

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-166/V1/18092023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de rimegepant (Vydura®) en tratamiento agudo de la migraña y profilaxis de la migraña episódica

Fecha de publicación: 18 de septiembre de 2023

Introducción

La migraña es una cefalea primaria caracterizada por episodios de dolor de 4 a 72 horas de duración, que se acompaña de hipersensibilidad a estímulos ambientales y síntomas gastrointestinales y autonómicos. La cefalea suele ser de intensidad moderada a grave, unilateral y pulsátil¹.

El diagnóstico de la migraña es clínico. Se manifiesta en forma de crisis o ataques, y entre éstos, el paciente se encuentra asintomático. Las crisis de migraña se componen habitualmente de tres fases principales y bien diferenciadas: pródromos, aura, y cefalea y síntomas asociados. Los pródromos preceden al resto de los síntomas de migraña entre pocas horas y un máximo de 2 días. Se producen en un tercio de los pacientes con migraña, y pueden ser de tipo inhibitorio, como lentitud mental o astenia, o excitatorio, como irritabilidad, sensación de euforia, bostezos o avidez por determinados alimentos².

Hasta un tercio de los pacientes experimentan sintomatología transitoria focal inmediatamente antes o junto con el dolor, es la fase de «aura», que incluye fenómenos positivos, como fropsias, imágenes coloreadas o parestesias. Muchos pacientes presentan únicamente la fase de cefalea, que se agrava por la luz (fotofobia), los ruidos (sonofobia) y el ejercicio físico y se acompaña de síntomas digestivos, como náuseas, diarrea o vómitos².

La frecuencia de los episodios es variable, pudiendo oscilar entre uno al año y varios por semana. En función de la frecuencia de las crisis, se clasifican en migraña episódica (ME) (si el paciente presenta cefalea menos de 15 días al mes) y migraña crónica (MC) (si el paciente presenta cefalea 15 o más días al mes durante más de tres meses, de los que al menos 8 días sean de tipo migrañoso)^{1,2}.

La razón de la susceptibilidad a presentar episodios de migraña no es bien conocida, aunque parece existir un fuerte componente hereditario, probablemente implicando numerosos genes, lo que hace que las manifestaciones sean muy variables^{3,4}.

Las fluctuaciones en los niveles de hormonas sexuales, especialmente de estrógenos, parecen estar implicadas en la génesis de la migraña en algunas pacientes, si bien la fisiopatología de la migraña es muy compleja. Se han caracterizado varios biomarcadores de migraña, entre ellos, el glutamato, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, o calcitonin gene-related peptide, por sus siglas en inglés (CGRP), el péptido intestinal vasoactivo, la amilina, el TNF- α y la IL-6^{5,6,7,8}.

La migraña es un trastorno frecuente, cuya prevalencia varía ampliamente según las fuentes consultadas (entre un 12,6% y un 19,5% de la población española^{9,10}), siendo característico el inicio de las crisis en las dos primeras décadas de la vida y disminuyendo a partir de los 50 años¹⁰. Su prevalencia es mayor en mujeres (entre dos y tres veces más frecuente que en hombres)^{9,10,11}.

Con respecto al impacto que tiene tanto a nivel personal como en términos socioeconómicos, de acuerdo al Estudio de la Carga Global de las Enfermedades 2019, la migraña es la séptima enfermedad más prevalente, ocupa el segundo lugar en términos de años de vida vividos con discapacidad y es la decimocuarta según años de vida ajustados por discapacidad, suponiendo una especial carga para las mujeres entre 15 y 34 años (es la primera enfermedad en términos de años de vida vividos con discapacidad en este grupo), y la primera en años de vida ajustados por discapacidad en mujeres entre 25 y 29 años^{10,11}. Así, la migraña afecta principalmente a pacientes en edad laboral. Por tanto, a pesar de ser una enfermedad con síntomas transitorios, representa un importante problema de salud por su alta prevalencia y por la limitación que supone para la realización de las actividades habituales durante las crisis tanto en pérdida de días de trabajo y asistencia a la escuela, como en la reducción de la productividad en las funciones laborales y pérdida de tiempo en actividades no laborales^{11,12,13}.

El abordaje terapéutico se fundamenta en el tratamiento sintomático de las crisis de migraña y en la prevención de las mismas. Los objetivos principales del tratamiento sintomático son la recuperación rápida y consistente de síntomas como el dolor sin que se produzcan recurrencias, así como del estado funcional del paciente, la minimización de la necesidad de dosis repetidas o de medicación de rescate, y conseguir un autocuidado óptimo evitando el uso de recursos sanitarios, todo ello con los mínimos eventos adversos posibles¹⁴.

El tratamiento sintomático se puede dividir en inespecífico (analgésicos y AINE), específico (agonistas de los receptores 5-HT_{1B/D}, también llamados triptanes, y ergóticos, estos últimos menos utilizados) y coadyuvante (antieméticos y procinéticos). Se debe individualizar para cada paciente y para cada crisis, ya que no todos los pacientes requieren el mismo tratamiento para todos los episodios (15). En pacientes con crisis leves-moderadas, se puede tratar inicialmente con un AINE por vía oral, preferiblemente combinado con antieméticos y/o procinéticos. Si las crisis son moderadas-graves, son de

elección los triptanes, teniendo cada uno de ellos un perfil farmacocinético que lo hace más adecuado para un tipo concreto de crisis migrañosa. Si el paciente no responde a la administración por vía oral o nasal, es posible utilizar sumatriptán por vía subcutánea. Sin embargo, los triptanes están contraindicados en pacientes con enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular o hipertensión no controlada. Por otra parte, debido a su menor eficacia y su perfil de eventos adversos, sólo en casos muy concretos de pacientes con crisis moderadas-graves se puede mantener el tratamiento con ergóticos^{14,15}.

Los objetivos principales del tratamiento preventivo son reducir la frecuencia de las crisis, el número de días con cefalea y su gravedad, mejorar la respuesta al tratamiento agudo y evitar un aumento en su uso, mejorando así la calidad de vida y reduciendo el impacto de la migraña en la funcionalidad del paciente y la aparición de discapacidad asociada¹⁴.

El tratamiento preventivo está indicado en los pacientes que sufren tres o más crisis de migraña al mes o, en caso de menor frecuencia, en situaciones de especial duración o intensidad, escasa respuesta o intolerancia al tratamiento sintomático, en pacientes que presentan auras prolongadas o con sintomatología basilar o los que tienen una crisis epiléptica en el seno de un ataque de migraña. Asimismo, cuando existe riesgo de abuso de fármacos, en aquellos pacientes que se ven obligados a consumir medicación sintomática dos o más días a la semana, por el riesgo de evolución a MC. La indicación de iniciar un tratamiento preventivo se debería individualizar, teniendo en cuenta las preferencias del paciente y la presencia de situaciones comórbidas, y no sólo las características de la migraña¹⁵.

El tratamiento preventivo es similar para ME y MC, aunque hay fármacos para los que sólo existe evidencia en una de las indicaciones, como toxina botulínica tipo A, que sólo tiene indicación en MC¹⁵⁻¹⁸. La profilaxis se considera eficaz si a los tres meses se ha alcanzado una reducción de al menos el 50% de las crisis de migraña mensuales¹⁹.

Se recomienda, como norma general, el uso de un solo fármaco (aunque en casos complejos o refractarios puede ser necesaria la politerapia)¹⁵. Han demostrado eficacia como profilaxis ciertos betabloqueantes (metoprolol o propranolol), antiepilépticos (topiramato, ácido valproico), calcioantagonistas (flunarizina), antidepresivos (amitriptilina y venlafaxina) o antihipertensivos (candesartán, lisinopril). La selección de los tratamientos, en cualquier caso, se debe realizar en función de las características del paciente¹⁵.

Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico disponible para la profilaxis varios fármacos dirigidos frente a la diana CGRP: por una parte, cuatro anticuerpos monoclonales de administración parenteral (erenumab, galcanezumab, fremanezumab y eptinezumab), que han demostrado eficacia y seguridad frente a placebo en cuanto a la profilaxis de la ME y MC¹⁵, y por otra, rimegepant, que es el primer antagonista de CGRP

oral autorizado en la UE para el tratamiento agudo y el tratamiento preventivo de la ME. También han recibido autorización de comercialización lasmiditán, que es el primer agonista de los receptores de la 5-hidroxitriptamina-1F (5-HT1F) autorizado en la UE para el tratamiento agudo de la migraña, y atogepant, otro antagonista de CGRP oral^{20,21} (ver Tablas 1 y 2 en el anexo).

Rimegepant (Vydura®)^{22,23}

Rimegepant (Vydura®) ha sido autorizado para:

- El tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos.
- El tratamiento preventivo de la ME en adultos que presentan al menos 4 crisis de migraña al mes.

Rimegepant se comercializa en forma de liofilizado para administración oral de 75 mg. Puede tomarse con o sin alimentos.

La dosis recomendada para el tratamiento agudo de la migraña es de 75 mg de rimegepant, según sea necesario, una vez al día. Para profilaxis de la migraña, la dosis recomendada es de 75 mg de rimegepant cada dos días. La dosis máxima diaria es de 75 mg de rimegepant.

No se recomienda rimegepant en pacientes con insuficiencia hepática grave ni con enfermedad renal terminal (ClCr <15 ml/min). No se dispone de información sobre su uso en el embarazo.

Farmacología^{22,23}

Rimegepant se une de manera selectiva y con alta afinidad al receptor humano del CGRP y antagoniza su función. Se desconoce la relación entre la actividad farmacodinámica y el mecanismo por el que rimegepant ejerce sus efectos clínicos. Rimegepant alcanza la concentración máxima en 1,5 horas tras la administración oral. Tras una dosis supratérmica de 300 mg, la biodisponibilidad oral de rimegepant fue de aproximadamente el 64%.

Rimegepant se metaboliza principalmente por el CYP3A4 (por lo que no se recomienda la administración concomitante de rimegepant con inductores o inhibidores potentes de este citocromo) y, en menor medida, por el CYP2C9. Se debe evitar tomar otra dosis de rimegepant en un plazo de 48 horas cuando se administre concomitantemente con inhibidores moderados del CYP3A4.

In vitro, rimegepant es un sustrato de los transportadores de eflujo P-gp y BCRP. Los inhibidores de dichos transportadores pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rimegepant. Se debe evitar administrar otra dosis de rimegepant en las siguientes 48 horas cuando se administre de forma concomitante con inhibidores potentes de la P-gp.

La semivida de eliminación de rimegepant es de aproximadamente 11 horas en sujetos sanos.

Eficacia²²

El desarrollo clínico de rimegepant incluyó 4 ensayos pivotaes: tres ensayos clínicos fase III en los que se estudió rimegepant en el tratamiento agudo de la migraña (estudios BHV3000-301, BHV3000-302 y BHV3000-303), y un ensayo clínico fase II/III (estudio BHV3000-305) en profilaxis de migraña.

Los estudios de soporte incluyen un estudio abierto de seguridad a largo plazo de fase II/III (BHV3000-201) en profilaxis de migraña, en el que los sujetos podían recibir dosis de rimegepant 75 mg durante un máximo de 52 semanas. Se dispone de datos exploratorios de eficacia de este estudio.

Tratamiento agudo: estudios 301/302/303

Los tres estudios pivotaes de tratamiento agudo tienen diseños y criterios de inclusión y exclusión similares. Se trata de tres ensayos fase III, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos y ambulatorios, en los que se evaluó la eficacia y seguridad de una dosis única de rimegepant 75 mg en forma de comprimidos bucodispersables (estudio 303) o de comprimidos (estudios 301 y 302) comparado con placebo en el tratamiento de la migraña de intensidad moderada o grave.

La duración total de los estudios fue de 11 semanas como máximo e incluyó un periodo de cribado de 3 a 28 días, una fase de tratamiento agudo que podía durar hasta 45 días, durante la cual el sujeto podía tratar una crisis de migraña que alcanzara una intensidad de dolor moderada o grave, y una visita de fin de tratamiento en los 7 días siguientes a la administración de la medicación del estudio.

Los principales criterios de inclusión fueron: historial de migrañas con o sin aura, consistente con un diagnóstico según la ICHD, 3ª edición versión beta y que cumpliera lo siguiente:

- Ataques de migraña presentes durante más de un año con la edad de inicio antes de los 50 años de edad.

- Duración media de las crisis de migraña, si no se tratan, de entre 4 y 72 horas.
- ≤ 8 crisis de intensidad moderada o severa al mes en los últimos 3 meses.
- ≥ 2 crisis de migraña de intensidad moderada o severa en cada uno de los 3 meses anteriores a la visita de cribado y durante el mismo.
- < 15 días con cefalea (migrañosa o no migrañosa) al mes en cada uno de los 3 meses anteriores a la visita de cribado y durante el mismo.

Podían ser incluidos en el ensayo aquellos pacientes con contraindicaciones para el uso de triptanes, siempre que cumplieran todos los demás criterios de inclusión.

Los criterios de exclusión incluyeron, entre otros, antecedentes de migraña basilar o migraña hemipléjica, enfermedad CV no controlada, inestable o recientemente diagnosticada (p.ej. cardiopatía isquémica, vasoespasmo arterial coronario e isquemia cerebral), pacientes con infarto de miocardio (IM), síndrome coronario agudo (SCA), intervención coronaria percutánea, cirugía cardíaca, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (AIT) durante los 6 meses anteriores al cribado, pacientes con intervalo QT prolongado o diversos bloqueos de rama, hipertensión o diabetes no controlada, trastornos psiquiátricos y neurológicos que puedan interferir con las evaluaciones del estudio, o AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa) o bilirrubina sérica por encima del límite superior de normalidad, y pacientes con cefalea por abuso de medicamentos.

Los pacientes tratados con medicación profiláctica para la migraña podían seguir con la misma siempre que la dosis fuera estable durante al menos 3 meses antes de la entrada en el estudio.

Se prohibió el uso de ciertos medicamentos durante todo el ensayo, como p. ej. ergóticos ≥ 10 días/mes, analgésicos no opioides (AINE, gabapentina, etc.) ≥ 15 días/mes para indicaciones diferentes de migraña, opioides (desde al menos 2 días antes de la aleatorización), o paracetamol (desde al menos 2 días antes de la aleatorización, si bien se permitió el uso de dosis menores a 1000 mg como rescate).

Se prohibió el uso de medicación de rescate hasta la evaluación de la variable principal tras 2 horas después de la administración de rimegepant o placebo. A partir de ese momento, se permitió que los sujetos tomaran analgésicos o antieméticos inespecíficos como rescate, si no se había logrado alivio del dolor o este reaparecía. El tiempo de evaluación de la eficacia abarca hasta 48 horas después de la dosis para registrar el alivio sostenido del dolor de 2 a 48 horas después de la dosis. A partir de entonces, se permitió que el sujeto se administrara también triptanes como rescate. Una vez tomada la medicación de rescate, cualquier evaluación posterior de la eficacia se clasificó como fracaso.

El objetivo primario de los ensayos fue evaluar la eficacia de rimegepant 75 mg en comparación con placebo en el tratamiento agudo de la migraña mediante las variables coprincipales de ausencia de dolor y ausencia del síntoma más molesto (SMM) asociado a la migraña, medidas ambas a las 2 horas después de la administración de la dosis.

Las variables secundarias incluyeron, entre otros, el alivio del dolor a las 2 horas, el alivio sostenido del dolor de 2 a 24 horas, el alivio sostenido del dolor de 2 a 48 horas y la ausencia de fotofobia, fonofobia o náuseas.

Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 a los grupos de tratamiento con rimegepant o con placebo. La aleatorización se estratificó según el uso o no de medicamentos profilácticos para la migraña. La gran mayoría de los sujetos en ambos brazos (alrededor del 99%) completaron el estudio.

En general, las características de los pacientes incluidos en los tres ensayos eran similares y estaban bien equilibrados entre los brazos de todos los estudios. La edad media osciló entre 38,9 y 41,5 años. La mayoría eran mujeres (84,9% a 89,2%) y de raza blanca (73,4% a 82,1%). Alrededor del 1% de los sujetos tenían un riesgo CV que contraindicaba el uso de triptanes (de 0,4% a 1,2%). Casi la mitad de los sujetos (41,4% a 52,7%) tenían un IMC ≥ 30 kg/m². Aproximadamente un tercio de los pacientes presentaron síntomas de aura. Alrededor del 14-17% de todos los sujetos utilizaron medicación profiláctica para la migraña. En el momento del cribado, alrededor de un tercio de los sujetos utilizaba triptanes para el tratamiento de los ataques agudos. La mediana del número de ataques de migraña de intensidad de dolor moderada o grave por mes fue de 4,0 para todos los grupos de tratamiento. El SMM más frecuente fue la fotofobia (55,1% al 58,9%). La mediana de inicio de la migraña fue aproximadamente a los 19 años y la duración media de la historia de migraña de unos 20 años.

Los ensayos incluyeron un total de 1771 sujetos tratados con rimegepant de 75 mg en dosis única y 1782 con placebo. De ellos, 1749 sujetos con rimegepant y 1758 con placebo formaron parte de la población modificada evaluable en cuanto a la eficacia (mITT).

Rimegepant demostró eficacia estadísticamente significativa frente a placebo en las variables coprincipales de ausencia de dolor y ausencia del SMM a las 2 horas después de la dosis en los 3 estudios de ataque único. Para la variable ausencia de dolor a las 2 horas de la administración, la reducción absoluta del riesgo (RAR) (IC 95%) fue de 4,9% (0,5%; 9,3%), 7,6% (3,3%; 11,9%) y 10,4% (6,5%; 14,3%) en los ensayos 301, 302 y 303, respectivamente, siendo todos los resultados estadísticamente significativos.

Para la variable ausencia del SMM a las 2 horas de la administración, la RAR (IC 95%) fue de 8,9% (3,4%; 14,5%), 12,4% (6,9%; 17,9%) y 8,3% (3,4%; 13,2%) en los ensayos 301, 302 y 303, respectivamente, siendo todos los resultados estadísticamente significativos.

En cuanto a las variables secundarias, rimegepant demostró eficacia estadísticamente significativa frente a placebo en cuanto al alivio del dolor a las dos horas de la administración (RAR (IC95%) de 10,3% (4,4%; 16,2%), 15,3% (9,4%; 21,2%) y 16,1% (10,8%; 21,3%) en los ensayos 301, 302 y 303, respectivamente.

Para la variable ausencia sostenida del dolor de 2 a 48 horas tras la administración, la RAR (IC 95%) fue de 4,4% (0,9%; 7,9%), 3,9% (0,7%; 7,1%) y 8,0% (4,9%; 11,1%) en los ensayos 301, 302 y 303, respectivamente, siendo todos los resultados estadísticamente significativos (ver tabla 3 en el anexo).

Tratamiento profiláctico: estudio 305

El ensayo BHV3000-305 fue un estudio multicéntrico fase II/III que evaluó la eficacia y seguridad de rimegepant 75 mg en la profilaxis de migraña. El estudio constó de 4 fases: una fase de cribado de 28 días, una fase de tratamiento doble ciego de 12 semanas, una fase de extensión abierta (OLE) de 52 semanas y una fase de seguridad de seguimiento de 8 semanas. En la fase de tratamiento, los sujetos tomaron un comprimido de rimegepant 75 mg o placebo a días alternos. Si sufrían una crisis de migraña durante esta fase del estudio, podían tratar la migraña con su medicación habitual y se les indicaba que siguieran tomando la medicación del estudio en su horario habitual.

Los criterios de inclusión para la población diana corresponden a sujetos con al menos un año de historia de migraña con o sin aura, incluyendo lo siguiente

- Duración media de los ataques de migraña, si no se tratan, de entre 4 y 72 horas.
- Entre 4 y 18 crisis de migraña de intensidad moderada o grave por mes en 3 meses anteriores a la visita de cribado.
- ≥ 6 días de migraña al mes (DMM) durante la fase de cribado.
- ≤ 18 días de cefalea durante la fase de cribado.

Los sujetos con contraindicaciones para el uso de triptanes podían ser incluidos siempre que cumplieran con todos los demás criterios de inclusión.

Los sujetos podían seguir tomando un medicamento profiláctico de la migraña, excluyendo los antagonistas del CGRP (ya fueran biológicos o de molécula pequeña) durante la fase de tratamiento, si la dosis se había mantenido estable durante al menos 3 meses antes de la fase de cribado. No se permitió el uso de más de un medicamento profiláctico.

Durante el periodo de tratamiento doble ciego, los pacientes no podían tomar rimegepant como rescate en caso de que se produjera una crisis de migraña. Los sujetos

podían tomar su medicación de rescate habitual para los ataques agudos, incluidos los triptanes. Sin embargo, durante la fase de extensión abierta posterior, los triptanes estuvieron prohibidos. En cambio, se permitió que los sujetos tomaran una dosis de rimegepant para un ataque agudo (además de la dosis regular a días alternos) en los días para los que no estaba programada la toma de rimegepant, respetando la dosis máxima diaria de 75 mg de rimegepant.

Durante el ensayo 305 se prohibió el uso de: triptanes (durante la fase OLE), antagonistas del CGRP distintos de rimegepant, inhibidores o inductores del CYP2C9, antipsicóticos atípicos o ácido valproico, lamotrigina y analgésicos (p. ej. AINE o paracetamol) ≥ 15 días al mes.

El objetivo primario del estudio 305 fue comparar la eficacia de rimegepant 75 mg con la de placebo como tratamiento preventivo de la migraña mediante la variable principal reducción del número medio de DMM respecto a la fase de cribado en las últimas 4 semanas de la fase de tratamiento (semanas 9 a 12) respecto de placebo.

Se evaluaron seis variables secundarias de eficacia:

- Porcentaje de sujetos que consiguen una reducción $\geq 50\%$ en el número de DMM de características moderadas o graves en semanas 9-12 respecto a la fase de cribado.
- Cambio en la media de DMM en las semanas 1 a 12 respecto a la fase de cribado.
- Número medio de días al mes en que se precisó medicación de rescate (semanas 9-12) respecto a la fase de cribado.
- Cambio en la media de DMM en las semanas 1 a 4 respecto a la fase de cribado.
- Cambio en la puntuación del Cuestionario de Calidad de Vida Específico para la Migraña en la semana 12
- Cambio en la puntuación total de la escala MIDAS (que mide discapacidad por migraña), en la semana 12

Los sujetos fueron aleatorizados 1:1 a rimegepant o placebo. La aleatorización se estratificó según el uso o no de medicamentos profilácticos para la migraña.

La evaluación de la eficacia se basó en la población modificada de sujetos por intención de tratar (mITT): sujetos con ≥ 14 días (no necesariamente consecutivos) de datos de eficacia registrados, tanto en la fase observacional como al menos en un intervalo de 4 semanas de la fase de tratamiento doble ciego.

En total, 747 sujetos fueron aleatorizados, y 741 sujetos fueron tratados, de los cuales 370 recibieron rimegepant, y 371, placebo. La mayoría (84,5%) completaron la fase de trata-

miento. Las razones más comunes por las que los 115 sujetos no completaron la fase de tratamiento fueron la retirada por decisión del sujeto (11 sujetos con rimegepant y 22 sujetos con placebo), la pérdida durante el seguimiento (19 sujetos con rimegepant y 12 sujetos con placebo) y el fracaso de elegibilidad debido a los valores de laboratorio de referencia. (8 sujetos con rimegepant y 13 sujetos con placebo). De los 741 pacientes tratados, 15 (2,0%) habían sido tratados previamente en uno de los estudios de tratamiento agudo con rimegepant (estudios 301,302 o 303).

En general, las características de los pacientes estaban bien equilibradas entre ambos brazos del estudio.

La edad media estaba en torno a 40 años, la mayoría de los sujetos eran mujeres (83,0%) y de raza blanca (81,2%). Presentaban una historia de enfermedad de unos 20 años con inicio en torno a los 18 años. La mediana del número de DMM de características moderadas a graves era de 8,0 y la mediana de la duración de los ataques de migraña si no se trataban era de 24,0 horas. El SMM más común fue la fotofobia (57,1%). De los sujetos evaluables, el 22,7% informó de antecedentes de MC.

Rimegepant 75 mg administrado a días alternos demostró superioridad frente a placebo en la variable principal de reducción de DMM entre las semanas 9 a 12. La diferencia entre rimegepant y placebo fue de -0,8 DMM (IC 95%: -1,5; -0,2, $p = 0,0099$). Se realizó un análisis de sensibilidad, imputando los datos ausentes, en el que se obtuvo una diferencia neta de -0,7 DMM ($p=0,0400$). En términos de reducción porcentual, el número de DMM se redujo en un -50,3% en los sujetos con rimegepant, mientras que los sujetos con placebo lograron reducir el número medio de DMM en un -41,7%. Por tanto, la diferencia neta global de -0,7 DM al mes entre rimegepant y placebo corresponde a una reducción de menos del 10% sobre los DMM iniciales (ver tabla 4 en el anexo).

En cuanto a las variables secundarias, el 49,1% de los sujetos con rimegepant lograron una reducción $\geq 50\%$ en el número medio de DMM de características moderadas o graves en el último mes de la fase de tratamiento, en comparación con el 41,5% de los sujetos con placebo, obteniéndose una diferencia absoluta del 7,6% (IC 95%: 0,2%; 14,9%), que fue estadísticamente significativa ($p = 0,0438$).

Rimegepant también mostró superioridad estadísticamente significativa sobre el placebo en la reducción de los DMM durante toda la fase de tratamiento (12 semanas): -0,8 DMM (IC 95%: -1,34; -0,31); $p = 0,0017$).

Se estratificó a los pacientes según el uso o no de medicación profiláctica concomitante. En el subgrupo de sujetos que recibían medicación profiláctica concomitante para la migraña distinta de la del estudio (21,6% del brazo de rimegepant), a lo largo de las semanas 9-12, los sujetos con medicación preventiva redujeron el número medio de DMM

en -3,5 días en el brazo de rimegepant en comparación con una reducción de -3,4 días en el brazo de placebo ($p=0,8993$).

Se realizaron varios análisis de subgrupos no preespecificados. Factores como la edad, el sexo, el IMC, el número de DMM iniciales y los antecedentes de MC no influyeron en el resultado de la variable principal.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Las variables utilizadas en los ensayos pivotaes para ambas indicaciones en general se consideran adecuadas. En los estudios 301 y 302, y debido a que la ausencia de náuseas como SMM se escogió en tercer lugar en el análisis jerárquico de las variables secundarias y su resultado no fue estadísticamente significativo, no se pudo afirmar un efecto estadísticamente significativo en otras variables secundarias situadas posteriormente en dicho análisis, incluyendo algunas especialmente relevantes desde el punto de beneficio clínico e incluidas entre las aconsejadas por la EMA, como la ausencia sostenida de dolor de 2 a 24 h, y de 2 a 48 h tras la dosis. En cuanto al diseño de los estudios para la indicación de tratamiento agudo de migraña, los ensayos pivotaes deben abordar tanto la eficacia en ataques únicos de migraña como la consistencia de la respuesta terapéutica. Por lo tanto, se recomienda que los estudios de grupos paralelos en los que se trata una sola crisis se complementen con otros en los que se traten varias crisis (ensayos de consistencia), en los que, por ejemplo, una de cada cinco crisis se trate con placebo y el resto con el fármaco de estudio. El tratamiento de las recaídas también debería investigarse mediante ensayos doble ciego.

El comparador utilizado en los ensayos pivotaes de rimegepant, al igual que en el caso de sus competidores, es placebo, cuando podría haberse comparado frente a alguna de las alternativas disponibles. Para los ensayos de profilaxis de migraña, se pueden utilizar los estudios frente a placebo, pero se recomiendan los estudios de tres brazos con comparador activo y placebo, o alternativamente, la posibilidad de un diseño de superioridad frente a un comparador bien establecido²⁴.

Se excluyeron de los ensayos a los pacientes con ciertas patologías CV, por lo que no se conoce la eficacia y seguridad de rimegepant en estos pacientes. En los estudios de tratamiento agudo se excluyeron los pacientes con cefalea por abuso de medicamentos, y en el estudio de profilaxis no está clara la proporción incluida de estos pacientes.

La edad media de los participantes en el estudio era de unos 40 años. El subgrupo de sujetos de más de 65 años era pequeño, alrededor del 2-3% en los estudios de dosis única y el 5,8% en el ensayo 305 de profilaxis. Por tanto, los datos en sujetos mayores de 65 años son escasos y los resultados podrían no ser trasladables a este grupo de edad. Podría plantearse la utilización de rimegepant como fármaco único para la profilaxis y el

tratamiento de la migraña. Sin embargo, la falta de datos controlados que demuestren la eficacia y seguridad del uso combinado agudo y profiláctico es una limitación importante a este respecto. No se demostró, durante el desarrollo clínico del fármaco, la eficacia de rimegepant para las crisis de migraña aguda en sujetos que recibieran regularmente rimegepant como tratamiento preventivo mediante un ensayo controlado con placebo: durante la fase abierta del estudio 305, los pacientes podían administrarse rimegepant de rescate sólo en los días que no estaba programada la administración de rimegepant como profilaxis. Restringir la administración de rimegepant como tratamiento agudo sólo a los días en que no esté programada su administración como tratamiento profiláctico probablemente no sea operativo en la práctica clínica real, ya que no puede ser una opción válida dejar sin tratamiento las crisis agudas disponiendo de alternativas que han demostrado eficacia en esta indicación.

Evaluaciones por otros organismos

National Institute for Health and Care Excellence (NICE): recomienda rimegepant como una opción para la profilaxis de la ME en adultos con ≥ 4 y < 15 crisis de migraña al mes, sólo si al menos 3 tratamientos preventivos no han funcionado. Se suspenderá el tratamiento con rimegepant si la frecuencia de las crisis de migraña no se ha reducido al menos un 50% tras 12 semanas de tratamiento. En el momento de redacción de este informe, no se dispone del informe definitivo sobre la indicación en tratamiento agudo de la migraña²⁵.

Seguridad²²

La base de datos de seguridad comprende un total de 4628 sujetos que recibieron al menos una dosis de rimegepant a lo largo del programa de desarrollo clínico. Estos incluyen un total de 527 sujetos que recibieron rimegepant (a días alternos, o a días alternos y cuando se precisara) durante al menos 6 meses, y 311 sujetos que recibieron rimegepant durante al menos 1 año. La fase OLE del estudio 305 seguía en curso en el momento de obtención de la base de datos de seguridad.

Los eventos adversos (EA) más frecuentes fueron náuseas (1,5-2,8% en los diferentes estudios), seguidas de diarrea (1,9-1,6%) y estreñimiento (1,6-1,1%). Los EA relacionados con el fármaco del estudio a largo plazo 201 son principalmente mareos (1,5%), náuseas (1,3%), estreñimiento (1,1%), somnolencia (1,1%) y diarrea (0,4%).

En los estudios de rimegepant para el tratamiento agudo de la migraña, se notificó un único EA grave durante el tratamiento en el grupo de rimegepant (0,1%): dolor de espalda. Durante la fase de tratamiento del estudio de profilaxis 305, se notificaron EA graves en 3 (0,8%) sujetos del grupo de rimegepant y en 4 (1,1%) de placebo. En el estudio a largo plazo

201 se notificaron EA graves en el 2,6% de los sujetos. No se observó ningún patrón de EA graves que sugiriera problemas de seguridad específicos para rimegepant.

No se produjeron muertes en ninguno de los estudios de tratamiento agudo de la migraña. Hubo 2 muertes en la fase OLE del estudio 305, pero se consideraron no relacionadas con el fármaco de estudio.

En todos los estudios de dosis única, se registró una baja frecuencia de elevaciones de las pruebas de función hepática. La frecuencia de elevaciones fue similar entre el grupo de rimegepant y el de placebo. En el estudio de seguridad abierto a largo plazo 201, se notificaron los siguientes porcentajes de elevación de las pruebas de función hepática por encima del límite superior normal (LSN): ALT: 9,0%; AST: 6,8%; bilirrubina total (TBL): 1,7%; y fosfatasa alcalina (ALP): 3,6%. No se notificaron elevaciones de ALT o AST $> 3 \times$ LSN junto con TBL $> 2 \times$ LSN en los sujetos tratados con rimegepant. Dado el bajo número de EA relacionados con el hígado, se puede concluir que no hay evidencia de un incremento del riesgo de hepatotoxicidad con el uso agudo o preventivo de rimegepant. Sin embargo, se observaron elevaciones relevantes, por encima del LSN, de ALT o AST, TBL y ALP en casos aislados tanto en estudios pivotaes como en estudios PK/PD de rimegepant en voluntarios sanos.

Un 3,0% de los sujetos sufrieron EA que condujeron a la discontinuación de rimegepant en las fases doble ciego u OLE de rimegepant del estudio 305. En el estudio 201 a largo plazo, se notificaron EA durante el tratamiento que condujeron a la discontinuación de rimegepant en el 2,7% de los sujetos. Los principales EA que dieron lugar a la discontinuación de rimegepant fueron mareo (0,3%), aumento de ALT y AST (0,2%), ansiedad, artralgia, aumento de creatina-fosfocinasa en sangre, estreñimiento, depresión, sofoco, ideación suicida y vértigo (0,1%).

Los sujetos con antecedentes de síndrome de Raynaud no fueron excluidos de los ensayos clínicos con rimegepant. Al ser un antagonista del CGRP, existe la posibilidad teórica de que la inhibición de la vasodilatación mediada por el CGRP pueda afectar negativamente a los síntomas de Raynaud existentes o precipitarlos, asociados a la vasoconstricción. Sin embargo, en el escaso número de sujetos con antecedentes de Raynaud no se observó empeoramiento o precipitación de los síntomas. Un sujeto (0,1 %) en el estudio de seguridad abierto a largo plazo 201 notificó un EA durante el tratamiento del fenómeno de Raynaud (término textual: empeoramiento del fenómeno de Raynaud), de intensidad moderada, el día del estudio 246. El fenómeno de Raynaud no se informó en el historial médico del sujeto. Un sujeto (0,3%) en el grupo de rimegepant y 2 sujetos (0,5%) en el grupo de placebo del estudio 305 tenían antecedentes médicos de fenómeno de Raynaud. No se notificaron casos de fenómeno de Raynaud en el tratamiento de estos sujetos en las fases doble ciego o abierta del estudio 305.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) ha propuesto realizar un estudio de seguridad postautorización para caracterizar mejor el riesgo en pacientes con enfermedades CV. También faltan datos sobre el uso de rimegepant en embarazadas.

Valoración del beneficio clínico²²

Rimegepant ha demostrado de forma estadísticamente significativa superioridad frente a placebo en cuanto a ausencia de dolor y del SMM a las 2 horas de la dosis en los ensayos 301/302/303 de tratamiento agudo, y en la reducción de los DMM en el ensayo 305 de prevención de migraña. Sin embargo, la magnitud del efecto logrado en ambos escenarios de tratamiento se puede considerar modesta: se deberían tratar de 10 a 20 pacientes para que uno consiguiera ausencia de dolor a las 2 horas de la administración de rimegepant, y de 8 a 12 para que uno consiguiera ausencia del SMM; y el tratamiento profiláctico con rimegepant sólo consigue una reducción de 0,8 DMM (o de -0,7 DMM en el análisis de sensibilidad) respecto a placebo en las semanas 9 a 12 de tratamiento, correspondiendo a una reducción de menos del 10% respecto del número de DMM experimentadas al inicio. En cuanto a la reducción del 50% de DMM, variable que se considera clínicamente relevante en los estudios de profilaxis de migraña¹⁴, y que en este estudio es una variable secundaria, se obtuvo significación estadística (diferencia en las semanas 9-12 frente a placebo: 7,6%, $p=0,0438$), si bien el resultado estuvo cerca del valor α preespecificado.

En el ensayo de profilaxis 305, en el subgrupo de sujetos que recibían medicación profiláctica concomitante para la migraña, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes del brazo de rimegepant y del placebo en cuanto a reducción de DMM en las semanas 9-12 (-3,5 DMM vs. -3,4 DMM, $p=0,8993$). Por tanto, el beneficio del uso de rimegepant en la prevención de la migraña en sujetos que ya reciben otra medicación profiláctica no está claro.

El perfil de seguridad de rimegepant se caracteriza principalmente por EA a nivel gastrointestinal, y se han notificado muy escasos EA graves o que causaran la discontinuación del fármaco, si bien se ha de mencionar que se excluyeron de los ensayos los pacientes con ciertas enfermedades CV y, por tanto, en ellos se desconoce la seguridad de rimegepant. Este perfil relativamente favorable podría suponer una ventaja de rimegepant frente a otras alternativas en profilaxis y tratamiento de la migraña.

Discusión

Tratamiento agudo de la migraña

Rimegepant ha demostrado eficacia reduciendo el porcentaje de pacientes con dolor y con el SMM a las 2h de la administración de forma estadísticamente significativa, con un perfil de EA caracterizado principalmente por síntomas gastrointestinales.

La evidencia disponible tiene varias limitaciones que se deben considerar, destacando que se excluyeron de los ensayos 301/302/303 a aquellos pacientes con ciertas patologías CV y que se evaluó la administración de una dosis única.

A pesar de ser estadísticamente significativos, los resultados de los ensayos 301/302/303 suponen un beneficio clínico modesto: habría que tratar entre 10 y 20 pacientes, en función del estudio que consideremos, para conseguir la ausencia del dolor a las 2 h en uno de ellos, y entre 8 y 12 pacientes para que uno no sufriera el SMM a las 2 h de la administración.

Por tanto, la significación estadística obtenida no se ve reflejada en un gran beneficio clínico para los pacientes.

Los triptanes son, actualmente, el estándar de tratamiento en crisis de migraña moderadas-graves¹⁵. Sin embargo, no son eficaces para todos los pacientes: en un metanálisis se halló que el porcentaje de pacientes que experimentan ausencia del dolor a las 2 horas después de la dosis de sumatriptán fue del 29%²⁶. La eficacia y la tolerabilidad varían, tanto entre los siete triptanes aprobados hasta el momento en la UE, como de un paciente a otro, ya que alrededor del 30-40% de los pacientes no responden adecuadamente al tratamiento con triptanes²⁷ y alrededor del 30% de los pacientes no responden al tratamiento con un triptán concreto²⁸. Además, no todos los pacientes con migraña toleran los triptanes: los efectos secundarios fueron el motivo que comunicaron el 29% de los pacientes que interrumpieron el tratamiento con triptanes²⁹.

Se ha de considerar que el perfil de los pacientes que pueden recibir tratamiento con triptanes está limitado en aquellos con patologías CV debido a que se han reportado EA de tipo CV, como vasoespasmo arterial coronario, angina, IAM, trastornos del ritmo, etc. Los triptanes están contraindicados en pacientes con un accidente cerebrovascular previo, un AIT, hipertensión moderadamente grave o grave, o hipertensión leve no tratada, enfermedad vascular periférica, cardiopatía isquémica (angina de pecho, antecedentes de IM o isquemia silenciosa documentada), entre otras patologías. En estos pacientes con patologías CV, también estarían contraindicados los derivados ergóticos por su perfil de EA. Los sujetos que presentaban contraindicaciones al uso de triptanes no fueron excluidos per se de los ensayos pivotaes de rimegepant. Sin embargo, los pacientes con

enfermedades CV no controladas, inestables o recientemente diagnosticadas, como cardiopatía isquémica, vasoespasmismo arterial coronario, isquemia cerebral, IM, SCA, etc., fueron excluidos de los ensayos pivotaes. Por lo tanto, hay un gran solapamiento entre las contraindicaciones CV a los triptanes y los criterios de exclusión de los estudios de rimegepant, lo que explica la baja proporción (0,4-1,2%) de sujetos con contraindicaciones a los triptanes, pero elegibles para los ensayos pivotaes de rimegepant. Esta escasez de datos en este tipo de pacientes, en los que los triptanes están contraindicados, no permitiría posicionar rimegepant como una opción válida para ellos hasta que no se disponga de más evidencia al respecto. Por otro lado, también se excluyeron los pacientes con cefalea por abuso de medicamentos.

Recientemente, se ha autorizado lasmiditán, un agonista de los receptores de la la 5-hidroxitriptamina-1F (5-HT_{1F}), para el tratamiento agudo de la fase de cefalea de los ataques de migraña, con o sin aura, en adultos²⁰. Los datos de eficacia de lasmiditán en esta indicación provienen de tres ensayos de fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, que incluyeron a pacientes adultos con migraña sin aura o migraña con aura típica, y que presentaban de 3 a 8 ataques de migraña al mes (y < 15 días de cefalea al mes). En dos de los ensayos pivotaes se incluyeron pacientes con enfermedad arterial coronaria, arritmias clínicamente significativas e hipertensión no controlada. La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que consiguieron ausencia del dolor a las 2 horas de la administración. La variable secundaria principal fue la ausencia del SMM a las 2 horas de la administración. En ambos ensayos, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos frente a placebo para la variable principal ausencia del dolor a las 2 horas de la administración, para todas las dosis de lasmiditán ensayadas (50,100 y 200 mg). En concreto, la RAR para la ausencia del dolor a las 2 horas fue del 7,3% (IC95%: 2,2%; 14,2%) para la dosis de 50 mg, de 12,9% (IC95%: 8,0%; 18,0%) y 10,1% (IC95%: 4,9%; 15,3%) para la dosis de 100 mg, y de 16,9% (IC95%: 11,9%; 22,0%) y 17,5% (IC 95%: 12,1%; 22,9%), para la dosis de 200 mg²⁰.

Asimismo, lasmiditán obtuvo resultados estadísticamente significativos para la variable secundaria ausencia del SMM a las 2 horas. La RAR para la ausencia del SMM a las 2 horas fue del 7,3% (IC95%: 1,5%; 13,3%) para la dosis de 50 mg, de 11,4% (IC 95%: 5,4%;17,4%) y de 10,7% (IC 95%: 4,8%; 16,7%) para la dosis de 100, y de 11,2% (IC 95%: 5,3%; 17,2%) y 15,2% (IC 95%: 9,1%; 21,2%) para la dosis de 200 mg²⁰.

En uno de los ensayos pivotaes, en el subgrupo de pacientes con respuesta insuficiente a triptanes (aproximadamente el 45% de los pacientes incluidos), lasmiditán demostró superioridad frente a placebo de forma estadísticamente significativa en la variable de ausencia de dolor a las 2 h. La RAR fue del 15,2% (IC95%: 7,9%; 22,6%) y del 16,8% (IC95%: 9,6%; 24,0%) para las dosis de 100 y 200 mg, respectivamente²⁰.

Por tanto, lasmiditán sería otra opción de tratamiento que podría considerarse en pacientes con crisis de migraña moderadas/severas, especialmente en aquellos que no puedan recibir triptanes por contraindicaciones, o en los que estos no hayan sido eficaces. Asimismo, atogepant, un antagonista oral de CGRP, ha sido autorizado para la profilaxis de la migraña en pacientes adultos con al menos 4 DMM²¹. Se dispone de dos ensayos pivotaes, de los cuales uno incluyó pacientes con entre 4 y 14 DMM³⁰. En dicho ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se incluyeron pacientes con diagnóstico de migraña con y sin aura, y se excluyeron aquellos con diagnóstico de migraña crónica, los que hubieran tenido una respuesta inadecuada a más de 4 tratamientos preventivos (presentando al menos 2 mecanismos de acción distintos), y aquellos con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular clínicamente significativa. Se prohibió el uso de otros tratamientos preventivos durante el ensayo. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1:1 a recibir atogepant 10 mg (n= 214), atogepant 30 mg (n=223), atogepant 60 mg (n=222) o placebo (n= 214), una vez al día, por vía oral, durante 12 semanas. La variable principal fue el cambio en la media de DMM durante las 12 semanas del ensayo. Las variables secundarias incluyeron el cambio en la media de días de cefalea al mes, y el porcentaje de pacientes que consiguió una reducción de al menos el 50% de los DMM, entre otras^{21,30}.

La diferencia frente a placebo en el cambio en la media de DMM durante las 12 semanas del ensayo fue de -1,2 días (IC 95%: -1,8; -0,6) para atogepant 10 mg, -1,4 días (IC 95%: -1,9; -0,8) con atogepant 30 mg, y -1,7 días (IC 95%: -2,3; -1,2) con atogepant 60 mg ($p < 0,001$ para todas las comparaciones)^{21,30}.

El cambio medio en el número medio de días de cefalea al mes fue de -3,9 para atogepant 10 mg, -4,0 para atogepant 30 mg, -4,2 para atogepant 60 mg y -2,5 para placebo ($P < 0,001$ para todas las comparaciones con placebo)^{21,30}.

Se produjo una reducción del 50% o más en los DMM en el 54,6% de los pacientes tratados con atogepant 10 mg, el 58,5% de los tratados con 30 mg, el 59,3% de los tratados con 60 mg y el 29,2% de los del grupo placebo ($p < 0,001$ para todas las comparaciones con placebo)^{21,30}.

El perfil de seguridad de atogepant se caracteriza principalmente por EA a nivel gastrointestinal. Sin embargo, la seguridad hepática ha suscitado preocupación tras un informe postcomercialización de un posible daño hepático inducido por medicamentos^{21,30}.

Por tanto, atogepant podría ser otra opción terapéutica en la profilaxis de la ME en pacientes con crisis de migraña moderadas/severas con al menos 4 DMM, que hayan fracasado a otros tratamientos de profilaxis oral frente a la ME, o que presenten intolerancia a los mismos, excepto aquellos que presenten enfermedades cardiovasculares o

cerebrovasculares clínicamente significativas, si bien su posicionamiento en la ME y la MC se concretará en un IPT al efecto.

En cuanto a las recomendaciones de uso de rimegepant, la Sociedad Americana de Cefalea¹⁴ recomienda, para el tratamiento agudo de la migraña, el uso de gepants, ditans o dispositivos neuromoduladores, en pacientes en los que los triptanes estén contraindicados o no sean tolerados; o en los que la respuesta a dos o más triptanes orales haya sido inadecuada (determinada clínicamente o por cuestionarios validados). La guía clínica europea todavía no incorpora recomendaciones sobre el uso de rimegepant³¹.

No existen datos comparativos directos con las otras alternativas disponibles para el tratamiento de los episodios de migraña. Se encuentran publicados cuatro metanálisis que comparan rimegepant frente a algunos de sus comparadores en la indicación de tratamiento agudo de la migraña.

En el metanálisis de Yang et al.³², se compararon, entre otros, rimegepant, lasmiditán y varios triptanes en el tratamiento de la migraña. La mayoría de los triptanes a las dosis estudiadas (almotriptán 12,5 mg, eletriptán, rizatriptán, sumatriptán 50 y 100mg, y zolmitriptán) se asociaron de forma estadísticamente significativa con mayores OR para la ausencia de dolor a las 2 horas en comparación con rimegepant. La comparación fue numéricamente favorable, pero no alcanzó significación estadística para frovatriptán 2,5 mg y sumatriptán 10 mg nasal frente a rimegepant. Rimegepant fue superior numéricamente a naratriptán 2,5 mg, pero este resultado no alcanzó significación estadística.

La mayoría de los triptanes a las dosis estudiadas (eletriptán, naratriptán 2,5 mg, almotriptán 6,25 mg, rizatriptán, sumatriptán 50 y 100 mg y zolmitriptán) se asociaron de forma estadísticamente significativa con mayores OR para el alivio del dolor a las 2 horas en comparación con rimegepant. La comparación fue numéricamente favorable, pero no alcanzó significación estadística, para frovatriptán 2,5 mg, naratriptán 1 mg y sumatriptán 10 mg nasal frente a rimegepant.

También se comparó rimegepant frente a dos presentaciones de dihidroergotamina no comercializadas en España en lo que respecta al alivio del dolor a las 2 horas, resultado un OR a favor de dihidroergotamina (obteniéndose significación estadística para una de las presentaciones de dihidroergotamina). No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos a favor de rimegepant o lasmiditán para ninguna de estas dos variables.

Este metanálisis tiene varias limitaciones: varios de los estudios incluidos tuvieron un esquema de dosis única, por lo que queda pendiente de esclarecer totalmente cuál sería su eficacia en un esquema de dosis repetidas, se incluyeron ensayos con diferentes esquemas de medicación concomitante permitida, y también se incluyeron algunos

ensayos con cierto riesgo de sesgo, si bien el porcentaje sobre el total fue relativamente bajo y se obtuvieron resultados similares en un análisis que los excluía.

En el metanálisis de Ha et al.³³, se comparó la eficacia de varios antagonistas orales de CGRP, entre ellos rimegepant, y varios triptanes.

Los antagonistas del CGRP fueron menos eficaces que los triptanes con respecto a la ausencia de dolor a las 2 horas de la dosis y el alivio del dolor a las 2 horas de la dosis de forma estadísticamente significativa.

La ausencia de fotofobia a las 2 horas postdosis y la ausencia total de migraña a las 2 horas postdosis fueron significativamente mejores en los triptanes que en los antagonistas orales del CGRP. Por el contrario, las diferencias en la ausencia de fonofobia y náuseas a las 2 horas de la dosis, la ausencia sostenida de dolor de 2 a 24 horas y de 2 a 48 horas tras la dosis, el alivio sostenido del dolor de 2 a 24 horas tras la dosis no fueron significativas entre los antagonistas orales del CGRP y los triptanes.

Se ha de tener en cuenta que en este metanálisis se incluyeron varios antagonistas orales de CGRP distintos de rimegepant, que el número de pacientes tratados con un triptán fue relativamente bajo, teniendo en cuenta el número total de pacientes incluidos, y, de nuevo, que varios de los estudios incluidos tuvieron un esquema de dosis única.

En el metanálisis de Polavieja et al.³⁴, lasmiditán 100 y 200 mg se asociaron de forma estadísticamente significativa con mayores OR para la ausencia de dolor como el alivio del mismo a las 2 horas frente a rimegepant 75 mg y ubrogepant 25 y 50 mg. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre lasmiditán 50 mg y ubrogepant o rimegepant en cualquiera de las variables estudiadas. Los EA notificados con mayor frecuencia (incidencia $\geq 2\%$) fueron mareos, fatiga, parestesia, sedación, náuseas/vómitos y debilidad muscular con lasmiditán; náuseas con rimegepant; y náuseas, somnolencia y sequedad de boca con ubrogepant. Se ha de tener en cuenta que este metanálisis presenta ciertas limitaciones: el bajo número de ensayos incluidos, las diferencias en los diseños de los ensayos incluidos (especialmente en cuanto a la administración de medicación de rescate), que varios de los estudios incluidos tuvieron un esquema de dosis única, por lo que queda pendiente de esclarecer totalmente cuál sería su eficacia en un esquema de dosis repetidas, y que en ciertos casos fue necesario un ajuste por respuesta a placebo de los modelos por las diferencias encontradas en este sentido y su potencial impacto. Este metanálisis fue financiado por el titular de la autorización de comercialización (TAC) de lasmiditán.

En el metanálisis de Johnston et al.³⁵, se realizó una clasificación según el área bajo la curva acumulada de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA). Según dicha clasificación, lasmiditán 200 mg ocupó el lugar más alto en la mayoría de los resultados de eficacia (incluidas la ausencia del dolor, el alivio del dolor, y la ausencia del SMM a las 2

horas de la administración), mientras que rimegepant 75 mg ocupó el primer lugar en otros resultados de eficacia (como la ausencia de dolor de 2 a 24 horas, y de 2 a 48 horas), lasmiditán 100 mg ocupó puestos intermedios para dichas variables, y lasmiditán 50 mg ocupó el penúltimo lugar, sólo mejor que placebo, para la ausencia del dolor, el alivio del dolor, y la ausencia del SMM a las 2 horas de la administración). En cuanto a la seguridad, lasmiditán 200 mg ocupó el último lugar (peores resultados) para la somnolencia y el mareo, y el penúltimo para náuseas (siendo el último puesto para rimegepant 75 mg), mientras que ocupó puestos intermedios o bajos (4º, 5º o 6º, de 7 u 8 puestos, según la variable) para el resto de dosis de lasmiditán. Entre las principales limitaciones de este metanálisis, destaca el bajo número de EC incluidos, que las clasificaciones SUCRA no tienen en cuenta las diferencias en la magnitud del efecto y que no son capaces de tener en cuenta la posibilidad de que las diferencias se deban al azar. Este metanálisis fue financiado por el TAC de rimegepant.

Durante el desarrollo clínico de rimegepant, se realizó un ensayo de búsqueda de dosis en el que se comparó rimegepant 10, 25, 75, 150, 300 o 600 mg, sumatriptán 100 mg (comparador activo), y placebo, en el tratamiento agudo de la migraña. El porcentaje de pacientes sin dolor a las 2 horas de la dosis fue mayor con rimegepant 75 mg (31,4%, $p=0,002$), 150 mg (32,9%, $p<0,001$), y 300 mg (29,7%, $p=0,002$) y con sumatriptán (35%, $p<0,001$) que con placebo (15,3%). Sin embargo, el diseño del ensayo no tiene el poder estadístico suficiente para permitir una comparación entre el brazo de sumatriptán y los brazos de rimegepant³⁶.

Como conclusión, rimegepant ha demostrado eficacia en el tratamiento de las crisis de migraña en ensayos clínicos de forma estadísticamente significativa, pero un beneficio modesto en términos clínicos. La evidencia indirecta parece mostrar una menor eficacia de rimegepant frente a los triptanes. Por tanto, podría suponer una nueva opción de tratamiento, teniendo en cuenta las limitaciones anteriormente mencionadas.

Profilaxis de la ME

Rimegepant ha demostrado en el ensayo 305 eficacia frente a placebo en la reducción de DMM y en el porcentaje de pacientes que logran reducir al menos un 50% sus DMM.

A pesar de ser estadísticamente significativos, los resultados de este ensayo no suponen un gran beneficio clínico para los pacientes: para la variable porcentaje de sujetos con reducción $\geq 50\%$ en los DMM (que se considera clínicamente relevante en los estudios de profilaxis de migraña¹⁴), la RAR es del 7,6%, que se traduce en un NNT de 13. Por tanto, habría que tratar 13 pacientes para conseguir en uno de ellos la reducción de sus DMM al 50% o más.

La evidencia disponible tiene varias limitaciones que se deben considerar, destacando que se excluyeron del ensayo 305 a aquellos pacientes con ciertas patologías CV, y se desconoce su eficacia en pacientes con cefalea por abuso de medicamentos.

Actualmente se dispone de varios fármacos orales que se pueden utilizar en la profilaxis de la ME, como metoprolol, propranolol, topiramato o flunarizina, entre otros. Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico disponible para la profilaxis de la migraña cuatro anticuerpos monoclonales, erenumab, galcanezumab, fremanezumab y eptinezumab, dirigidos frente a la diana CGRP.

La European Headache Federation (EHF) recomienda erenumab sobre topiramato como tratamiento preventivo en pacientes con ME o MC, debido a los resultados de un ensayo publicado recientemente; y sugieren que los anticuerpos monoclonales dirigidos a la vía CGRP se incluyan como una opción de tratamiento de primera línea para aquellos pacientes que precisan de tratamiento preventivo. Se aconseja mantener el tratamiento con dichos anticuerpos durante 12 a 18 meses de forma continuada y pausarlo después, y reiniciar el tratamiento si la migraña empeora después de la suspensión³¹.

En cuanto a las recomendaciones de uso de rimegepant, la Sociedad Americana de Cefaleas plantea la posibilidad de utilizar un gepant como fármaco único para conseguir efectos terapéuticos agudos y preventivos frente a la migraña¹⁴. La guía clínica europea todavía no incorpora recomendaciones sobre el uso de rimegepant³¹.

Debido a que la profilaxis de migraña requiere habitualmente un tratamiento a largo plazo, es necesario tener en especial consideración aspectos de adherencia al tratamiento. Las opciones de tratamiento oral actualmente disponibles requieren en ocasiones largos periodos de titulación con un retraso en el inicio de la eficacia, ingesta diaria de medicamentos, a veces varias dosis a lo largo del día, y tienen una tolerabilidad a menudo baja; todo ello puede conllevar una pobre adherencia a los mismos en la práctica clínica real³⁷⁻³⁹. Es esperable que con la utilización de los anticuerpos monoclonales frente a la diana CGRP se consiga una mayor adherencia al tratamiento que con los medicamentos utilizados clásicamente para la profilaxis de migraña, tanto por la menor frecuencia de administración (mensual o trimestral) y su tolerabilidad, como porque algunos, como eptinezumab, se administrarán en el hospital, si bien sólo se dispone de un estudio de adherencia al tratamiento con erenumab 40). Es posible que la pauta de administración a días alternos para rimegepant se asocie con una menor adherencia al tratamiento en la práctica clínica en comparación con los anticuerpos monoclonales frente a la diana CGRP. Por otra parte, en pacientes en los que no sea posible o esté contraindicada la administración subcutánea o intravenosa, el tratamiento oral podría ser una opción a valorar.

No existen comparaciones directas con las alternativas de tratamiento disponibles para la profilaxis de la migraña episódica. Se dispone de una comparación indirecta ajustada (MAIC) utilizando los resultados de rimegepant correspondientes a cada individuo del ensayo 201 y los resultados globales publicados de los ensayos EVOLVE-I/II (galcanezumab frente a placebo; n = 1773) y STRIVE (erenumab frente a placebo; n = 955)⁴¹.

Las características basales de los pacientes de rimegepant en el ensayo 201 se emparejaron con las características de los sujetos del ensayo EVOLVE-I/II y STRIVE, ponderando mediante un modelo de puntuación de propensión logística los sujetos de rimegepant para que se ajustaran más a las distribuciones observadas en estos ensayos. Para ello, sólo se incluyó el subconjunto de sujetos tratados con rimegepant con 4-14 DMM (n = 257). Se utilizaron diferencias medias ponderadas para calcular el cambio ajustado en los DMM, la puntuación de la escala MIDAS y el Cuestionario de Calidad de Vida específico para la migraña versión 2 (MSQv2) desde el inicio hasta la semana 12. En comparación con el tamaño original de la muestra de 257 sujetos, cuando se ajustó a las características de los sujetos de los ensayos EVOLVE I/II, el tamaño efectivo de muestra de rimegepant fue de 169; mientras que fue de 214 cuando se ajustó a las características de los sujetos incluidos en el ensayo STRIVE.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los resultados de la variable de disminución de DMM cuando se comparó rimegepant con galcanezumab o con erenumab, así como tampoco respecto a la puntuación de la escala MIDAS. En cuanto al MSQv2, rimegepant obtuvo diferencias estadísticamente significativas frente a erenumab en los 3 dominios que forman el cuestionario (funciones restrictiva, preventiva y emocional), mientras que los resultados para estos dominios no mostraron diferencias estadísticamente significativas para rimegepant frente a galcanezumab.

Sin embargo, este estudio tiene varias limitaciones importantes. En primer lugar, ha sido elaborado por personal del TAC o con fondos del mismo. En segundo lugar, al compararse con los datos agrupados de los ensayos EVOLVE-I/II y STRIVE, no fue posible ajustar por variables que no se especificaran en las publicaciones de los ensayos, como por ejemplo comorbilidades o medicación aguda para la migraña. Además, en el caso de la comparación con el ensayo STRIVE, no se pudo ajustar por duración de la enfermedad y porcentaje de sujetos con aura, porque no se disponía de estos datos. El uso de un ensayo sin comparador en una comparación indirecta ajustada, si bien es preferible a las comparaciones no ajustadas, puede ser una limitación de la propia técnica de la comparación indirecta ajustada, porque no será posible realizar una validación del ajuste o el uso de medidas de efecto relativo⁴².

Por tanto, rimegepant ha demostrado eficacia en la profilaxis de la ME en ensayos clínicos de forma estadísticamente significativa, pero suponiendo un beneficio muy modesto en términos clínicos.

Conclusión

Rimegepant ha sido autorizado para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos, y el tratamiento preventivo de la ME en adultos que presentan al menos 4 crisis de migraña al mes.

Rimegepant ha demostrado de forma estadísticamente significativa superioridad sobre el placebo en cuanto a ausencia de dolor y del SMM a las 2 horas de la dosis en los ensayos de tratamiento agudo, y reducción de los DMM en el ensayo de prevención de migraña. La evidencia disponible en los ensayos clínicos de rimegepant tiene varias limitaciones que podrían ser importantes: por un lado, no se dispone de ensayos comparados con placebo que valoren la eficacia de combinar rimegepant como tratamiento y como profilaxis de migraña, se ha excluido a los pacientes con ciertas enfermedades CV de los ensayos, y los ensayos clínicos de tratamiento se realizaron administrando una dosis única, por lo que no se conoce cuál es la eficacia de rimegepant cuando se utiliza en repetidas ocasiones para el tratamiento agudo de la migraña. Asimismo, los resultados obtenidos en los ensayos clínicos son estadísticamente significativos, pero aportan un beneficio clínico modesto.

El perfil de seguridad de rimegepant se caracteriza principalmente por EA a nivel gastrointestinal, y se han notificado muy escasos EA graves o que causaran la discontinuación del fármaco. No se encontraron EA hepáticos o CV asociados al uso de rimegepant en el tratamiento de la migraña aguda y preventiva, si bien en este último caso hay que tener en cuenta que los pacientes con ciertas enfermedades CV fueron excluidos de los ensayos.

Tratamiento agudo de la migraña

La evidencia disponible derivada de ensayos clínicos muestra un beneficio clínico modesto: rimegepant aumenta el porcentaje de pacientes que alcanzan ausencia de dolor a las 2 horas de la administración y de pacientes que alcanzan ausencia del SMM a las 2 horas, de tal forma que es necesario tratar entre 10 y 20 para que uno se beneficie en cuanto a la ausencia del dolor, y entre 8 y 12 para que uno se beneficie en cuanto a la ausencia del SMM. Si bien se carece de datos comparativos directos con otras alternativas, como los triptanes, la evidencia indirecta procedente de metanálisis sugiere que la eficacia de rimegepant podría ser menor a la de los triptanes, y no se puede concluir la superioridad o inferioridad de rimegepant frente a lasmiditán.

En la actualidad existe mayor evidencia, beneficio clínico y experiencia de uso con los triptanes en esta indicación. Por lo tanto, rimegepant es una opción de tratamiento en pacientes con crisis de migraña moderadas-severas que hayan utilizado al menos dos triptanes durante periodos de tiempo y a dosis suficientes, y se haya constatado la falta de respuesta a los mismos tras un seguimiento clínico exhaustivo.

Rimegepant también podría ser una opción de tratamiento en pacientes con crisis de migraña moderadas-severas, en los que los triptanes no se toleren. A fecha de redacción de este informe, rimegepant no se podría considerar una opción válida en pacientes con enfermedades CV, ya que por el momento no existe suficiente evidencia al respecto.

En la indicación de tratamiento agudo de la migraña, únicamente se dispone de evidencia en pacientes con al menos 2 y como máximo 8 crisis de migraña de intensidad moderada o severa al mes.

Profilaxis de la ME

La evidencia disponible derivada de ensayos clínicos muestra un beneficio clínico modesto: rimegepant disminuye la media de DMM en 0,8 días (o 0,7 según el análisis de sensibilidad) respecto de placebo, lo que corresponde a una reducción de menos del 10% sobre los DMM iniciales. Asimismo, aumenta el porcentaje de sujetos que consiguen disminuir al menos a la mitad sus DMM, siendo necesario tratar a 13 pacientes para que uno consiga reducir al 50% o más sus DMM.

Se carece de datos comparativos directos con otras alternativas en profilaxis de ME como topiramato, betabloqueantes, flunarizina o amitriptilina, entre otros, o incluso con otros fármacos frente a la diana CGRP (erenumab, galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab y atogepant). La limitada evidencia disponible no permite considerar la superioridad ni la inferioridad frente a otras opciones disponibles en profilaxis de la migraña. Ante la ausencia de comparaciones directas y de beneficio añadido de magnitud clínicamente relevante respecto a los tratamientos actualmente comercializados, rimegepant podría considerarse como una opción terapéutica en aquellos pacientes con ME y al menos 4 DMM que han fracasado a otros tratamientos de profilaxis oral frente a la ME, o que presenten intolerancia a los mismos, y que no padezcan cefalea por abuso de medicamentos. Actualmente, se carece de evidencia sobre el uso de rimegepant en pacientes previamente tratados con un principio activo frente a la diana CGRP. Tampoco se dispone de evidencia para recomendar la secuenciación tras fracaso terapéutico entre estos fármacos. No se dispone de evidencia en pacientes con migraña crónica (≥ 15 días de cefalea al mes, siendo esta de características migrañosas al menos 8 días al mes).

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Asociación Española de Migraña y Cefalea (AEMICE) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares en profilaxis de migraña.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares en profilaxis de migraña											
Nombre	Rimegepant (23)	Atogepant (43)	Eptinezumab (44)	Erenumab (45)	Fremanezumab (46)	Galcanezumab (47)	Amitriptilina (48,49)	Flunarizina (50,51)	Metoprolol (52)	Propranolol (53)	Topiramato (54)
Presentaciones comercializadas	Liofilizado oral	Comprimidos 10 y 60 mg	Concentrado para solución para perfusión	Solución inyectable en pluma precargada	Solución inyectable en jeringa precargada/ en pluma precargada	Solución inyectable en pluma precargada	Cápsulas duras 25 mg Comp rec 10 y 25 mg	Caps duras 5 mg Comp 5 mg	Comp 100 mg	Comp rec 10 y 40 mg	Comp rec 25,50,100,200 mg Cápsulas duras 15,25,50 mg
Posología	Profilaxis: 75 mg a días alternos La dosis máxima al día es de 75 mg de rimegepant	60 mg/ 24 h (Si tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4 y/o del OATP: 10 mg/24h)	100 mg/12 semanas (algunos pacientes: 300 mg)	70 mg/4 semanas (algunos pacientes: 140 mg)	225 mg/30 días, o 675 mg/3 meses	120 mg/30 días (Dosis de carga: 240 mg)	25-75 mg/24h (en una o dos tomas)	Inicial: 5-10 mg/24h Mantenimiento 5-10 mg en ciclos de 5 días tratamiento y 2 descanso	100-200 mg/12h	80-240 mg/día, repartidos en dos o tres tomas	50-200 mg/día, repartidos en dos tomas
Indicación aprobada en FT	Sí										
Efectos adversos	Frecuentes: náuseas	Frecuentes: náuseas, estreñimiento, apetito disminuido, fatiga/somnolencia, disminución del peso.	Frecuentes: nasofaringitis, reacciones de hipersensibilidad, fatiga.	Frecuentes: reacciones de hipersensibilidad, angioedema, erupción cutánea, inflamación/edema y urticaria, estreñimiento, prurito,	Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (dolor, induración, eritema en el lugar de inyección). Frecuentes:	Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (dolor, eritema, prurito, induración en la zona de inyección).	Muy frecuentes: cefalea, letargia, trastorno del habla, palpitaciones, taquicardia, hipotensión ortostática,	Muy frecuentes: aumento de peso Frecuentes: rinitis, aumento del apetito, depresión, insomnio, somnolencia,	Muy frecuentes: fatiga. Frecuentes: mareo, cefalea, náuseas, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, disnea de esfuerzo.	Frecuentes: Fatiga y/o lasitud, bradicardia, extremidades frías, fenómeno de Raynaud, trastornos del sueño, pesadillas.	Muy frecuentes: nasofaringitis, depresión, parestesias, somnolencia, mareo, náuseas, diarrea, fatiga, disminución de peso.

				espasmos musculares, reacciones en el lugar de inyección (dolor, eritema y prurito).	prurito en el lugar de inyección. Poco frecuentes: exantema en el lugar de inyección.	Frecuentes: vértigo, estreñimiento, prurito, erupción. Poco frecuentes: urticaria.	Frecuentes: ataxia, bloqueo auriculoventricular y de rama, prolongación del intervalo QT o QRS, hiponatremia (Consultar ficha técnica para ver el perfil completo de EA)	estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, mialgia, menstruación irregular, dolor en las mamas, fatiga			(Consultar ficha técnica para ver el perfil completo de EA)
Utilización recursos	Tratamiento oral		Tratamiento IV, administración en centro sanitario	Tratamiento subcutáneo, administración en domicilio			Tratamiento oral				
Conveniencia	Administración oral en domicilio, en una sola toma. Liofilizado oral 10 mg o película: puede facilitar la administración o ser útil si aparecen náuseas y vómitos.	Administración oral en domicilio, en una sola toma.	Administración trimestral. Requiere que un profesional sanitario lo prepare y administre. No requiere aprendizaje de técnica de administración. Requiere acudir a centro hospitalario para administración.	Administración cada 4 semanas. Requiere aprendizaje de técnica de inyección. Aguja no visible.	Administración mensual, posibilidad de administración trimestral. Requiere aprendizaje de técnica de inyección. Para la presentación de jeringa precargada: la aguja visible podría disminuir la adherencia.	Administración mensual. Requiere aprendizaje de técnica de inyección. Aguja no visible.	Administración oral en domicilio, en una o dos tomas.	Administración oral en domicilio, en una sola toma.	Administración oral en domicilio, en varias tomas.		Administración oral en domicilio, en varias tomas. Cápsulas duras: puede ser útil abrir las cápsulas en pacientes que no pueden tragarlas enteras.
Otras características diferenciales	Interacciones con inhibidores/inductores del CYP3A4 y con inhibidores de la P-gp y/o BCRP.	Interacciones con inhibidores potentes del CYP3A4 y con inhibidores del OATP.	Contiene 40,5 mg de sorbitol por vial: contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.	Contiene látex de caucho natural seco: contraindicado en pacientes sensibles al látex			Contraindicado en ciertas patologías CV.	Debe interrumpirse después de 6 meses y se reinicia únicamente si recaída.	Contraindicado en ciertas patologías CV.	Contraindicado en ciertas patologías CV y asma.	Inhibidor del CYP2C19: interacciones con otros fármacos.

BCRP = proteína de resistencia al cáncer de mama; caps = cápsulas; comp = comprimidos; comp rec = comprimidos recubiertos; OATP = polipéptido transportador de aniones orgánicos; P-gp = glicoproteína P.

Tabla 2. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares en tratamiento agudo de migraña¹⁹.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares en tratamiento agudo de migraña											
Nombre	Rimegepant (23)	Lasmiditán (55)	Almo triptán (56)	Ele triptán (54)	Frova triptán (58)	Naratriptán (59)	Rizatriptán (60-63)	Sumatriptán (64-67)	Zolmitriptán (68-70)	Ergotamina/ cafeína (71)	Paracetamol/ cafeína/ ergotamina (72,73)
Presentaciones comercializadas	Liofilizado oral 75 mg	Comp rec 50 y 100mg	Comp rec 12,5 mg	Comp rec 20 y 40 mg	Comp rec 2,5 mg	Comp rec 2,5 mg	Liofilizado oral 10 mg Comp 10 mg Comp bucodisp10 mg Película biodisp10 mg	Comp rec 50 mg Sol pulverización nasal 10 y 20 mg Sol inyect 6 mg	Comp bucodispersable 2,5 y 5 mg Sol pulverización nasal 5mg	Comp 1mg/100 mg	Comp 300mg/100mg/ 1 mg Supositorios 400/100/2 mg
Posología	Tratamiento agudo: 75 mg, según se requiera, una vez al día Dosis máxima diaria 75 mg	Dosis inicial recomendada: 100 mg Puede aumentarse a 200 mg para mayor eficacia o reducirse a 50 mg para mayor tolerabilidad. Si la migraña reaparece en las 24 horas siguientes a la respuesta inicial, puede tomarse una segunda dosis de la misma potencia. No deben superar 200 mg/ 24 h.	Dosis recomendada 12,5 mg.	Dosis inicial recomendada 40 mg,	Dosis recomendada 2,5 mg.	Dosis recomendada 2,5 mg	Dosis recomendada 10 mg, Algunos pacientes deben recibir 5 mg	Comp: 50 mg (algunos pacientes 100 mg) Sol pulverización nasal: 20 mg (algunos pacientes 10 mg) Sol inyectable: 6 mg SC	Dosis recomendada 2,5 mg. Sol pulv nasal: dosis inicial recomendada 5 mg	Dosis inicial 2 comp	Comp: dosis inicial 2 comp. Supositorios: dosis inicial 1 supositorio
Indicación aprobada en FT	Sí										

Efectos adversos	Comunes: náuseas	Muy comunes: mareo. Comunes: anomalías del sueño, descoordinación, parestesia, hipoestesia, somnolencia, alteración visual, vértigo, palpitaciones, vómitos, náuseas, debilidad muscular, sensación de anormalidad, fatiga, malestar.	Perfil de EA similar, destacando mareos, somnolencia, perturbaciones sensoriales (incluyendo parestesia e hipoestesia), náuseas, mialgia, síntomas torácicos (dolor, sensación de opresión, rubefacción (Consultar ficha técnica para ver el perfil completo de EA)				Perfil de EA similar, destacando náuseas, vómitos, mareo, parestesias, hipoestесias, cianosis, vasoconstricción periférica, diarrea, dolor y debilidad en extremidades.				
Utilización recursos	Tratamiento oral				Tratamiento oral, nasal o subcutáneo	Tratamiento oral o nasal			Tratamiento oral		
Conveniencia	Interacción con derivados ergóticos, con inhibidores/ inductores del CYP3A4 y con inhibidores de la P-gp y/o BCRP Liofilizado oral 10 mg o película: puede facilitar la administración si aparecen náuseas y vómitos	Interacción con propranolol (disminuyen el ritmo cardíaco), otros medicamentos que aumentan la serotonina (ISRS, ISRN, ATC, etc.) por riesgo de síndrome serotoninérgico Poca experiencia de uso cercano en el tiempo de lasmiditán y triptanes. El riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico podría ser aditivo.	Interacción con derivados ergóticos				Interacción con derivados ergóticos Liofilizado oral 10 mg o película: puede facilitar la administración si aparecen náuseas y vómitos	Interacción con derivados ergóticos Vía nasal: puede ser útil si aparecen náuseas y vómitos Vía subcutánea: Requiere aprendizaje del paciente/familiar de técnica de inyección; puede ser útil si aparecen náuseas y vómitos	Interacción con derivados ergóticos Comp bucodisp: facilita la administración Vía nasal: puede ser alternativa si aparecen náuseas y vómitos que impidan uso de vía oral	Interacción con inhibidores CYP3A4 (entre otros triptanes)	
Otras caracte-	Interacciones con inhibido-	Interacciones con inhibidores potentes	Contiene 40,5 mg de	Contiene látex de caucho na-			Contraindicado en ciertas pato-	Debe interrumpirse después	Contraindicado en ciertas pato-	Contraindicado en ciertas pato-	Inhibidor del CYP2C19: in-

rísticas diferenciales	res/inductores del CYP3A4 y con inhibidores de la P-gp y/o BCRP.	del CYP3A4 y con inhibidores del OATP.	sorbitol por vial: contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.	tural seco: contraindicado en pacientes sensibles al látex		logías CV.	de 6 meses y se reinicia únicamente si recae.	logías CV.	logías CV y asma.	teracciones con otros fármacos.
-------------------------------	--	--	--	--	--	------------	---	------------	-------------------	---------------------------------

BCRP = proteína de resistencia al cáncer de mama; comp = comprimidos; comp rec = comprimidos recubiertos; P-gp = glicoproteína P; SC = subcutáneo.

Tabla 3. Resultados de eficacia en los estudios BHV3000-301/302/303 en tratamiento agudo de migraña²².

	Estudio 301		Estudio 302		Estudio 303	
	Rimegepant 75 mg (n=543)	Placebo (n=541)	Rimegepant 75 mg (n=537)	Rimegepant 75 mg (n=543)	Placebo (n=541)	Rimegepant 75 mg (n=537)
Ausencia de dolor a las dos horas de la administración						
N (%) respondedores (IC95%)	104 (19,2%)	77 (14,2%)	105 (19,6%)	64 (12,0%)	142 (21,2%)	74 (10,9%)
RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	4,9% (0,5%; 9,3%)	---	7,6% (3,3%; 11,9%)	---	10,4% (6,5%; 14,3%)	---
Valor p	0,0298	---	0,0006	---	<0,0001	---
NNT (IC 95%)	20 (11; 200)	---	13 (8; 30)	---	10 (7; 15)	---
Ausencia del síntoma más molesto a las dos horas de la administración						
N (%) respondedores (IC95%)	199 (36,6%)	150 (27,7%)	202 (37,6%)	135 (25,2%)	235 (35,1%)	183 (26,8%)
RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	8,9% (3,4%; 14,5%)	---	12,4% (6,9%; 17,9%)	---	8,3% (3,4%; 13,2%)	---

Valor p (IC95%)	0,0016	---	<0,0001	---	0,0009	---
NNT (IC 95%)	11 (7; 29)	---	8 (6;14)	---	12 (8; 29)	---
Alivio del dolor a las dos horas de la administración						
% respondedores	304 (56,0%)	247 (45,7%)	312 (58,1%)	229 (42,8%)	397 (59,3%)	295 (43,3%)
RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	10,3% (4,4%; 16,2%)	---	15,3% (9,4%; 21,2%)	---	16,1% (10,8; 21,3)	---
Valor p	0,0006	---	<0,0001	---	<0,0001	---
NNT (IC 95%)	10 (6; 23)	---	7 (5; 11)	---	6 (5; 9)	---
Ausencia sostenida del dolor de 2 a 48 horas tras la administración						
N (%) respondedores (IC95%)	63 (11,6%)	39 (7,2%)	53 (9,9%)	32 (6,0%)	90 (13,5%)	37 (5,4%)
RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	4,4% (0,9%; 7,9%)	---	3,9% (0,7%; 7,1%)	---	8,0% (4,9%; 11,1%)	---
Valor p (IC95%)	0,0130 ^a	---	0,0181 ^a	---	<0,0001	---
NNT (IC 95%)	23 (13; 111)	---	26 (14; 143)	---	12 (9; 20)	---

^a Valor p nominal; valor p no significativo por jerarquía de análisis.

IC = intervalo de confianza; NNT = number needed to treat (número necesario a tratar); RAR = reducción absoluta de riesgo.

Tabla 4. Resultados de eficacia en el estudio BHV3000-305 en profilaxis de migraña²².

	Rimegepant 75 mg a días alternos (n=348)	Placebo a días alternos (n=347)
Cambio en la media de DMM (semanas 9 a 12)		
Diferencia respecto al basal (IC95%)	-4,3 (-4,83; -3,87)	-3,5 (-4,0; -3,0)
RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	-0,8 (-1,46; -0,20) ^a	---
Valor p	0,0099	---
% sujetos con reducción ≥50 % en los DMM de moderada a grave (semanas 9 a 12)		
N (%) (IC 95%) respondedores	171 (49,1%) (43,9%; 54,3%)	144 (41,5%) (36,3%; 46,7%)
RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	7,6% (0,2%; 14,9%)	---
Valor p	0,0438	---
NNT (IC 95%)	13 (7; 333)	---
Cambio en la media de DMM (semanas 1 a 12)		
Diferencia respecto al basal (IC95%)	-3,6 (-3,97; -3,17)	-2,7 (-3,14; -2,34)
Diferencia respecto a placebo (IC95%) RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	-0,8 (-1,34; -0,31)	---
Valor p	0,0017	---

^a Según el análisis de sensibilidad, RAR= -0,7; p=0,0400.

IC = intervalo de confianza; NNT = number needed to treat (número necesario a tratar); RAR = reducción absoluta de riesgo.

Referencias

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018, Vol. 38(1) 1–211
2. Riesco, N., García-Cabo, C., Pascual, J. Migraña. *Med Clin (Barc)* 2016; 146 (1): 35-39
3. Sutherland, H. G., Albury, C. L., Griffiths, L. R. Advances in genetics of migraine. *J Headache Pain* 2019; 20; 20-72.
4. Hautakangas, H., Winsvold, B. S., Ruotsalainen, S. E., Bjornsdottir, G., Harder, A. V., Kogelman, L. J., et al. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. *Nat Genet* 2022; 54; 152-160.
5. Reddy, N., Desai, M. N., Schoenbrunner, A., Schneeberger, S., Janis, J. E. The complex relationship between estrogen and migraines: a scoping review. *Syst Rev* 2021;10(1);1-13.
6. González de la Aleja, J., Porta-Etessam, J., Sepúlveda-Sánchez, J.M., Rodríguez Peña-Marín, M. Fisiopatología de la migraña. Reflexiones sobre la hipótesis glutamatérgica. *Rev Neurol* 2006;43(8);481-488.
7. Torres-Ferrús, M., Ursitti, F., Alpuente-Ruiz, A., Brunello, F., Chiappino, D., de Vries, T. et al. From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *J Headache Pain* 2020; 21(1), 1-12.
8. Pozo-Rosich, P., Coppola, G., Pascual, J., Schwedt, T.J. How does the brain change in chronic migraine? Developing disease biomarkers. *Cephalalgia* 2021; 41(5);613-630.
9. Matías-Guñu, J., Porta-Etessam, J., Mateos, V., Díaz-Insa, S., Lopez-Gil, A., Fernández, C., Scientific Committee of the PALM Program. One-year prevalence of migraine in Spain: A nationwide population-based survey. *Cephalalgia* 2011; 31(4):463-70.
10. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2020. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [Última consulta: 06/06/2022]
11. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD 2019 Cause and Risk Summary: Migraine. Seattle, USA: IHME, University of Washington, 2020. Disponible en: http://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019 [Última consulta: 06/06/2022]
12. Steiner, T. J., Stovner, L. J., Jensen, R., Uluduz, D., Katsarava, Z. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among Young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain* 2020; 21(1);1-4.
13. Fernandez-Concepción, O., Canuet-Delis, L. Discapacidad y calidad de vida en pacientes con migraña: factores determinantes. *Rev Neurol* 2003; 36 (12): 1105-1112.
14. Ailani, J., Burch, R. C., Robbins, M. S. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2021;61(7); 1021-1039.
15. Sociedad Española de Neurología. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. 2020. ISBN: 978-84-18420-19-1.
16. Aurora, S.K., Dodick, D.W., Turkel, C.C., DeGryse, R.E., Silberstein, S.D., Lipton, R.B., et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010; 30(7); 793-803
17. Diener, H.C., Dodick, D.W., Aurora, S.K., Turkel, C.C., DeGryse, R.E., Lipton, R.B., et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010; 30(7); 804-14.
18. Ficha técnica de Botox (toxina botulínica tipo A). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70602/FT_70602.html [Última consulta: 10/06/2022]
19. Evers S., Afra, J., Frese, A., Goadsby, P. J., Linde, M., May, A., et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009, 16: 968–981

20. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report Rayvow (lasmiditan) (EMA/ 622555/2022). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rayvow-epar-public-assessment-report_en.pdf [Última consulta:09/08/2023]
21. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report Aquipta (atogepant) (EMA/CHMP/326142/2023). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aquipta-epar-public-assessment-report_en.pdf [Última consulta:29/08/2023]
22. European Public Assessment Report Vydura (rimegepant) (EMA/CHMP/172260/2022). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vydura-epar-public-assessment-report_en.pdf [Última consulta: 06/06/2022]
23. Ficha Técnica de Vydura (rimegepant). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vydura-epar-product-information_es.pdf [Última consulta: 06/06/2022]
24. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine.2006.
25. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance (TA906). Rimegepant for preventing migraine. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta906/resources/rimegepant-for-preventing-migraine-pdf-82615430030533> [Última consulta: 07/08/2023]
26. Ferrari, M. D., Roon, K. I., Lipton, R. B., Goadsby, P. J. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358(9294); 1668-1675.
27. Viana, M., Genazzani, A. A., Terrazzino, S., Nappi, G., Goadsby, P. J. Triptan nonresponders: do they exist and who are they?. *Cephalalgia* 2013; 33(11); 891-896.
28. Dodick, D. W. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache* 2005; 45(2); 156-162.
29. Wells, R. E., Markowitz, S. Y., Baron, E. P., Hentz, J. G., Kalidas, K., Mathew, P. G., et al. Identifying the factors underlying discontinuation of triptans. *Headache* 2014; 54(2); 278-289.
30. Ailani, J., Lipton, R. B., Goadsby, P. J., Guo, H., Miceli, R., Severt, L., Atogepant for the preventive treatment of migraine. *N Engl J Med* 2021; 385(8), 695-706.
31. Sacco, S., Amin, F. M., Ashina, M., Bendtsen, L., Deligianni, C. I., Gil-Gouveia, R., et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention–2022 update. *J Headache Pain* 2022 , 23(1), 1-19.
32. Yang, C. P., Liang, C. S., Chang, C. M., Yang, C. C., Shih, P. H., Yau, Y., et al. Comparison of new pharmacologic agents with triptans for treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021; 4(10); e2128544-e2128544.
33. Ha, D. K., Kim, M. J., Han, N., Kwak, J. H., Baek, I. H. Comparative efficacy of oral calcitonin-gene-related peptide /antagonists for the treatment of acute migraine: updated meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2021; 41(2); 119-132.
34. Polavieja, P., Belger, M., Venkata, S. K., Wilhelm, S., Johansson, E. Relative efficacy of lasmiditan versus rimegepant and ubrogepant as acute treatments for migraine: network meta-analysis findings. *J Headache Pain* 2022; 23(1);1-14.
35. Johnston, K., Popoff, E., Deighton, A., Dabirvaziri, P., Harris, L., Thiry, A., et al. Comparative efficacy and safety of rimegepant, ubrogepant, and lasmiditan for acute treatment of migraine: a network meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2022; 22(1); 155-166.
36. Marcus, R., Goadsby, P. J., Dodick, D., Stock, D., Manos, G., Fischer, T. Z. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia* 2014; 34(2); 114-125.
37. Hepp, Z., Bludek, L.M., Varon, S.F. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm* 2014; 20(1); 22-33.

38. Ford, J. H., Jackson, J., Milligan, G., Cotton, S., Ahl, J., Aurora, S. K. A real-world analysis of migraine: A cross-sectional study of disease burden and treatment patterns. *Headache* 2017; 57(10); 1532-1544.
39. Berger, A., Bloudek, L. M., Varon, S. F., Oster, G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract* 2012; 12(7), 541-549.
40. Hines, D.M., Shah, S., Multani, J. K., Wade, R.L., Buse, D. C., Bensink, M. Erenumab patient characteristics, medication adherence, and treatment patterns in the United States. *Headache* 2021; 61(4); 590-602.
41. Popoff, E., Johnston, K., Croop, R., Thiry, A., Harris, L., Powell, L., et al. Matching-adjusted indirect comparisons of oral rimegepant versus placebo, erenumab, and galcanezumab examining monthly migraine days and health-related quality of life in the treatment of migraine. *Headache* 2021; 61(6); 906-915.
42. Signorovitch, J. E., Sikirica, V., Erder, M. H., Xie, J., Lu, M., Hodgkins, P. S., et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health* 2012; 15(6); 940-947.
43. Ficha técnica de Aquipta (atogepant). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aquipta-epar-product-information_es.pdf [Última consulta: 04/09/2023]
44. Ficha técnica de Vyepi (eptinezumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyepi-epar-product-information_es.pdf [Última consulta: 03/06/2022]
45. Ficha técnica de Ajoyv (fremanezumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191358001/FT_1191358001.html [Última consulta: 03/06/2022]
46. Ficha técnica de Emgality (galcanezumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181330001/FT_1181330001.html [Última consulta: 03/06/2022]
47. Ficha técnica de Aimovig (erenumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181293004/FT_1181293004.html [Última consulta: 03/06/2022]
48. Ficha técnica de Deprelío (amitriptilina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/43523/FT_43523.html [Última consulta: 03/06/2022]
49. Ficha técnica de Tryptizol (amitriptilina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/37130/FT_37130.html [Última consulta: 03/06/2022]
50. Ficha técnica de Flurpax (flunarizina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/56129/FT_56129.html [Última consulta: 03/06/2022]
51. Ficha técnica de Sibelium (flunarizina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55352/FT_55352.html [Última consulta: 03/06/2022]
52. Ficha técnica de Beloken (metoprolol). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55748/FT_55748.html [Última consulta: 03/06/2022]
53. Ficha técnica de Sumial (propranolol). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/42504/FT_42504.html [Última consulta: 03/06/2022]
54. Ficha técnica Topamax (topiramato). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61876/FT_61876.html [Última consulta: 03/06/2022]
55. Ficha técnica de Iasmiditán (Rayvow). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211587016/FT_1211587016.pdf [última consulta: 09/08/2023].
56. Ficha técnica Amignul (almotriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63025/FT_63025.html [Última consulta: 03/06/2022]
57. Ficha técnica Relpax (eletriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64125/FT_64125.html [Última consulta: 03/06/2022]
58. Ficha técnica Forvey (frovatriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65009/FT_65009.html [Última consulta: 03/06/2022]
59. Ficha técnica Naramig (naratriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61828/FT_61828.html [Última consulta: 03/06/2022]

60. Ficha técnica Maxalt (rizatriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62289/FT_62289.html [Última consulta: 03/06/2022]
61. Ficha técnica Maxalt max (rizatriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62291/FT_62291.html [Última consulta: 03/06/2022]
62. Ficha técnica Rizaport (rizatriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83547/FT_83547.html [Última consulta: 03/06/2022]
63. Ficha técnica de Rizatriptán Flas Cinfa (rizatriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77121/FT_77121.html [Última consulta: 03/06/2022]
64. Ficha técnica de Imigran Neo (sumatriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66406/FT_66406.html [Última consulta: 03/06/2022]
65. Ficha técnica de Sumatriptán Sandoz comprimidos recubiertos (sumatriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66453/FT_66453.html [Última consulta: 03/06/2022]
66. Ficha técnica de Imigran solución para pulverización nasal (sumatriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61629/FT_61629.html [Última consulta: 03/06/2022]
67. Ficha técnica de Imigran solución inyectable (sumatriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59973/FT_59973.html [Última consulta: 03/06/2022]
68. Ficha técnica de Zomig (zolmitriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61826/FT_61826.html [Última consulta: 03/06/2022]
69. Ficha técnica de Zomig flas (zolmitriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65795/FT_65795.html [Última consulta: 03/06/2022]
70. Ficha técnica de Zomig solución para pulverización nasal (zolmitriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65163/FT_65163.html [Última consulta: 03/06/2022]
71. Ficha técnica de Cafergot (cafeína/ergotamina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/17558/FT_17558.html [Última consulta: 03/06/2022]
72. Ficha técnica de Hemicraneal comprimidos (paracetamol/cafeína/ergotamina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/39228/FT_39228.html [Última consulta: 03/06/2022]
73. Ficha técnica de Hemicraneal supositorios (paracetamol/cafeína/ergotamina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/47156/FT_47156.html [Última consulta: 03/06/2022]