 240 mg y placebo, -2,78 días ($p < 0,001$). En pacientes que fallaron a dos o más tratamientos preventivos, la diferencia entre tratamientos fue -2,64 días ($p < 0,001$) entre 120 mg y placebo, y -3,04 días ($p < 0,001$) entre 240 mg y placebo.

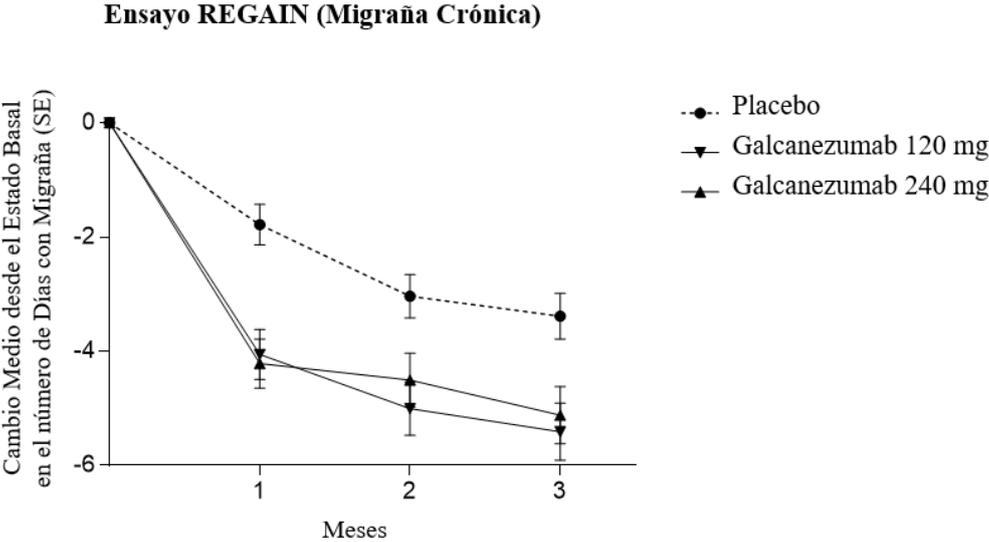
Migraña crónica

El ensayo REGAIN tuvo un periodo de tratamiento doble ciego de 3 meses, controlado con placebo seguido de un periodo de extensión abierto de 9 meses. Aproximadamente, el 15% de los pacientes continuaron con tratamiento simultáneo para prevención de la migraña con topiramato o propranolol, tal y como se permitía en el protocolo. La tasa de pacientes que recibieron galcanezumab y que completaron la fase de tratamiento doble ciego fue del 95,3%.

Ambos grupos de tratamiento, con galcanezumab 120 mg y 240 mg, demostraron mejoras desde el estado basal estadísticamente significativas y clínicamente relevantes comparado con placebo en el cambio medio del número de MHDs (ver Tabla 3). Los pacientes tratados con galcanezumab tuvieron tasas mayores de respuesta y reducciones mayores en el número de MHDs mensuales en los que se tomó tratamiento sintomático en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los pacientes tratados con galcanezumab tuvieron una mejora mayor en la funcionalidad (medida a través de la puntuación de restricción de actividades del cuestionario MSQ) comparado con los pacientes tratados con placebo, desde el mes 1. Un mayor número de pacientes tratados con galcanezumab alcanzó niveles clínicamente significativos de mejora en la funcionalidad (tasa de respondedor basada en el dominio de restricción de actividades del cuestionario MSQ) comparado con aquellos tratados con placebo. La dosis de 120 mg se asoció con una reducción estadísticamente significativa de la discapacidad frente a placebo.

Los pacientes tratados con galcanezumab 120 mg o 240 mg tuvieron descensos medios significativamente mayores desde el estado basal, comparado con los pacientes tratados con placebo, en el número de MHDs al mes en el primer mes y en todos los meses posteriores hasta el mes 3 (ver Figura 2). Además, en el mes 1, los pacientes tratados con galcanezumab (dosis de carga de 240 mg) mostraron un número semanal de MHDs significativamente menor comparado con los pacientes tratados con placebo, en la semana 1 y cada semana posterior.

Figura 2 Reducción de los días con migraña al mes a lo largo del tiempo en el ensayo REGAIN



p<0,001 en todos los meses para ambas dosis de galcanezumab 120 mg y 240 mg en comparación con placebo excepto p=0,002 en el mes 2 para galcanezumab 240 mg en comparación con placebo

Tabla 3. Resultados de eficacia y resultados comunicados por los pacientes

	REGAIN –Migraña Crónica		
	Emgality		Placebo N=538
	120mg N=273	240mg N=274	
Resultados de Eficacia^a			
MHD			
Estado Basal	19,36	19,17	19,55
Cambio Medio	-4,83	-4,62	-2,74
Diferencia entre Tratamientos	-2,09	-1,88	
IC _{95%}	(-2,92; -1,26)	(-2,71; -1,05)	
Valor de P	<0,001 ^c	<0,001 ^c	
Respondedores con reducción ≥ 50 % MHD			
Porcentaje, %	27,6	27,5	15,4
Valor de P	<0,001 ^c	<0,001 ^c	
Respondedores con reducción ≥ 75 % MHD			
Porcentaje, %	7,0	8,8	4,5
Valor de P	0,031 ^d	<0,001 ^c	
Respondedores con reducción 100 % MHD			
Porcentaje, %	0,7	1,3	0,5
Valor de P	>0,05 ^d	>0,05 ^d	
MHD con uso de tratamiento sintomático			
Estado Basal	15,12	14,49	15,51
Cambio Medio	-4,74	-4,25	-2,23
Diferencia entre Tratamientos	-2,51	-2,01	
IC _{95%}	(-3,27; -1,76)	(-2,77; -1,26)	
Valor de P	<0,001 ^d	<0,001 ^c	
Resultados Comunicados por los Pacientes^b			
Dominio de Restricción de Actividades del cuestionario MSQ			
N	252	253	494
Estado Basal	39,29	38,93	38,37
Cambio Medio	21,81	23,05	16,76
Diferencia entre Tratamientos	5,06	6,29	
IC _{95%}	(2,12; 7,99)	(3,03; 9,55)	
Valor de P	<0,001 ^d	<0,001 ^c	
Tasa de Respondedor basada en el Dominio de Restricción de Actividades del MSQ			
N	252	253	494
Porcentaje, %	64,3	64,8	54,1
Valor de P	0,003 ^e	0,002 ^e	
Puntuación Total MIDAS			
N	254	258	504
Estado Basal	62,46	69,17	68,66
Cambio Medio	-20,27	-17,02	-11,53
Diferencia entre Tratamientos	-8,74	-5,49	
IC _{95%}	(-16,39; -1,08)	(-13,10; 2,12)	
Valor de P	0,025 ^e	>0,05 ^e	

N = número de pacientes; IC_{95%} = intervalo de confianza del 95%

^aLos resultados de eficacia se evaluaron a lo largo de los Meses 1-3.

^bLos resultados comunicados por los pacientes se evaluaron en el Mes 3. La tasa de respondedores basada en el dominio de restricción de actividades del MSQ se definió como aquellos con una mejoría $\geq 17,14$ puntos en el Mes 3 para Migraña Crónica

^cEstadísticamente significativos tras el ajuste por comparaciones múltiples.

^dNo estadísticamente significativos tras el ajuste por comparaciones múltiples.

^eNo ajustados por comparaciones múltiples.

En pacientes que fallaron a uno o más tratamientos preventivos por razones de eficacia, la diferencia entre tratamientos en la reducción de la media de los MHDs mensuales observada entre galcanezumab 120 mg y placebo fue -3,54 días ($p < 0,001$) y entre galcanezumab 240 mg y placebo -1,37 días ($p < 0,05$). En pacientes que fallaron a dos o más tratamientos preventivos, la diferencia entre tratamientos fue -4,48 días ($p < 0,001$) entre 120 mg y placebo, y -1,86 días ($p < 0,01$) entre 240 mg y placebo.

El sesenta y cuatro por ciento de los pacientes al inicio del estudio tenían un uso excesivo de medicación para la cefalea aguda. La diferencia entre tratamientos en la reducción de MHDs en estos pacientes observada entre galcanezumab 120 mg y placebo, y entre galcanezumab 240 mg y placebo fue -2,53 días ($p < 0,001$) y -2,26 días ($p < 0,001$), respectivamente.

Eficacia a largo plazo

La eficacia se mantuvo durante 1 año en un estudio abierto, en el que los pacientes tanto con migraña episódica como crónica (con un estado basal promedio de 10,6 MHDs mensuales) recibieron galcanezumab 120 mg/mes (con una dosis inicial de carga de 240 mg en el primer mes) o galcanezumab 240 mg/mes. El 77,8% de los pacientes completaron el periodo de tratamiento. La reducción media global desde el estado basal en el número de MHDs mensuales, calculada durante el periodo de tratamiento fue 5,6 días para el grupo con la dosis de 120 mg y de 6,5 días para el grupo con la dosis de 240 mg. Más del 72% de los pacientes que completaron el estudio notificaron una reducción del 50% en MHDs en el mes 12. En los datos combinados de los ensayos EVOLVE-1 y EVOLVE-2, más del 19% de los pacientes tratados con galcanezumab mantuvieron una respuesta $\geq 50\%$ del Mes 1 al Mes 6 *versus* el 8% de los pacientes tratados con placebo ($p < 0,001$).

Ensayo fase 3 en una población con fallo previo a 2 - 4 tipos de medicamentos preventivos para la migraña

El ensayo CONQUER, realizado en pacientes con migraña episódica y crónica que experimentaron fallo previo a 2 – 4 tipos de medicamentos preventivos en los últimos 10 años, avala los principales hallazgos de los estudios previos de eficacia en migraña, esto es, el tratamiento con galcanezumab condujo a una reducción media en el número de días con migraña al mes (4,1 días en comparación con 1,0 días en el grupo placebo; $p < 0,0001$). La reducción media en el número de días con migraña al mes también se observó en las subpoblaciones de pacientes con migraña episódica (2,9 días para galcanezumab comparado con 0,3 días para el placebo; $p < 0,0001$) y con migraña crónica (5,9 días para galcanezumab comparado con 2,2 días para el placebo; $p < 0,0001$).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Emgality en uno o más grupos de la población pediátrica en la profilaxis de la migraña (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

A partir de un análisis farmacocinético (PK) poblacional, la concentración plasmática máxima (C_{max}) de galcanezumab tras una dosis de carga de 240 mg, fue de 30 $\mu\text{g/ml}$, aproximadamente (coeficiente de variación (CV) del 27%) y el tiempo hasta alcanzar la C_{max} fue de 5 días tras la administración de la dosis.

Dosis mensuales de 120 mg o 240 mg alcanzaron una C_{max} del estado estacionario ($C_{max,ss}$) de manera aproximada 28 $\mu\text{g/ml}$ (CV 35%) o 54 $\mu\text{g/ml}$ (CV 31%), respectivamente. La $C_{max,ss}$ de galcanezumab a dosis mensuales de 120 mg se alcanza después de la dosis de carga de 240 mg.

La localización de la zona de inyección (abdomen, muslo, glúteos y brazo) no influyó significativamente en la absorción de galcanezumab.

Distribución

En un análisis de PK poblacional, el volumen aparente de distribución de galcanezumab fue de 7,3 l.

Biotransformación

Al ser un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4, se espera que galcanezumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que sucede con la IgG endógena.

Eliminación

A partir de un análisis PK poblacional, el aclaramiento aparente de galcanezumab fue de manera aproximada 0,008 l/hora y la semivida de galcanezumab fue 27 días.

Linealidad/No linealidad

La exposición a galcanezumab aumenta de forma proporcional con la dosis.

A partir de un análisis PK poblacional que incluyó dosis que oscilaron entre 5 -300 mg, la tasa de absorción, el aclaramiento aparente y el volumen aparente de distribución fueron independientes de la dosis.

Edad, sexo, peso, raza, etnia

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad (18 a 65 años), sexo, peso, raza o etnia ya que estos factores no tuvieron efecto clínicamente significativo sobre el aclaramiento aparente o el volumen de distribución aparente de galcanezumab.

Insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos de farmacología clínica para evaluar los efectos de la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática sobre la PK de galcanezumab. La eliminación renal del anticuerpo monoclonal IgG es baja. Asimismo, los anticuerpos monoclonales IgG se eliminan principalmente a través del catabolismo intracelular y no se espera que la insuficiencia hepática influya sobre el aclaramiento de galcanezumab. A partir de un análisis PK poblacional, la concentración de bilirrubina o el aclaramiento de creatinina por Cockcroft-Gault (rango: 24 a 308 ml/min) no influyeron de manera significativa sobre el aclaramiento aparente de galcanezumab.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en ratas y monos cynomolgus, y de acuerdo a las

evaluaciones farmacológicas de seguridad realizadas en monos cynomolgus a exposiciones de 10 a 80 veces mayores, aproximadamente, que las exposiciones clínicas en pacientes que recibieron 240 mg.

No se han llevado a cabo estudios no clínicos para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico de galcanezumab. No hay evidencia que sugiera que el tratamiento crónico con galcanezumab aumente el riesgo de carcinogénesis según datos de estudios farmacológicos y de toxicología crónica con galcanezumab, así como a una evaluación de la bibliografía sobre CGRP.

En ratas que recibieron galcanezumab (exposiciones de forma aproximada 4 a 20 veces la exposición humana de 240 mg), no se observaron efectos sobre variables de fertilidad tales como el ciclo estral, análisis de espermatozoides, o el rendimiento de apareamiento y reproductivo. En un estudio de fertilidad en machos, a exposiciones hasta 4 veces superiores a la exposición humana de 240 mg, el peso del testículo derecho se redujo significativamente.

En el Día 20 gestacional, en el estudio de toxicidad para el desarrollo embriofetal en ratas, a una exposición de forma aproximada 20 veces la exposición humana de 240 mg, se produjo un aumento en el número de fetos y camadas con costillas acortadas y una disminución del número medio de vértebras caudales osificadas. Estos hallazgos se produjeron sin toxicidad materna y se consideraron relacionados con galcanezumab, pero no adversos.

En el Día 29 gestacional, en un estudio de toxicidad para el desarrollo embriofetal en conejos se encontró una anomalía en el cráneo en un feto macho de madre tratada con galcanezumab a una exposición de forma aproximada 33 veces la exposición humana de 240 mg.

En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes, en el que se administró galcanezumab dos veces a la semana desde el Día 21 posnatal hasta el 90, a exposiciones de manera aproximada 50 veces la exposición humana de 240 mg, los efectos sistémicos se limitaron a disminuciones reversibles, mínimas y no adversas en el contenido mineral óseo total y en la densidad mineral ósea.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
L-histidina, hidrocloreto monohidrato
Polisorbato 80
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Emgality se puede conservar sin refrigerar hasta un máximo de 7 días cuando se conserva a temperaturas que no superen los 30 °C. Si se exceden estas condiciones, la pluma precargada se debe desechar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa de vidrio tipo I transparente. La jeringa está insertada en una pluma desechable, de dosis única. Envases de 1, 2 o 3 plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso

Las instrucciones para usar la pluma, incluidas en el prospecto, se deben seguir de forma cuidadosa. La pluma precargada es para administrarla en su totalidad.

La pluma precargada se debe inspeccionar visualmente antes de la administración. Emgality no se debe utilizar si la solución está turbia, descolorida o contiene partículas, o si alguna parte del dispositivo parece dañada.

No agitar.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1330/001 Emgality 120 mg solución inyectable, 1 pluma precargada

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14/noviembre/2018

Fecha de la última renovación: 01/septiembre/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

25/marzo/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es>).

Presentaciones, Precio Notificado y Condiciones de prescripción y financiación

Emgality 120 mg solución inyectable en pluma precargada, 1 pluma precargada (C.N: 724142.3):
PVL Notificado: 450,00 €; PVP Notificado: 500,91 €; PVP IVA Notificado: 520,95 €

Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario.

Para más información consultar BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos.