

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-171/V1/18092023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lasmitidán (Rayvow®) en tratamiento agudo de la migraña

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, tipo fotopsias, 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, 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, el TNF- α y la IL-6^{5,6,7}.

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^{8,9}, siendo característico el inicio de las crisis en las dos primeras décadas de la vida y disminuyendo a partir de los 50 años⁹. Su prevalencia es mayor en mujeres (entre dos y tres veces más frecuente que en hombres)^{8,9,10}.

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^{9,10}. 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^{10,11,12}.

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, conseguir un autocuidado óptimo evitando el uso de recursos sanitarios, todo ello con los mínimos efectos adversos posible¹³. 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 asociada¹³.

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 episodios¹⁴. 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. Debido a su menor eficacia y su perfil de efectos adversos, sólo en casos muy concretos de pacientes con crisis moderadas-graves se puede mantener el tratamiento con ergóticos^{13,14}.

Recientemente, se han incorporado al arsenal terapéutico varios fármacos con indicación en el tratamiento de la migraña: rimegepant, antagonista de CGRP oral autorizado en la UE para el tratamiento agudo y el tratamiento preventivo de la ME¹⁵, y 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 migraña¹⁶ (ver tabla 1 en el anexo).

Lasmiditán (Rayvow®)^{16,17}

Lasmiditán ha sido autorizado para el tratamiento agudo de la fase de cefalea de los ataques de migraña, con o sin aura, en adultos.

Se comercializa como comprimidos recubiertos de 50 y 100mg. En general, la dosis inicial recomendada es de 100 mg. Si es necesario, la dosis puede aumentarse a 200 mg para una mayor eficacia o puede reducirse a 50 mg para una mayor tolerabilidad. Si la cefalea migrañosa reaparece dentro de las 24 horas siguientes a la respuesta inicial tras tomar 50 mg o 100 mg de lasmiditán, puede tomarse una segunda dosis de la misma potencia. La segunda dosis no debe tomarse dentro de las 2 horas siguientes a la dosis inicial. No deben tomarse más de 200 mg en 24 horas. Si un paciente no responde a la primera dosis, es poco probable que una segunda dosis sea beneficiosa en el mismo ataque. Lasmiditán se puede administrar con o sin alimentos.

Lasmiditán no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por tanto, no se recomienda para esta población.

Farmacología^{16,17}

Lasmiditán es un agonista de los receptores de la 5-HT1F de alta afinidad que actúa a nivel central. Se desconoce su mecanismo de acción exacto, sin embargo, los efectos terapéuticos de lasmiditán parecen implicar efectos agonistas en el receptor 5-HT1F, disminución de la liberación de neuropéptidos e inhibición de las vías del dolor, incluido el nervio trigémino.

En estudios de unión *in vitro*, lasmiditán mostró una selectividad 440 veces mayor para el receptor 5-HT_{1F} frente a los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}. Lasmiditán no tiene efecto vasoconstrictor *ex vivo* en las arterias coronarias humanas, las arterias mamarias internas humanas ni las arterias meníngeas medias humanas probablemente debido a su baja afinidad por el receptor 5-HT_{1B} vasoconstrictor. La concentración sérica máxima se alcanza 1,8 horas después de la administración y su vida media es de aproximadamente 5,7 horas.

Lasmiditán sufre metabolismo hepático y extrahepático y sus principales metabolitos, que carecen de efecto sobre la migraña, son inductores *in vitro* de las enzimas CYP. Asimismo, inhibe *in vitro* el CYP2D6, los transportadores de flujo P-gp, BCRP y OCT1 y los transportadores renales OCT2, MATE1 y MATE2-K.

Eficacia¹⁶

Los datos de eficacia de lasmiditán en esta indicación provienen de tres ensayos de fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo: estudios 301/LAHJ (NCT02439320; SAMURAI), 302/LAHK (NCT02605174; SPARTAN) y LAIJ (NCT03670810, CENTURION), que incluyeron 5910 pacientes en total. Los estudios SAMURAI y SPARTAN investigaron el tratamiento de una sola crisis de migraña, mientras que en el estudio CENTURION se trataron hasta cuatro crisis de migraña. Se dispone asimismo de un ensayo de soporte, el ensayo 305/LAHL (NCT02565186; GLADIATOR), que evaluó la seguridad y la eficacia (objetivos primario y secundario, respectivamente) de lasmiditán para el tratamiento intermitente y agudo de las crisis de migraña durante un máximo de un año.

Los ensayos pivotaes incluyeron a pacientes ≥ 18 años de edad que cumplían los criterios diagnósticos 1.1 (migraña sin aura) o 1.2.1 (migraña con aura típica) de la International Headache Society (IHS)¹, que presentaban de 3 a 8 ataques de migraña al mes (y < 15 días de cefalea al mes), historia de migraña incapacitante durante ≥ 1 año, e inicio de la migraña anterior a los 50 años de edad. Los pacientes debían tener una puntuación de la escala de Evaluación de la Discapacidad por Migraña (MIDAS) ≥ 11 . Los pacientes podían ser incluidos en los ensayos independientemente de la exposición previa o de la respuesta a otros fármacos contra la migraña, y utilizar medicamentos preventivos concomitantes si la dosis era estable durante al menos 3 meses. Todos los estudios incluyeron pacientes con factores de riesgo cardiovascular basados en las directrices del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)¹⁸: estos incluían la edad > 40 años, el colesterol total alto, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajas, el tabaquismo, la presión arterial alta/historia de hipertensión y los antecedentes de diabetes (se exceptuaron las complicaciones de la diabetes). En el estudio CENTURION no se recogieron los antecedentes de tabaquismo ni de HDL bajo (ver tabla 2 en el anexo).

Se excluyeron los pacientes con migraña crónica (≥ 15 días de cefalea al mes) u otras formas de trastorno de cefalea crónico primario o secundario (p. ej., hemicránea continua o cefalea por abuso de medicamentos), aquellos que hubieran iniciado o cambiado la medicación preventiva para la migraña en los 3 meses anteriores al cribado; y, en el estudio SAMURAI, aquellos con enfermedad arterial coronaria conocida, arritmia clínicamente significativa o hipertensión no controlada (sin embargo, los estudios SPARTAN y CENTURION no excluyeron a estos pacientes). También se excluyeron los pacientes con mayor riesgo de convulsiones. No se excluyó específicamente a los pacientes con enfermedades psiquiátricas; sin embargo, todos los estudios excluyeron a los pacientes con riesgo inminente de suicidio o con historia reciente de intento de suicidio.

Las tres poblaciones de los ensayos pivotaes tenían características similares: la mayoría de los pacientes eran mujeres, con una media de edad en torno a 40 años (rango: 18 a 81 años en la población tratada) y declararon una historia de migraña de 18,26 años antes de entrar en el estudio. Al inicio del estudio, el 23,7% de los pacientes declararon utilizar medicamentos preventivos contra la migraña, como topiramato o propranolol. Los participantes incluidos en los tres estudios tenían una puntuación media basal en la escala MIDAS superior a 30, dentro del rango de discapacidad grave. El número medio de ataques de migraña por mes en los últimos 3 meses fue de 5,15. En cuanto a la respuesta reciente a triptanes, ésta había sido nula/pobre en el 24,3%, 32,1% y 39,7%, respectivamente, en los ensayos SAMURAI, SPARTAN Y CENTURION¹⁵. La proporción de pacientes que tenían contraindicación para recibir triptanes fue del 0,8%, 3,3% y 2,2%, respectivamente, en los estudios SAMURAI, SPARTAN Y CENTURION¹⁵.

Ensayos 301 (SAMURAI) y 302 (SPARTAN)

Los dos estudios pivotaes en ataque único de migraña aguda (estudios SAMURAI y SPARTAN) siguieron un diseño esencialmente similar. La principal diferencia entre ellos fue que, en el estudio SPARTAN, se estudió una tercera dosis de lasmiditán de 50 mg, además de las de 100 y 200 mg. Su objetivo principal era evaluar la eficacia de lasmiditán a las 2 horas en comparación con el placebo sobre el dolor de la cefalea migrañosa y el síntoma más molesto (SMM) identificado por el individuo a partir de los síntomas asociados de náuseas, fonofobia y fotofobia. La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que consiguieron ausencia del dolor a las 2 horas tras la administración de la dosis. La variable secundaria principal fue la ausencia del SMM a las 2 horas de la administración de la dosis. Otras variables secundarias fueron el alivio del dolor a las 2 horas de la administración de la dosis, y el alivio sostenido del dolor a las 24 y a las 48 horas tras la dosis. Se estratificó a los sujetos según el uso o no de medicamentos concomitantes que redujeran la frecuencia de los episodios de migraña. Los sujetos fueron aleatorizados a 1 de 5 secuencias de tratamiento para recibir lasmiditán 100 mg o lasmiditán 200 mg o placebo

para la primera dosis (en una proporción de 1:1:1) y una segunda dosis para el rescate o la recurrencia de la migraña, si fuera necesario (ver figuras 1 y 2 en el anexo). Se pidió a los sujetos que trataran una crisis de migraña con el fármaco del estudio. Se les indicó que tomaran la medicación como primer tratamiento para un nuevo ataque de migraña dentro de las 4 horas siguientes al inicio, siempre que se hubieran resuelto los síntomas del aura, el dolor de cabeza fuera moderado o grave y lo hubiera sido durante menos de 4 horas, y no se hubiera tomado ningún analgésico o tratamiento agudo para tratar el ataque de migraña actual. Si el sujeto ya había tomado algún analgésico u otro tratamiento agudo para la migraña, ya no era elegible para tratar el ataque de migraña actual, pero podía tratar un ataque posterior con el fármaco del estudio.

Los sujetos registraron su estado basal y la respuesta a la primera dosis durante las siguientes 48 horas (a las 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 24 y 48 h) utilizando un diario electrónico. Se pidió a los sujetos que no utilizaran medicación de rescate hasta al menos 2 horas después de la dosis del fármaco y después de haber completado la evaluación de las 2 horas. El fármaco del estudio podía tomarse de nuevo hasta 24 horas después de la primera dosis (segunda dosis como rescate o recurrencia), siempre que no se hubiera utilizado otra medicación.

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 en el ensayo SPARTAN, de 12,9% (IC95%: 8,0%; 18,0%) y 10,1% (IC95%: 4,9%; 15,3%) para la dosis de 100 mg en los ensayos SAMURAI y SPARTAN, respectivamente, y de 16,9% (IC95%: 11,9%; 22,0%) y 17,5% (IC 95%: 12,1%; 22,9%), para la dosis de 200 mg en los ensayos SAMURAI y SPARTAN.

Asimismo, lasmiditán obtuvo resultados estadísticamente significativos a todas las dosis estudiadas para las variables secundarias ausencia del SMM a las 2 horas y alivio del dolor a las 2 horas (ver tabla 3 en el anexo). 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 en el ensayo SPARTAN, de 11,4% (IC 95%: 5,4%;17,4%) y de 10,7% (IC 95%: 4,8%; 16,7%) para la dosis de 100 mg en los ensayos SAMURAI y SPARTAN, respectivamente, y de 11,2% (IC 95%: 5,3%; 17,2%) y 15,2% (IC 95%: 9,1%; 21,2%) para la dosis de 200 mg en los ensayos SAMURAI y SPARTAN.

En cuanto al alivio del dolor a las 2 horas, la RAR fue del 10,6% (IC 95%: 5,0%; 16,4%) para la dosis de 50 mg en el ensayo SPARTAN, de 14,9% (IC 95%: 9,1%; 20,7%) y de 14,8% (IC 95%: 9,2%; 20,6%) para la dosis de 100 mg en los ensayos SAMURAI y SPARTAN, respectivamente, y de 15,4% (IC 95%: 9,6%; 21,2%) y 15,8% (IC 95%: 10,2%; 21,6%) para la dosis de 200 mg en los ensayos SAMURAI y SPARTAN.

Ensayo LAIJ (CENTURION)

En el ensayo CENTURION se examinó la consistencia del efecto en múltiples ataques. Se trata de un ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en pacientes adultos que sufrían migraña con o sin aura. Los participantes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1:1 a lasmiditán 200 mg, lasmiditán 100 mg o control: un grupo de tratamiento recibió 200 mg de lasmiditán durante 4 ataques, otro grupo recibió 100 mg de lasmiditán durante 4 ataques, y el grupo de control recibió placebo durante 3 ataques y 50 mg de lasmiditán durante un ataque, basado en una de las 2 secuencias de tratamiento de control (ver tabla 4 en el anexo). Los pacientes únicamente fueron estratificados por país. Los sujetos fueron informados de que ninguno de ellos recibiría placebo para todos los ataques si trataban 4 ataques. Durante este estudio, los participantes dispusieron de un periodo de hasta 4 meses para tratar cuatro ataques de migraña. Debía haber un intervalo de al menos 48 horas después de tomar la intervención del estudio antes de volver a tratar la siguiente crisis de migraña con dicha intervención, y no estaba permitido tomar una segunda dosis como rescate o como tratamiento de la recurrencia.

Se midieron una serie de variables de ataque único, y otras variables de consistencia (medidas como la eficacia en 2 de cada 3 crisis, o en 3 de cada 4 crisis). Las variables principales fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaban ausencia de dolor a las 2 h después de la dosis durante el primer ataque, y el porcentaje de pacientes que alcanzaban ausencia de dolor a las 2 h de la dosis en al menos dos de tres ataques (consistencia de la respuesta, que se definió como al menos 2 éxitos [es decir, ausencia de dolor a las 2 horas o alivio del dolor a las 2 horas] en los 2 o 3 primeros ataques evaluables. En el caso de los pacientes con más de 3 ataques evaluables, sólo se tuvieron en cuenta los 3 primeros). Las variables secundarias fueron la ausencia de dolor sostenido a las 24 y 48 h, ausencia de discapacidad funcional relacionada con la migraña a las 2 horas, el porcentaje de pacientes que presentaban el SMM a las 2 horas y porcentaje de pacientes que utilizaron medicación de rescate en el periodo de 2 a 24 horas, entre otras. Se evaluó asimismo la ausencia del dolor a las 2 horas en el subgrupo predefinido de pacientes con respuesta insuficiente a los triptanes, si bien no se trató de un factor de estratificación. Este subgrupo supuso aproximadamente un 45% del total de la población ITT e incluyó pacientes con los siguientes criterios:

- Pacientes con respuesta inconsistente a los triptanes: pacientes que nunca consiguen ausencia de dolor a las 2 horas, o no lo consiguen en 2 de cada 3 ataques, con su triptán más reciente.
- Pacientes que discontinuaron el triptán más reciente por falta de eficacia, cuestiones de tolerabilidad, o contraindicaciones. Entre las razones para la

discontinuación se encontraban las enfermedades, los eventos, y los factores de riesgo CV.

- Pacientes que estaban tomando un triptán y presentaban respuesta escasa o muy escasa según el cuestionario de optimización del tratamiento (mTOQ-6).

En el ensayo CENTURION, lasmiditán obtuvo resultados estadísticamente significativos frente a placebo para todas las dosis estudiadas (100 y 200 mg) en las variables de ataque único (ausencia del dolor a las 2 horas, alivio del dolor a las 2 horas, alivio sostenido del dolor hasta 24 horas tras el ataque y ausencia del SMM a las 2h) para el primer ataque (ver tablas 5 y 6 en el anexo). La RAR para la ausencia del dolor a las 2 horas fue del 17,4% (IC 95%: 12,5%; 22,3%) y del 20,9% (IC95% 15,9%; 25,9%) para las dosis de 100 y 200 mg, respectivamente; mientras que la RAR para la ausencia del SMM a las dos horas fue del 12,4% (IC95%: 5,7%; 19,0%) y del 11,0% (IC95%: 4,4%; 17,5%) para las dosis de 100 y 200 mg, respectivamente. Por su parte, la RAR para el alivio del dolor a las 2 horas fue del 24,1% (IC95%: 17,6; 30,5%) y del 23,9% (IC95%: 17,5%; 30,3%) para las dosis de 100 y 200 mg, respectivamente.

Asimismo, los resultados fueron estadísticamente significativos para lasmiditán 100 y 200 mg en las variables de consistencia (ausencia del dolor a las 2 horas en al menos 2 de cada 3 ataques, y alivio del dolor a las 2 horas en al menos 2 de cada 3 ataques) (ver tablas 5 y 6 en el anexo). La RAR para la variable ausencia de dolor a las 2 horas en al menos 2 de cada 3 ataques fue del 10,1% (IC95%: 5,9%; 14,4%) y del 20,1% (IC95%: 15,1%; 25,1%) para las dosis de 100 y 200 mg, respectivamente. La RAR para la variable alivio de dolor a las 2 horas en al menos 2 de cada 3 ataques fue del 25,4% (IC95%: 18,1%; 32,9%) y del 29,8% (IC95%: 22,5%; 37,1%) para las dosis de 100 y 200 mg, respectivamente.

En cuanto al subgrupo de pacientes con respuesta insuficiente a triptanes, lasmiditán demostró superioridad frente a placebo de forma estadísticamente significativa en la variable principal de ataque único (ausencia de dolor a las 2 h) (ver tabla 5 en el anexo). 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.

Se realizó un análisis exploratorio de la ausencia de dolor en al menos 3 de 4 crisis tratadas (ver tabla 7 en el anexo). El 7,4% de los pacientes en tratamiento con lasmiditán 100 mg alcanzaron ausencia del dolor a las 2 horas en 3 de los 4 ataques, frente a un 2,6% de los pacientes tratados con placebo (RAR= 4,8% (IC95%: 1,5%; 8,1%)); así como el 10,8% de los tratados con lasmiditán 200 mg (RAR=8,2% (IC95%: 4,4%; 12,0%)) (en la tabla 7 se presenta el OR (IC95%), en lugar de la RAR. La tasa de sujetos que no lograron ausencia del dolor a las dos horas en ninguno de los 4 ataques tratados es de alrededor del 19-23% según la dosis (100 mg, 200 mg). El éxito óptimo del tratamiento, es decir, la ausencia de dolor en cada uno de los 4 ataques, sólo se alcanzó en el 1,8% (lasmiditán 100 mg) y el 2,9% (lasmiditán 200 mg) de los sujetos.

Ensayo 305 (GLADIATOR)

El ensayo GLADIATOR es un ensayo fase III, abierto, y aleatorizado, que evaluó la seguridad y la eficacia a largo plazo (siendo objetivos primario y secundario, respectivamente) de lasmiditán para el tratamiento intermitente y agudo de las crisis de migraña durante un máximo de un año. Inicialmente, el estudio GLADIATOR se planificó como un estudio que incluyera pacientes que hubieran completado los estudios SAMURAI O SPARTAN. Tras una modificación del protocolo, también se permitió la inclusión de sujetos que no habían recibido previamente lasmiditán. Independientemente de la dosis recibida en los estudios SAMURAI o SPARTAN, los sujetos fueron aleatorizados de nuevo (1:1) a lasmiditán 100 mg o 200 mg. Debido a la falta de disponibilidad de lasmiditán 100 mg en Europa, todos los pacientes incluidos en centros de la UE recibieron lasmiditán 200 mg. No se incluyó un brazo de dosis de 50 mg. Los pacientes fueron estratificados según el uso de medicamentos concomitantes que redujeran la frecuencia de los episodios de migraña. Se pidió a los pacientes que trataran todos los ataques de migraña con el fármaco del estudio en régimen ambulatorio durante un máximo de 12 meses.

Un total de 2171 pacientes fueron aleatorizados: de ellos, 1981 pacientes (91,2%) que utilizaron al menos una dosis del fármaco del estudio fueron incluidos en la población ITT. Se utilizó un subconjunto (mITT) en el análisis de ausencia de dolor a las 2 horas, para todos los ataques y por trimestre, con el objetivo de proporcionar un contexto para la comparación de los resultados con los estudios SAMURAI y SPARTAN. La población mITT comprende 1954 pacientes y proporciona datos para 17329 ataques tratados (lasmiditán 100 mg: 8844, lasmiditán 200 mg: 8485).

Un total de 970 (47,8%) pacientes de la población de seguridad completaron los 12 meses del estudio. La tasa de interrupción fue similar entre los grupos de tratamiento de 100 mg y 200 mg (53,0% y 51,5% de los pacientes, respectivamente). En los 1060 pacientes (52,2%) de la población de seguridad que abandonaron el tratamiento, los motivos más comunes fueron: por petición del paciente (41,8% del total de discontinuaciones), aparición de eventos adversos (24,6%) y pérdida de seguimiento (18,4%).

Se observó la ausencia de dolor a las 2 horas en el 29,4% de los ataques: en el 26,7% de las crisis tratadas con lasmiditán 100 mg, y en el 32,2% de las crisis tratadas con lasmiditán 200 mg. El número de ataques tratados fue mayor en el trimestre inicial del ensayo, y disminuyó en cada trimestre posterior. Los resultados fueron similares en los 4 trimestres del estudio (ver tabla 8 en el anexo).

Limitaciones, validez y utilidad práctica¹⁹

La elección de la población diana y las características basales de los sujetos incluidos se pueden considerar representativos y transferibles a la población general de migraña episódica en la práctica clínica. Los criterios de inclusión y las variables utilizadas en ataque único y la consistencia del efecto medida en cuatro ataques, concuerdan con las disposiciones actuales de las directrices europeas.

El diseño de los estudios presenta ciertas limitaciones que pueden afectar a la validez de los resultados. Idealmente, se debería haber comparado frente a un comparador activo, como por ejemplo un triptán, por ser el tratamiento de elección en crisis moderadas-severas. La dosis de 50 mg no se incluyó en los estudios SAMURAI o GLADIATOR, ni en la evaluación de consistencia del efecto del estudio CENTURION. Por tanto, existe menos evidencia para la dosis de 50 mg, y no se ha demostrado su eficacia si se administra en varias crisis de migraña.

En el ensayo GLADIATOR, en el que los pacientes fueron seguidos hasta un año, un 52,2% de los pacientes de la población de seguridad abandonaron el ensayo. Asimismo, todos los pacientes incluidos en centros de la UE fueron tratados con dosis de 200 mg por la falta de disponibilidad de la presentación de 100 mg. La pérdida de un porcentaje tan alto de pacientes y la inclusión de todos los pacientes europeos en el grupo de 200 mg podrían suponer sesgos importantes.

En todos los ensayos pivotaes, los pacientes fueron asignados a brazos de dosis fijas de lasmiditán sin opción a adaptar la dosis a las necesidades individuales que pudieran presentar a lo largo del estudio. Por lo tanto, la evidencia disponible no aclara completamente qué dosis de lasmiditán sería óptima al inicio del tratamiento en la práctica clínica, así como el efecto del cambio de dosis en estos pacientes.

Evaluaciones por otros organismos

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, Alemania)²⁰: lasmiditán no ha demostrado que aporte un beneficio adicional frente a otros comparadores, entre ellos los triptanes.
- Zorginstituut Nederland (ZIN, Países Bajos)²¹: basándose en el criterio de intercambiabilidad mutua, concluye que lasmiditán es intercambiable con los triptanes.

Seguridad¹⁵

La base de datos de las fases II y III incluye un total de 6922 pacientes (lasmiditán, n = 4861; placebo, n = 2061). Se incluyeron 2030 pacientes en el estudio de seguridad abierto a largo plazo (GLADIATOR).

Los eventos adversos (EA) se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con lasmiditán (57%) en comparación con placebo (33,5%). El 45,7% de los pacientes tratados con lasmiditán y el 16,9% de los pacientes que tomaron placebo notificaron al menos un EA. En todos los estudios clínicos, se utilizó un intervalo de 48 horas tras la administración para identificar los EA.

Los EA frecuentes ($\geq 2\%$) notificados en los pacientes tratados con lasmiditán fueron mareos (25,0%), somnolencia (9,5%), parestesia (9,3%), fatiga (7,6%), náuseas (6,8%), vértigo (3,9%), astenia (3,3%), hipoestesia (2,9%) y debilidad muscular (2,5%).

En general, a medida que la dosis de lasmiditán aumentaba, más pacientes en cada grupo de dosis informaban de al menos un EA frecuente ($>2\%$ de los pacientes en cualquier grupo de dosis). Los EA que alcanzaron significación estadística en la prueba de tendencia para los regímenes de tratamiento de 100 mg y 200 mg fueron mareos, parestesia y náuseas.

En los pacientes que tomaron una segunda dosis en los estudios SAMURAI y SPARTAN, la proporción de pacientes que experimentaron al menos un EA común ($\geq 2\%$) después de la segunda dosis fue menor para todos los grupos de dosis de lasmiditán, en comparación con los pacientes que tomaron sólo una dosis del fármaco del estudio.

Los EA frecuentes ($\geq 2\%$) observados en el estudio de consistencia CENTURION fueron consistentes con los observados en los ensayos SAMURAI Y SPARTAN (mareos, parestesia, náuseas, fatiga, somnolencia, vértigo, astenia, debilidad muscular, hipoestesia). Una mayor proporción de participantes en los grupos de tratamiento de 100 mg y 200 mg de lasmiditán notificaron uno o más EA (67,6% y 72,2%) en comparación con el placebo (32,4%). El grupo de dosis de 50 mg del estudio CENTURION tuvo menos EA (17%) en comparación con los grupos de dosis de 100 y 200 mg. En el análisis por ataques, la proporción de pacientes que declararon uno o más EA fue mayor en el primer ataque de migraña tratado. La frecuencia de los EA fue menor en la segunda, tercera y cuarta crisis de migraña tratada, y similar entre ellas. Este patrón se observó tanto en los pacientes tratados con lasmiditán (100 y 200 mg) como con placebo. En el ensayo GLADIATOR no se observaron nuevos hallazgos de seguridad.

En los ensayos fase II y III controlados por placebo, la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a un EA fue significativamente mayor en los pacientes tratados con lasmiditán (1,0%) que en los tratados con placebo (0,1%) ($p \leq 0,001$).

En cuanto a la discontinuación por EA considerados de forma individual, la producida por mareos fue la única cuya diferencia frente a placebo fue estadísticamente significativa ($p=0,010$). En el ensayo GLADIATOR, el 12,8% de los pacientes de la población de seguridad interrumpieron el tratamiento debido a un EA (11,2% del grupo de 100 mg, 14,4% del grupo de 200 mg). Los EA que más frecuentemente ($>1\%$) llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron los mareos (2,8%) y la somnolencia (1,4%) en el grupo de lasmiditán 100 mg, y los mareos (4,2%), parestesia (1,8%), fatiga (1,6%), náuseas (1,3%) y somnolencia (1,1%), en el grupo de lasmiditán 200 mg. Los pacientes que abandonaron el tratamiento debido a los mareos fueron más propensos a hacerlo después de la primera o segunda crisis de migraña tratada que después de las siguientes.

En los ensayos fase II y III controlados por placebo, 20 (0,4%) pacientes tratados con lasmiditán y 6 (0,3%) pacientes tratados con placebo experimentaron al menos un EA grave. En cuanto a los EA graves que se produjeron en las 48 horas posteriores a la primera dosis, sin tener en cuenta cuándo se administró una segunda, 9 (0,2%) pacientes tratados con lasmiditán y 2 (0,1%) pacientes tratados con placebo informaron de al menos uno de ellos. Los EA graves en pacientes tratados con lasmiditán que ocurrieron en las 48 h tras la primera dosis fueron asma, mareos, migraña hemipléjica, hipertensión, hipotensión, tumor pituitario benigno, presíncope, síndrome serotoninérgico y cirugía (un caso cada uno). No se produjeron muertes en ninguno de los ensayos pivotaes.

Hubo aumentos numéricos con el aumento de la dosis de lasmiditán en los principales EA relacionados con el potencial abuso, en particular para la sensación de anormalidad y en menor medida para el estado de ánimo eufórico, los sueños anormales y la sensación de embriaguez. Por otra parte, en un estudio sobre el potencial abuso realizado en consumidores de drogas recreativas (estudio LAHB), dosis únicas de lasmiditán de 100 mg o 200 mg se relacionaron con una mayor preferencia por el fármaco que por el placebo, pero menor preferencia por lasmiditán y menos efectos sedantes y eufóricos que el control activo alprazolam 2 mg. En otro estudio, no hubo evidencia de síndrome de abstinencia física en sujetos sanos tras una interrupción repentina después de 7 días de administración. En un estudio de conducción simulada en sujetos sanos, lasmiditán afectó significativamente la capacidad para conducir.

En el conjunto de datos provenientes de ensayos de fase II/III utilizado para el análisis de seguridad, el 16,3% de los pacientes tratados con lasmiditán presentaban alguna enfermedad CV antes del inicio. Los EA CV más frecuentemente notificados fueron hipertensión (12,5%, frente a 13,0% en el grupo placebo), angina de pecho (0,3%, frente a 0,5%), trombosis venosa profunda (0,3%, frente a 0,4%), infarto de miocardio (0,3% frente a 0,2%), ataque isquémico transitorio (0,2% frente a 0,3%), embolia pulmonar (0,2% frente a 0,4%), aumento de la presión arterial (0,2% frente a 0,2%) y enfermedad arterial coronaria (0,2% frente a 0,4%). El porcentaje de pacientes con al menos un EA CV probablemente relacionado con el tratamiento fue mayor en los tratados con lasmiditán (1,6%) que en los

tratados con placebo (0,6%), con significación estadística. Las arritmias cardíacas fueron el EA CV probablemente relacionado con el tratamiento que apareció con mayor frecuencia y también fueron estadísticamente significativos en los pacientes tratados con lasmiditán en comparación con los tratados con placebo (1,4% frente a 0,5%). Esto se debió principalmente a palpitaciones (0,9% vs 0,4%), taquicardia (0,2% vs 0,0%), y aumento de la frecuencia cardíaca (0,2% vs 0,1%). Sin embargo, no se pudo establecer una relación entre los cambios en los signos vitales y los EA CV en la población de seguridad.

Los signos vitales y los parámetros cuantitativos del ECG se mantuvieron estables durante los ensayos clínicos de fase II y III, pero no en todos ellos la medición se hizo necesariamente cercana en el tiempo respecto de la dosis de lasmiditán. Se realizó un análisis en un grupo de pacientes de los EC fase II y III, que incluyó a 200 pacientes con lasmiditán y 64 con placebo; los signos vitales fueron similares en ambos grupos. En los ensayos de farmacología clínica se observaron ciertos cambios en las constantes vitales: aumento de la PAS (2,65 mmHg vs. 0,95 mmHg), aumento de la presión arterial diastólica (PAD) durante la primera hora hasta las 2 horas posteriores de la administración de la dosis), y aparición de bradicardia (7,1%, 2,9%, y 4,1% tras una dosis única de lasmiditán 50 mg, 100 mg, y 200 mg). La relación entre lasmiditán y bradicardia se consideró plausible.

La frecuencia de elevaciones de ALT más de tres veces el límite superior de la normalidad (LSN) y $>5x$ LSN fue de 0,6% y 0,1%, respectivamente. En los pacientes con mediciones basales normales, las elevaciones de ALT $>3x$ LSN y $>5x$ LSN fueron del 0,2% y $<0,1\%$, respectivamente. La frecuencia de elevaciones de AST $>3x$ LSN, $>5x$ LSN y $>10x$ LSN fue del 0,3%, 0,1% y 0,1%, respectivamente.

La ideación y el comportamiento suicida se evaluaron mediante la escala C-SSRS²². En los ensayos de fase II y III, hubo un total de 6 pacientes que tuvieron una respuesta positiva (4 pacientes tratados con lasmiditán y 2 con placebo) que informaron de una o más respuestas afirmativas a cualquier pregunta de la escala C-SSRS en una visita de seguimiento, mientras que habían sido respondidas de forma negativa de forma basal.

Se identificaron 15 casos de síndrome serotoninérgico (2 graves y 13 no graves) en pacientes expuestos al lasmiditán. Tras una revisión posterior, 6 cumplían diversos criterios diagnósticos de síndrome serotoninérgico^{23,24}, de los cuales 4 fueron notificados como no graves y 2 de ellos como graves, aunque uno no requirió intervención; el otro caso grave requirió hospitalización y tratamiento activo. Tres pacientes abandonaron los ensayos debido a dicho EA, y todos los pacientes con dicho EA se recuperaron. En dos casos se había confirmado el uso de otros agentes serotoninérgicos, aunque no se disponía de detalles sobre el momento exacto en que se produjeron con respecto a la exposición a lasmiditán.

Se han establecido como riesgos identificados importantes los efectos sobre el SNC y el deterioro en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria; como riesgos potenciales importantes, los resultados adversos en embarazos y el mal uso/abuso de lasmiditán; y falta información sobre su uso intermitente a largo plazo.

Valoración del beneficio clínico¹⁵

En los ensayos pivotaes de lasmiditán, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos frente a placebo para todas las dosis de lasmiditán (100 y 200 mg, y 50 mg en el ensayo SPARTAN) en la variable principal común a los dos estudios de ataque único SAMURAI y SPARTAN, así como en la variable principal de dosis única del ensayo CENTURION. Asimismo, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos para lasmiditán frente a placebo en la variable principal de consistencia del ensayo CENTURION, para todas las dosis estudiadas.

Si bien la variable ausencia del dolor a las 2 horas podría considerarse adecuada, la magnitud del efecto logrado en la variable principal en los tres estudios se puede considerar modesta: para la dosis de 100 mg, el número de pacientes a tratar para conseguir ausencia de dolor a las 2 horas es de 8 (IC 95%: 6;13; ensayo SAMURAI), 10 (IC 95%: 7;20; ensayo SPARTAN) y 6 (IC 95%: 4;8; dosis única en el ensayo CENTURION) y para la dosis de 200 mg es de 6 pacientes (IC 95%: 5; 8; ensayo SAMURAI), 6 (IC 95%: 4;8; ensayo SPARTAN) y 5 (IC 95%: 4;6; en el ensayo CENTURION). Por su parte, se necesitaría tratar 14 pacientes (IC 95%: 8;45) para que uno obtuviera ausencia de dolor utilizando la dosis de 50 mg.

En cuanto a la variable principal de consistencia del ensayo CENTURION, sería necesario tratar a 10 pacientes (IC 95%: 7;17), y a 5 pacientes (IC 95%: 4;7) con la dosis de 100 mg y 200 mg, respectivamente para que uno consiguiera ausencia del dolor a las 2 horas de la administración en al menos 2 de cada 3 crisis. Estos resultados son similares a los obtenidos en los ensayos de dosis única, y en las variables de dosis única del propio ensayo CENTURION, y podrían demostrar que la eficacia de lasmiditán es consistente cuando se utiliza en varias crisis de migraña. La consistencia en el efecto otorga robustez a los resultados obtenidos en los ensayos de dosis única. La tasa de sujetos que no lograron ausencia del dolor a las dos horas en ninguno de los 4 ataques es de alrededor del 19-23% y el éxito óptimo del tratamiento, es decir, la ausencia de dolor en cada uno de los 4 ataques, sólo se alcanzó en el 1,8% (lasmiditán 100 mg) y el 2,9% (lasmiditán 200 mg) de los sujetos, si bien ambos fueron análisis únicamente exploratorios y no es posible compararlos con los resultados de otros fármacos frente a la migraña en poblaciones que incluyan pacientes con respuesta insuficiente a triptanes.

En general, en todo el desarrollo clínico de lasmiditán, la evidencia sobre la eficacia de la dosis de 50 mg es más escasa que para las dosis de 100 y 200 mg, y el beneficio clínico que

proporciona esta dosis es inferior en la variable de ausencia de dolor a las 2 h. La consistencia de la respuesta para esta dosis no ha sido evaluada.

Los EA más comunes en los pacientes tratados con lasmiditán son mareos, somnolencia, fatiga, parestesia, náuseas, vértigo, hipoestesia y debilidad muscular. En la mayor parte de los mismos se vio una relación dosis-respuesta en cuanto a EA. La frecuencia de aparición de los EA fue mayor en la primera dosis y descendió en la segunda, tercera y cuarta crisis de migraña tratada, siendo similar entre estas últimas. Los EA graves fueron poco frecuentes, e incluyeron casos de síndrome serotoninérgico, y no se produjeron muertes durante los ensayos. Se registraron EA relacionados con el potencial abuso (sensación de anormalidad, estado de ánimo eufórico, sueños anormales y sensación de embriaguez), especialmente con el aumento de la dosis de lasmiditán. Destacan asimismo otros EA, como los CV, hepáticos, y el comportamiento y la ideación suicida. Se han establecido como riesgos identificados importantes los efectos sobre el SNC y el deterioro en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria; como riesgos potenciales importantes, los resultados adversos en embarazos y el mal uso/abuso de lasmiditán; y falta información sobre su uso intermitente a largo plazo.

El perfil de seguridad de lasmiditán podría considerarse, por tanto, relativamente desfavorable si se considera de forma global frente a otras alternativas en el tratamiento de la migraña, como rimegepant, si bien no se dispone de comparaciones directas o indirectas al respecto.

Se incluyeron pacientes (16,3%) con ciertas enfermedades CV (como la enfermedad arterial coronaria, las arritmias clínicamente significativas y la hipertensión incontrolada) en los ensayos SPARTAN y CENTURION, y en el ensayo SPARTAN, en torno al 6% de los pacientes tenían historia de al menos un evento cardíaco. Sin embargo, la proporción de pacientes que tenían contraindicación formal para recibir triptanes fue muy baja (0,8%, 3,3% y 2,2%), en los estudios SAMURAI, SPARTAN Y CENTURION, respectivamente. Por tanto, algunos de los ensayos de lasmiditán incluyeron un subgrupo de pacientes con comorbilidad CV para los que estaría contraindicado el uso de triptanes. La eficacia en estos pacientes podría ser importante por la escasez de alternativas disponibles; sin embargo, no se dispone de los resultados específicos de cada uno de los ensayos clínicos en este subgrupo concreto de pacientes.

Por otra parte, en un subgrupo de pacientes con respuesta insuficiente a triptanes (definida como problemas de eficacia o tolerabilidad con los triptanes, o contraindicaciones a los mismos) del ensayo CENTURION, lasmiditán, a dosis de 100 y de 200 mg, fue superior a placebo de forma estadísticamente significativa en la ausencia de dolor a las 2 horas, siendo necesario tratar a 7 pacientes (IC 95%: 4;13) con la dosis de 100 mg, o a 6 pacientes (IC 95%: 4;10) con la dosis de 200 mg, para que un paciente con respuesta insuficiente a triptanes consiga ausencia del dolor a las dos horas de la

administración. Asimismo, en un análisis *post hoc*²⁵ de los ensayos SAMURAI y SPARTAN, que se expondrá más adelante, en el que se analizaron los subgrupos de pacientes con escasa/nula respuesta (pacientes con respuesta insuficiente) al último triptán utilizado antes de dichos ensayos, lasmiditán mostró eficacia para las variables de ausencia del dolor, ausencia del SMM y alivio del dolor a las 2 horas de la administración de la primera dosis, siendo todas las comparaciones estadísticamente significativas frente al placebo para las dosis de 100 mg y 200 mg. Por lo tanto, y teniendo en cuenta las limitaciones que se expondrán más adelante, se dispone de datos de eficacia en pacientes con respuesta insuficiente al menos a un triptán. Estos resultados supondrían un beneficio clínico en un subgrupo de pacientes en los que actualmente existen pocas opciones de tratamiento eficaces.

Hay que tener en cuenta que, en este subgrupo, la RAR es del 15-17% (es decir, habría que tratar a 6-7 pacientes con respuesta insuficiente a triptanes con lasmiditán para que uno consiguiera ausencia del dolor a las 2 horas). Por lo tanto, si bien no todos los pacientes con respuesta insuficiente a triptanes conseguirían respuesta con lasmiditán, su uso en este subgrupo de pacientes con escasas opciones eficaces de tratamiento sí podría resultar en un beneficio clínico.

Discusión¹⁶

Lasmiditán ha demostrado superioridad frente a placebo de forma estadísticamente significativa para todas las dosis estudiadas en los ensayos de dosis única y de consistencia, suponiendo un beneficio clínico modesto en las variables estudiadas. Su perfil de seguridad incluye mareos, somnolencia, fatiga, parestesia, náuseas, vértigo, hipoestesia y debilidad muscular, y destacan otros EA, como la aparición de síndrome serotoninérgico y el comportamiento y la ideación suicida.

La eficacia de lasmiditán ha sido evaluada en la fase aguda de ataques de migraña en pacientes con migraña episódica (5,15 ataques de media al mes). No se incluyeron pacientes con MC en los ensayos pivotaes.

Lasmiditán se comercializa como comprimidos recubiertos de 50 mg y 100 mg. La dosis de 50 mg dispone de menor evidencia y, en las variables en las que ha sido estudiada, ha demostrado una eficacia menor que la de 100 mg y 200 mg. La consistencia de respuesta para esta dosis no ha sido evaluada.

Los triptanes son, actualmente, el estándar de tratamiento en crisis de migraña moderadas-graves. Sin embargo, lasmiditán no se ha comparado frente a triptanes en ninguno de los ensayos pivotaes que llevaron a su aprobación por parte de la EMA.

No obstante, los triptanes 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.

En el ensayo CENTURION, alrededor del 64% de la población de seguridad (y aproximadamente el 45% de la población ITT) presentaba una respuesta insuficiente a triptanes (definida como problemas de eficacia o tolerabilidad con los triptanes, o contraindicaciones a los mismos). En un análisis de este subgrupo de pacientes, se demostró la superioridad de lasmiditán, a dosis de 100 mg y 200 mg, frente a placebo en la variable ausencia de dolor a las 2 h (RAR de 15,2% y 16,8%, para la dosis de 100 mg y 200 mg, que corresponden a un número de pacientes necesarios a tratar (NNT) de 7 y 6 pacientes, respectivamente). Sería necesario tratar a 6-7 pacientes con lasmiditán para asegurar la ausencia de dolor a las 2 horas en uno de ellos. Teniendo en cuenta que se trata de una población con respuesta insuficiente a triptanes, los resultados son modestos, pero podrían ser importantes. Por tanto, lasmiditán (a las dosis de 100mg y 200 mg) podría ser una opción válida de tratamiento en pacientes en los que la respuesta a triptanes sea insuficiente.

La migraña es, por sí misma, un factor de riesgo de aparición de enfermedades CV. Además, se asocia con un mayor riesgo de ciertos eventos CV relacionados, a su vez, con una mayor morbilidad. Por el momento, se dispone de escasas opciones de tratamiento que hayan demostrado eficacia y seguridad en pacientes con migraña y enfermedades CV, ya que, o bien se contraindica el uso en pacientes con enfermedades CV por el aumento de riesgo de EA CV, o la información es insuficiente por la escasa representatividad de pacientes con enfermedades CV en los ensayos clínicos. El perfil de 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; y este grupo de fármacos está contraindicado 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. Asimismo, los pacientes con enfermedades CV no controladas, inestables o recientemente diagnosticadas, como cardiopatía isquémica, vasoespasmo arterial coronario, isquemia cerebral, IM, SCA, etc., fueron excluidos de los ensayos pivotaes de rimegepant, por lo que

solamente en torno al 0,4-1,2% de los pacientes incluidos en dichos ensayos presentaban contraindicaciones a los triptanes¹⁵. La escasez de datos no permite, por el momento, posicionar rimegepant como una opción válida en pacientes en los que los triptanes están contraindicados.

En cuanto a lasmiditán, los pacientes con enfermedad arterial coronaria, arritmia clínicamente significativa o hipertensión no controlada fueron incluidos en los ensayos SPARTAN y CENTURION. En el conjunto de datos provenientes de ensayos de fase II/III utilizado para el análisis de seguridad, el 16,3% de los pacientes tratados con lasmiditán presentaban alguna enfermedad CV antes del inicio. En el ensayo SPARTAN, en torno al 6% de los pacientes tenían historia de al menos un evento cardíaco (pero no se dispone de datos concretos de los eventos ocurridos, ni de eventos con mayor componente vascular). En el resto de ensayos, no se dispone del dato concreto de pacientes con enfermedades CV, ya que se expusieron de forma conjunta con aquellos que presentan factores de riesgo CV. En los ensayos SAMURAI, SPARTAN y CENTURION, un porcentaje variable de los pacientes incluidos presentaba uno o varios factores de riesgo CV (ningún factor de riesgo: 39,8%, un factor de riesgo, 36,2%, dos factores de riesgo, 19,0%, etc.) de los incluidos, siendo el factor de riesgo más frecuente la edad mayor de 40 años (53,3% de los pacientes incluidos en los ensayos SAMURAI, SPARTAN y CENTURION). Por tanto, aunque en los ensayos de lasmiditán sí se incluyeron pacientes con enfermedades CV y/o factores de riesgo para las mismas, no se han analizado los resultados en este subgrupo como tal.

En cuanto a las recomendaciones de uso de lasmiditán, la Sociedad Americana de Cefalea 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). Las guías clínicas europea y española no incorporan, por el momento, recomendaciones sobre el uso de lasmiditán^{14,30}.

Se dispone de dos metanálisis en red que comparan la eficacia y seguridad de lasmiditán frente a rimegepant y ubrogepant en el tratamiento agudo de la migraña^{31,32}. Asimismo, se dispone de otro metanálisis que compara la eficacia y seguridad de lasmiditán, rimegepant, ubrogepant y distintos triptanes³³.

En el metanálisis de Polavieja *et al*²⁹, 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 al³⁰ 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.

En el metanálisis de Yang et al³¹, almotriptán, eletriptán, rizatriptán, sumatriptán, y zolmitriptán, a todas o a alguna de las dosis estudiadas, se asociaron de forma estadísticamente significativa con mayores OR para la ausencia de dolor a las 2 horas en comparación con lasmiditán. Asimismo, almotriptán, eletriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán, a todas o a alguna de las dosis estudiadas, se asociaron de forma estadísticamente significativa con mayores OR para el alivio del dolor a las 2 horas en comparación con lasmiditán. 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, 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.

Se dispone asimismo de un análisis *post hoc*²³ de los ensayos SAMURAI y SPARTAN, en el que se analizaron los subgrupos de pacientes con buena respuesta global (definida como buenos respondedores) o escasa/nula (pacientes con respuesta insuficiente) al último triptán utilizado antes de dichos ensayos, así como otro subgrupo en el que no se habían utilizado previamente triptanes. Se abordó la multiplicidad derivada de los análisis por subgrupos de tratamiento comparando el número real de resultados significativos con los esperados sólo por azar. En los análisis de subgrupos, lasmiditán mostró eficacia en los subgrupos de buenos respondedores, de pacientes con respuesta insuficiente, y de pacientes en los que no se habían utilizado previamente triptanes, para las variables de ausencia del dolor, ausencia del SMM y alivio del dolor a las 2 horas de la administración de la primera dosis, siendo todas las comparaciones estadísticamente significativas frente al placebo para las dosis de 100 mg y 200 mg (no así para la dosis de 50 mg: sólo se alcanzó significación estadística en el alivio del dolor a las 2 horas en los pacientes buenos respondedores y con respuesta insuficiente; y en la ausencia del dolor en pacientes en los que no se habían utilizado previamente triptanes). Este análisis tiene ciertas limitaciones, entre ellas su propia naturaleza de análisis *post hoc* y el bajo número de pacientes incluidos en algunos subgrupos, que la respuesta previa a triptanes fue clasificada como buena o escasa/nula de forma subjetiva por los pacientes, y la falta de una comparación directa entre lasmiditán y un triptán en pacientes que anteriormente habían mostrado respuesta insuficiente a triptanes por la falta de comparador activo en los ensayos SAMURAI y SPARTAN. Este análisis *post hoc* fue financiado y realizado por el TAC de lasmiditán.

Por tanto, la evidencia indirecta sugeriría, si bien con importantes limitaciones, que la eficacia de lasmiditán sería menor a la de la mayoría de los triptanes, y no se puede concluir la superioridad o inferioridad de lasmiditán frente a rimegepant. Asimismo, la evidencia indirecta, teniendo en cuenta las limitaciones que le son propias, apoyaría que lasmiditán podría ser eficaz en pacientes con una respuesta insuficiente a triptanes (entendida como respuesta inconsistente, escasa o muy escasa a los triptanes, o que hubieran discontinuado el último triptán utilizado por falta de eficacia o tolerabilidad, o contraindicaciones a los triptanes en el ensayo CENTURION).

Conclusión

Lasmiditán ha sido autorizado en pacientes adultos para el tratamiento agudo de la fase de cefalea de los ataques de migraña, con o sin aura.

La eficacia y seguridad de lasmiditán se ha estudiado en tres ensayos fase III, controlados con placebo: dos de ataque único (SAMURAI Y SPARTAN) y otro donde se evalúa la consistencia de la respuesta en un máximo de 4 ataques (CENTURION).

Lasmiditán ha demostrado un beneficio clínico modesto en comparación con placebo en la variable principal ensayada a las dosis de 100 y 200 mg, ausencia del dolor a las 2 horas de la administración en todos los ensayos con RAR frente a placebo entre 10-17% (NNT 6-10; dosis de 100 mg) y 16-21% (NNT 5-6; dosis de 200 mg). Asimismo, lasmiditán ha demostrado la consistencia del efecto en múltiples administraciones, con unos resultados similares a los obtenidos en los ensayos de dosis única, confirmando la consistencia del efecto de lasmiditán cuando se usa en más de una crisis de migraña. Estos resultados otorgan robustez a los obtenidos en los ensayos de dosis única.

No existen comparaciones directas de lasmiditán con triptanes (que son el tratamiento específico estándar), ni con otros fármacos para el tratamiento de la migraña. La evidencia indirecta sugeriría, si bien con importantes limitaciones, que la eficacia de lasmiditán sería menor a la de la mayoría de los triptanes, y que no se puede concluir la superioridad o inferioridad de lasmiditán frente a rimegepant.

Asimismo, los resultados de un análisis en un subgrupo de pacientes que declararon respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación a triptanes apoyan que este grupo de pacientes podrían responder a lasmiditán. El NNT en este grupo de pacientes estaría en torno a 6-7 pacientes.

Los EA más comunes en los pacientes tratados con lasmiditán son mareos, somnolencia, fatiga, parestesia, náuseas, vértigo, hipoestesia y debilidad muscular, con una relación dosis-respuesta en la mayoría de ellos. Los EA graves fueron poco frecuentes, e incluyeron el síndrome serotoninérgico. Se registraron EA relacionados con el potencial abuso, como la sensación de anormalidad, estado de ánimo eufórico, sueños anormales y sensación de embriaguez, especialmente con el aumento de la dosis. Destacan asimismo otros EA, como el comportamiento y la ideación suicida.

Se han establecido como riesgos identificados importantes los efectos sobre el SNC y el deterioro en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria; como riesgos potenciales importantes, los resultados adversos en embarazos y el mal uso/abuso de lasmiditán; y falta información sobre su uso intermitente a largo plazo.

Con la evidencia disponible actualmente, lasmiditán podría ser una opción a valorar para el tratamiento de la fase de cefalea en pacientes adultos con crisis moderadas/severas de migraña episódica (y entre 3-8 días de migraña al mes) 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. No se dispone de evidencia en migraña crónica (≥ 15 días de cefalea al mes, siendo esta de características migrañosas al menos 8 días al mes).

Asimismo, lasmiditán podría ser una opción de tratamiento a valorar en pacientes adultos con crisis moderadas/severas de migraña episódica (y entre 3-8 días de migraña al mes)

que padezcan ciertas enfermedades CV que contraindiquen el uso de triptanes. En concreto, en los ensayos SPARTAN y CENTURION se incluyeron pacientes con enfermedad arterial coronaria, arritmias clínicamente significativas e hipertensión no controlada.

La dosis de 50 mg sólo ha sido evaluada en un ensayo, y no se ha estudiado la consistencia de la respuesta a esta dosis. En general, existe menos evidencia de eficacia para esta dosis y su beneficio clínico es menor.

Se debe evaluar el riesgo de abuso de medicamentos que presentan los pacientes y vigilar la posible aparición de síntomas de uso indebido o abuso de lasmiditán, así como advertir a los pacientes que no realicen actividades que requieran una mayor atención, como manejar maquinaria o conducir, durante al menos 8 horas después de tomar cada dosis de lasmiditán, incluso si se sienten lo suficientemente bien como para hacerlo.

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), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), 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

Figura 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares en tratamiento agudo de migraña.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares en tratamiento agudo de migraña											
Nombre	Lasmiditán ¹⁶ <small>Error! No se encuentra el origen de la referencia.</small>	Rimegepant ³⁴	Almo triptán ³⁵	Eletriptán ³⁶	Frova triptán ³⁷	Naratriptán ³⁸	Rizatriptán ^{39,40,41,42}	Sumatriptán ^{43,44,45,46}	Zolmitriptán ^{47,48,49}	Ergotamina/ cafeína ⁵⁰	Paracetamol / cafeína / ergotamina ^{51,52}
Presentaciones comercializadas	Comp. rec. 50 y 100 mg	Liofilizado oral 75 mg	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. bucodisp. 10 mg Película bucodisp. 10 mg	Comp. rec. 50 mg Sol. pulverización nasal 10 y 20 mg Sol. inyect. 6 mg	Comp. bucodisp. 2,5 y 5 mg Comp. rec. 2,5 mg Sol. pulv. nasal 5 mg	Comp. 1mg y 100 mg	Comp. 300 mg, 100mg y 1 mg Supositorios 400, 100 y 2 mg
Posología	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 tomarse más de 200 mg en 24 horas.	Tratamiento agudo: 75 mg, según se requiera, una vez al día. Dosis máxima diaria 75 mg	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. pulv. 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	Sí										

en FT								
Efectos adversos	Muy comunes: mareo Comunes: anomalías del sueño, descoordinación, parestesia, hipoestesia, somnolencia, alteración visual, vértigo, palpitaciones, vómitos, náuseas, debilidad muscular, sensación de anormalidad, fatiga, malestar.	Comunes: náuseas	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 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 po-	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	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.	Interacción con derivados ergóticos. Comp. bucodisp.: facilita la admin. Vía nasal: puede ser alternativa si aparecen náuseas y vómitos que impidan uso de vía oral.	Interacción con inhibidores CYP3A4 (entre otros triptanes).

	dría ser aditivo.	vómitos.			y vómitos.		
Otras características diferenciales	La influencia de lasmiditán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe advertir a los pacientes que no realicen actividades que requieran una mayor atención, como manejar maquinaria o conducir, durante al menos 8 horas después de tomar cada dosis de lasmiditán, incluso si se sienten lo suficientemente bien como para hacerlo.		Contraindicado en pacientes con ciertas patologías CV.				

BCRP = proteína de resistencia al cáncer de mama; Bucodisp. = bucodispersables; Comp. = comprimidos; Comp. rec. = comprimidos recubiertos; P-gp = glicoproteína P; SC = subcutáneo; Sol. inyect. = solución inyectable; Sol. pulv. = solución para pulverización.

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular en el conjunto de los ensayos SAMURAI, SPARTAN y CENTURION.

Characteristic (unit)	(N = 5016)
ACC/AHA recommended variables^a, n/Nx (%)	
Age >40 years	2673/5016 (53.3)
Current smoker ^b	503/3474 (14.5)
High total cholesterol (≥ 240 mg/dL)	542/5003 (10.8)
Low HDL-cholesterol ^b (<40 mg/dL men, <50 women)	1169/3720 (31.4)
High blood pressure (SBP ≥ 140 mmHg and/or medical history of hypertension at baseline)	1017/5016 (20.3)
Medical history of diabetes mellitus, total, n/Nx (%)	253/5016 (5.0)
Type 1	8 (0.2)
Type 2	172 (3.4)
Type Unspecified	73 (1.5)

Abbreviations: ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; CAD = coronary artery disease; CV = cardiovascular; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; N = Number of patient in the analysis population; n = number of patients in specified category; Nx = number of patients with non-missing data; used as denominator; N/A = not applicable; SBP = systolic blood pressure.

^a American College of Cardiology/American Heart Association guideline-recommended variables for CV risk assessment in adults without diagnosed disease (Goff Jr et al. 2014).

^b Current smoking status, LDL, HDL, family history of CAD, and postmenopausal status were not assessed in Study LAIJ; hence, denominators reflect populations assessed in Studies 301/LAHJ and 302/LAHK.

Tabla 3. Resultados de eficacia de los ensayos SAMURAI y SPARTAN.

	SAMURAI (301/LAHJ)			SPARTAN (302/LAHK)			
	Lasmiditán		Placebo	Lasmiditán			Placebo
	100 mg	200 mg		50 mg	100 mg	200 mg	
Ausencia de dolor a las 2 horas							
n	503	518	524	556	532	528	540
Respondedores (n, %)	142 (28,2%)	167 (32,2%)	80 (15,3%)	159 (28,6%)	167 (31,4%)	205 (38,8%)	115 (21,3%)
Reducción absoluta de riesgo (RAR) (IC 95%)	12,9% (8,0%; 18,0%)	16,9% (11,9%; 22,0%)	---	7,3% (2,2%; 14,2%)	10,1% (4,9%; 15,3%)	17,5% (12,1%; 22,9%)	---
Valor p	< 0,001	< 0,001	---	0,006	< 0,001	< 0,001	---
NNT (IC 95%)	8 (6;13)	6 (5;8)	---	14 (8;45)	10 (7; 20)	6 (4;8)	---
Ausencia del SMM a las 2 horas							
N	469	481	488	512	500	483	514
Respondedores (n, %)	192 (40,9%)	196 (40,7%)	144 (29,5%)	209 (40,8%)	221 (44,2%)	235 (48,7%)	172 (33,5%)
Reducción absoluta de riesgo (RAR) (IC 95%)	11,4% (5,4%; 17,4%)	11,2% (5,3; 17,2%)	---	7,3% (1,5%; 13,3%)	10,7% (4,8%; 16,7%)	15,2% (9,1%; 21,2%)	---
Valor p	< 0,001	< 0,001	---	0,018	< 0,001	< 0,001	---
NNT (IC 95%)	9 (6;19)	9 (6;19)	---	14 (8;67)	9 (6;21)	7 (5;11)	---

Alivio del dolor a las 2 horas							
N	562	555	554	598	571	565	576
Respondedores (n, %)	304 (54,1%)	303 (54,6%)	217 (39,2%)	332 (55,5%)	341 (59,7%)	343 (60,7%)	258 (44,9%)
Reducción absoluta de riesgo (RAR) (IC 95%)	14,9% (9,1%; 20,7%)	15,4% (9,6%; 21,2%)	---	10,6% (5,0%; 16,4%)	14,8% (9,2%; 20,6%)	15,8% (10,2%; 21,6%)	---
Valor p	< 0,001	< 0,001	---	< 0,001	< 0,001	< 0,001	---
NNT (IC 95%)	7 (5;11)	6 (5;10)	---	9 (6;20)	7 (5;11)	6 (5;10)	---

Tabla 4. Secuencias de tratamiento en el estudio CENTURION.

Treatment Group Sequences	Attack 1	Attack 2	Attack 3	Attack 4
Lasmiditan 200 mg	LTN200	LTN200	LTN200	LTN200
Lasmiditan 100 mg	LTN100	LTN100	LTN100	LTN100
Control 1	Placebo	Placebo	LTN50	Placebo
Control 2	Placebo	Placebo	Placebo	LTN50

Abbreviations: LTN50 = lasmiditan 50 mg; LTN100 = lasmiditan 100 mg; LTN200 = lasmiditan 200 mg.

Tabla 5. Resultados de eficacia en el ensayo CENTURION (variables de ataque único).

CENTURION (LAIJ)	Lasmitidán		Placebo
	100 mg	200 mg	
VARIABLES DE ATAQUE ÚNICO (ITT)	N = 419	N = 434	N = 443
Ausencia del dolor a las 2 horas tras la dosis para el primer ataque			
Respondedores (n, %)	108 (25,8%)	127 (29,3%)	37 (8,4%)
Reducción absoluta de riesgo (RAR) (IC 95%)	17,4% (12,5%; 22,3%)	20,9% (15,9%; 25,9%)	---
Valor p	< 0,001	< 0,001	---
NNT (IC 95%)	6 (4;8)	5 (4;6)	---
Alivio del dolor a las 2 horas tras la dosis para el primer ataque			
Respondedores (n, %)	274 (65,4%)	283 (65,3%)	183 (41,3%)
Reducción absoluta de riesgo (RAR) (IC 95%)	24,1% (17,6; 30,5%)	23,9% (17,5%; 30,3%)	---
Valor p	< 0,001	< 0,001	---
NNT (IC 95%)	4 (3;6)	4 (3;6)	---
Alivio sostenido del dolor hasta 24 horas tras la dosis para el primer ataque			
Respondedores (n, %)	57 (13,6%)	75 (17,3%)	19 (4,3%)
Reducción absoluta de riesgo (RAR) (IC 95%)	9,3% (5,5%; 13,1%)	13,0% (9,0%; 17,0%)	---
Valor p	< 0,001	< 0,001	---
NNT (IC 95%)	11 (8;18)	8 (6;11)	---
Alivio sostenido del dolor hasta 48 horas tras la dosis para el primer ataque			
Respondedores (n, %)	39 (9,3%)	67 (15,4%)	19 (4,3%)
Reducción absoluta de riesgo (RAR) (IC 95%)	5,0%	11,1%	---
Valor p	<0,01	<0,001	---
NNT (IC 95%)	20 (12;59)	9 (7;14)	---
Ausencia del SMM a las dos horas tras la dosis para el primer ataque			
N	376	395	396
Respondedores (n, %)	152 (40,4%)	154 (39,0%)	111 (28,0%)
Reducción absoluta de riesgo (RAR) (IC 95%)	12,4% (5,7%; 19,0%)	11,0% (4,4%; 17,5%)	---
Valor p	< 0,001	0,001	---
NNT (IC 95%)	8 (5;18)	9 (6;23)	---
Ausencia del dolor a las dos horas en el subgrupo de pacientes con respuesta insuficiente a triptanes			
N	183	203	193
Respondedores (n, %)	44 (24,0%)	52 (25,6%)	17 (8,8%)
Reducción absoluta de riesgo (RAR) (IC 95%)	15,2% (7,9%; 22,6%)	16,8% (9,6%; 24,0%)	---
Valor p	<0,001	<0,001	---
NNT (IC 95%)	7 (4;13)	6 (4;10)	---

Tabla 6. Resultados de eficacia en el ensayo CENTURION (variables de consistencia).

CENTURION (LAIJ)	Lasmiditán		Placebo
	100 mg	200 mg	
VARIABLES DE ATAQUE ÚNICO (ITT)	N = 419	N = 434	N = 443
Variables de consistencia (ITT Consistency)			
Ausencia del dolor a las 2 horas tras la dosis en al menos 2 de 3 ataques			
N	340	336	373
Respondedores (n, %)	49 (14,4%)	82 (24,4%)	16 (4,3%)
Reducción absoluta de riesgo (RAR) (IC 95%)	10,1% (5,9%; 14,4%)	20,1% (15,1%; 25,1%)	---
Valor p	< 0,001	< 0,001	---
NNT (IC 95%)	10 (7;17)	5 (4;7)	---
Alivio del dolor a las 2 horas tras la dosis en al menos 2 de 3 ataques			
N	332	333	320
Respondedores (n, %)	207 (62,3%)	222 (66,7%)	118 (36,9%)
Reducción absoluta de riesgo (RAR) (IC 95%)	25,4% (18,1%; 32,9%)	29,8% (22,5%; 37,1%)	---
Valor p	< 0,001	< 0,001	---
NNT (IC 95%)	4 (3;6)	3 (3;4)	---

Tabla 7. Ausencia de dolor a las 2 horas en pacientes que trataron cuatro crisis en el ensayo CENTURION.

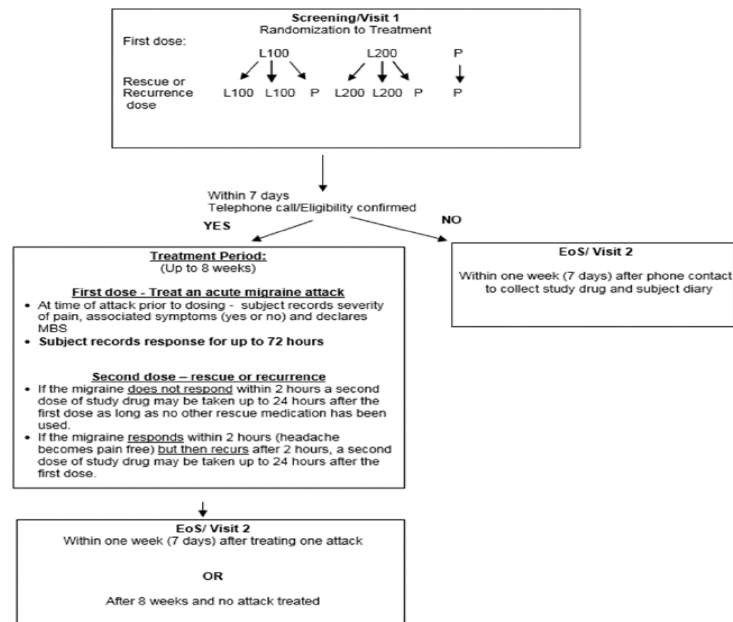
	L100 mg (N=325)	L200 mg (N=306)	Control (N=387)
Headache Pain-Free at 2 hours, n (%)			
Have 4 attacks			
0 out of 4 attacks	76 (23.4)	59 (19.3)	122 (31.5)
1 out of 4 attacks	49 (15.1)	45 (14.7)	43 (11.1)
2 out of 4 attacks	20 (6.2)	30 (9.8)	17 (4.4)
3 out of 4 attacks	17 (5.2)	19 (6.2)	5 (1.3)
4 out of 4 attacks	6 (1.8)	9 (2.9)	2 (0.5)
Have 3 attacks			
0 out of 3 attacks	67 (20.6)	54 (17.6)	105 (27.1)
1 out of 3 attacks	29 (8.9)	30 (9.8)	17 (4.4)
2 out of 3 attacks	8*	14*	4*
3 out of 3 attacks	1 (0.3)	5 (1.6)	3 (0.8)
Have 2 attacks			
0 out of 2 attacks	60 (18.5)	55 (18.0)	73 (18.9)
1 out of 2 attacks	30*	21*	11*
2 out of 2 attacks	7*	16*	1*
At least 3 out of 4 attacks	24 (7.4)	33 (10.8)	10 (2.6)
Odds Ratio (95% CI)	3.01 (1.42, 6.40)	4.58 (2.22, 9.47)	
p-value vs Control	0.004	<0.001	

Tabla 8. Número y porcentaje de crisis en las que se consiguió ausencia del dolor a las 2 horas, por trimestre de tratamiento, en el ensayo GLADIATOR.

Pain Free at 2 hours, n/N (%)	LTN 100 mg N=9966	LTN 200 mg N=9731	All Migraine Attacks N=19,697
Overall	2358/8837 (26.7)	2733/8479 (32.2)	5091/17316 (29.4)
Q1	1115/4080 (27.3)	1312/4015 (32.7)	2427/8095 (30.0)
Q2	558/2133 (26.2)	653/1978 (33.0)	1211/4111 (29.5)
Q3	343/1469 (23.3)	441/1437 (30.7)	784/2906 (27.0)
Q4	342/1155 (29.6)	327/1049 (31.2)	669/2204 (30.4)

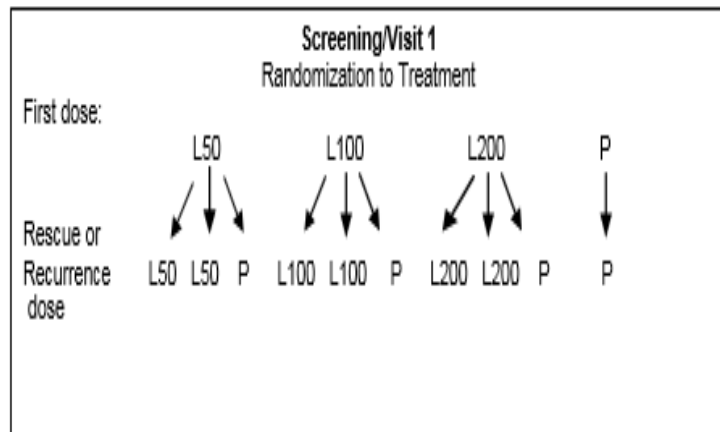
Abbreviations: LTN = lasmiditan; mITT = modified intent-to-treat; N = total number of treated migraine attacks; n = total number of migraine attacks at 2 hours postdose.

Figura 1. Esquema del ensayo SAMURAI.



Abbreviations: EoS = End of Study; L100 = lasmiditan 100 mg, L200 = lasmiditan 200 mg; MBS = Most Bothersome Symptom; P = placebo.

Figura 2. Esquema del ensayo SPARTAN.



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. Matías-Guiu, 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.
9. 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: 07/07/2022]
10. 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: 07/07/2022]
11. 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.
12. Fernandez-Concepción, O., Canuet-Delís, L. Discapacidad y calidad de vida en pacientes con migraña: factores determinantes. *Rev Neurol* 2003; 36 (12): 1105-1112.
13. 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.
14. 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.
15. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. 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: 06/10/2022].
16. 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:10/05/2023].
17. Ficha técnica de lasmiditán (Rayvow). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211587016/FT_1211587016.pdf [última consulta:10/05/2023].
18. Goff, D. C., Lloyd-Jones, D. M., Bennett, G., Coady, S., D'Agostino, R. B., Gibbons, R., et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 (25_suppl_2) S49-S73.

19. 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.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [A23-35] Lasmiditan (migraine) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a23-35.html> [última consulta: 09/08/2023]
21. Zorginstituut Nederland. GVS advice lasmiditan (Rayvow®) for the treatment of migraine. Disponible en: <https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2023/02/22/gvs-advice-lasmiditan-rayvow>. [última consulta: 09/08/2023]
22. Posner, K., Brown, G. K., Stanley, B., Brent, D. A., Yershova, K. V., Oquendo, M. A., et al. The Columbia–Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011; 168(12); 1266-1277.
23. Dunkley, E. J. C., Isbister, G. K., Sibbritt, D., Dawson, A. H., Whyte, I. M. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003; 96(9); 635-642
24. Sternbach, H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148(6); 705-713.
25. Kniewel, K., Buchanan, A. S., Lombard, L., Baygani, S., Raskin, J., Krege, J. H., et al. Lasmiditan for the acute treatment of migraine: subgroup analyses by prior response to triptans. *Cephalalgia* 2020; 40(1), 19-27.
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. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Ficha técnica de Vydura (rimegepant). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221645002/FT_1221645002.html [última consulta: 06/10/2022].
35. Ficha técnica Amignul (almotriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63025/FT_63025.html [Última consulta: 21/11/2022].
36. Ficha técnica Relpax (eletriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64125/FT_64125.html [Última consulta: 21/11/2022].
37. Ficha técnica Forvey (frovatriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65009/FT_65009.html [Última consulta: 21/11/2022].
38. Ficha técnica Naramig (naratriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61828/FT_61828.html [Última consulta: 21/11/2022].

39. Ficha técnica Maxalt (rizatriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62289/FT_62289.html [Última consulta: 21/11/2022].
40. Ficha técnica Maxalt max (rizatriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62291/FT_62291.html [Última consulta: 21/11/2022].
41. Ficha técnica Rizaport (rizatriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83547/FT_83547.html [Última consulta: 10/05/2023].
42. Ficha técnica de Rizatriptán Flas Cinfa (rizatriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77121/FT_77121.html [Última consulta: 21/11/2022].
43. Ficha técnica de Imigran Neo (sumatriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66406/FT_66406.html [Última consulta: 21/11/2022].
44. Ficha técnica de Sumatriptán Sandoz comprimidos recubiertos (sumatriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66453/FT_66453.html [Última consulta: 21/11/2022].
45. Ficha técnica de Imigran solución para pulverización nasal (sumatriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61629/FT_61629.html [Última consulta: 21/11/2022].
46. Ficha técnica de Imigran solución inyectable (sumatriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59973/FT_59973.html [Última consulta: 21/11/2022].
47. Ficha técnica de Zomig (zolmitriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61826/FT_61826.html [Última consulta: 10/05/2023].
48. Ficha técnica de Zomig flas (zolmitriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65795/FT_65795.html [Última consulta: 21/11/2022].
49. Ficha técnica de Zomig solución para pulverización nasal (zolmitriptán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65163/FT_65163.html [Última consulta: 21/11/2022].
50. Ficha técnica de Cafergot (cafeína/ergotamina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/17558/FT_17558.html [Última consulta: 21/11/2022].
51. Ficha técnica de Hemicraneal comprimidos (paracetamol/cafeína/ergotamina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/39228/FT_39228.html [Última consulta: 21/11/2022].
52. Ficha técnica de Hemicraneal supositorios (paracetamol/cafeína/ergotamina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/47156/FT_47156.html [Última consulta: 21/11/2022].