

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-239/V1/08022024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de atogepant (Aquipta®) en profilaxis de la migraña en adultos que tengan al menos 4 días de migraña al mes

Fecha de publicación: 08 de febrero de 2024

Índice

Índice.....	1
Introducción.....	1
Atogepant (Aquipta®) (21,22).....	3
Farmacología (21,22).....	3
Eficacia (21).....	3
Resultados (ver tabla 2 en el anexo).....	5
Resultados por subgrupos.....	6
Seguridad (21,22).....	7
Discusión.....	9
Conclusión.....	13
Grupo de expertos.....	15
Anexo.....	16
Referencias.....	23

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 pulsátil (1).

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 alimentos (2).

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 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 vómitos (2).



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 (5-8).

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 años (10). Su prevalencia es mayor en mujeres (entre dos y tres veces más frecuente que en hombres) (9-11).

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 (11-13).

El abordaje terapéutico se fundamenta en el tratamiento sintomático de las crisis de migraña y en la prevención de las mismas (14). El tratamiento sintomático se puede dividir en inespecífico (analgésicos y AINE), específico (agonistas de los receptores 5-HT_{1B/D}, o 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).

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 asociada (14).

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 migraña (15).

El tratamiento preventivo es, en general, 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 MC (15-18). 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 mensuales (19). 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 se debe realizar en función de las características del paciente (15).

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 MC (15), y por otra, dos fármacos de administración oral, rimegepant y atogepant. Rimegepant ha sido autorizado en la UE para el tratamiento agudo y el tratamiento preventivo de la ME, mientras que atogepant ha demostrado eficacia en la profilaxis de la ME y la MC (20,21) (ver tabla 1 en el anexo).

Atogepant (Aquipta®) (21,22)

Atogepant (Aquipta®) ha sido autorizado para la profilaxis de la migraña en adultos que tengan al menos 4 días de migraña al mes.

Se dispone de comprimidos de atogepant 10 y 60 mg. La dosis recomendada es de 60 mg de atogepant por vía oral una vez al día. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

La dosis recomendada en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4 o del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP, por sus siglas en inglés) es de 10 mg al día, así como en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [ClCr] 15-29 ml/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal (ClCr <15 ml/min). Atogepant se debe evitar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Farmacología (21,22)

Atogepant inhibe varios receptores de la familia de los receptores de la calcitonina/CGRP implicados en la fisiopatología de la migraña. Sin embargo, aún no se ha establecido el mecanismo de acción preciso de atogepant en la profilaxis de la migraña.

Atogepant se elimina principalmente a través del CYP3A4. Los inhibidores potentes del CYP3A4 pueden aumentar significativamente la exposición sistémica a atogepant. Atogepant es un sustrato de la P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 y OAT1. Los inhibidores del OATP pueden aumentar significativamente la exposición sistémica a atogepant.

Eficacia (21)

Se dispone de 2 ensayos pivotaes, el ensayo 3101-301-002 (ensayo ADVANCE (23)), en el que se estudió atogepant en el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes con ME y el ensayo 3101-303-002 (ensayo PROGRESS (24)) en el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes con MC. El diseño de los ensayos ADVANCE y PROGRESS es muy similar, por lo que se expondrá de forma conjunta, enumerando las diferencias entre ellos. Se dispone también de un estudio de apoyo, el estudio de búsqueda de dosis CGP-MD-01, que incluyó pacientes con ME, y de un ensayo abierto a largo plazo, el ensayo 3101-302-002 (25), que evaluó la seguridad y tolerabilidad de atogepant durante 52 semanas en pacientes con ME, cuyos resultados no se presentarán en este apartado.

Los ensayos ADVANCE y PROGRESS son ensayos fase III, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos, que evaluaron la eficacia, seguridad y tolerabilidad de atogepant a distintas dosis en la profilaxis de la migraña (en concreto, de la ME en el ensayo ADVANCE y de la MC en el ensayo PROGRESS). Dichos estudios constaron de 3 fases: una fase de cribado de 4 semanas, una fase de tratamiento doble ciego de 12 semanas y una fase de seguridad de seguimiento de 4 semanas (ver figuras 1 y 2 en el anexo). El ensayo ADVANCE se realizó en centros estadounidenses, mientras que el ensayo PROGRESS se llevó a cabo en centros de todo el mundo, incluidos un 35% de pacientes incluidos en centros europeos.

Ambos ensayos reclutaron pacientes de 18 a 80 años de edad que tenían antecedentes de al menos un año de migraña con inicio antes de los 50 años. El ensayo ADVANCE incluyó pacientes con migraña con o sin aura consistente con un diagnóstico según los criterios ICHD-3, que hubieran experimentado de 4 a 14 días de migraña al mes de media en los 3 meses anteriores al cribado, así como durante la fase de cribado de 28 días.

En el ensayo PROGRESS, se incluyeron pacientes con MC consistente con un diagnóstico según los criterios ICHD-3, que hubieran experimentado, de media, ≥ 15 días de cefalea al mes en los 3 meses anteriores al cribado, así como durante la fase de cribado de 28 días, y ≥ 8 DDM durante la fase de cribado de 28 días.

En el ensayo ADVANCE se excluyeron, entre otros, los pacientes con diagnóstico de MC, así como en el ensayo PROGRESS se excluyeron aquellos con diagnóstico de ME.

Ambos estudios excluyeron, entre otros, a los pacientes con enfermedades cardio y cerebrovasculares como infarto de miocardio, ictus o accidentes isquémicos transitorios, etc., en los seis meses anteriores a la selección, los que tuvieran historia de respuesta inadecuada a más de 4 medicamentos para la prevención de la migraña (actuando 2 de ellos por distinto mecanismo de acción), y aquellos con enfermedades hematológicas, endocrinas, pulmonares, renales, hepáticas, gastrointestinales o neurológicas significativas. Los pacientes con cefalea por abuso de medicamentos (es decir, que usen triptanes > 10 días/mes, o analgésicos simples > 15 días/mes) fueron excluidos del ensayo de ME, pero no del de MC.

Por su parte, en el ensayo PROGRESS se excluyeron los pacientes que hubieran tomado previamente atogepant, más de 3 dosis de rimegepant o ubrogepant, o anticuerpos monoclonales frente al CGRP en los últimos seis meses (no se dispone de la información del ensayo ADVANCE).

En cuanto a los medicamentos concomitantes, en el ensayo ADVANCE se prohibió cualquier medicamento con eficacia demostrada para la prevención de la migraña (por ejemplo, amitriptilina, topiramato, propranolol, etc.), mientras que en el Ensayo PROGRESS se incluyeron pacientes que tomaran un medicamento eficaz para la prevención de la migraña si la dosis había sido estable y se toleraba bien durante al menos 12 semanas antes de la visita de inicio del ensayo, permitiendo su uso a dosis estables durante el mismo. En ambos ensayos se prohibieron los anticuerpos monoclonales frente al CGRP durante el ensayo y en los 6 meses previos al inicio del mismo, así como uso de toxina botulínica en el ensayo PROGRESS.

En el ensayo ADVANCE, en el que los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir atogepant 10 mg, 30 mg, 60 mg o placebo una vez al día, dicha aleatorización se estratificó en función de la exposición previa (sí, no) a una medicación preventiva de la migraña de eficacia probada. En el ensayo PROGRESS, en el que los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir atogepant 30 mg dos veces al día, 60 mg una vez al día, o placebo, se estratificó en función de la exposición previa (uso actual/ uso pasado/ no uso) a una medicación preventiva de la migraña de eficacia probada (y a su vez, en los pacientes con uso actual o pasado, en “fallo de ≥ 1 tratamiento con el mismo mecanismo de acción, o sin fallo de tratamiento” o “fallo de 2 a 4 medicamentos con distinto mecanismo de acción”), al uso de medicación aguda para la migraña (sí/no) más de 10 días al mes, o más de 15 en el caso de los analgésicos tipo AINE). En este ensayo, la dosis diaria de 60 mg se administró en una dosis única o en dos dosis de 30 mg. Se utilizó un sistema de doble enmascaramiento entre los comprimidos de placebo y de atogepant para mantener el ciego.

Los objetivos de ambos ensayos fueron evaluar la seguridad y tolerabilidad de las dosis de atogepant estudiadas en la prevención de la migraña, y evaluar la superioridad frente a placebo de las dosis de atogepant estudiadas en la prevención de la migraña.

La variable principal de eficacia en ambos ensayos fue el cambio desde el inicio en la media de días con migraña al mes (DMM) durante el periodo de tratamiento de 12 semanas. Las variables secundarias controladas por multiplicidad incluyeron, entre otras, el cambio desde el inicio en la media de días con cefalea al mes, el cambio desde el inicio en la media de días de uso de medicación aguda al mes, y la proporción de pacientes que logró al menos una reducción del 50 % con respecto al inicio en la media de días con migraña al mes (promedio de 3 meses).

La población utilizada para el análisis de eficacia es la llamada “población del estimando hipotético fuera de tratamiento (OTHE, por sus siglas en inglés)”, que excluye a los participantes aleatorizados que nunca recibieron tratamiento o que no disponían de datos diarios iniciales o posteriores (independientemente de que estuvieran o no en tratamiento).

En el ensayo ADVANCE, un total de 910 participantes fueron aleatorizados e incluidos en la población ITT del ensayo 301 (882 en la población OTHE). En total, 805 participantes (88,5% de todos los participantes aleatorizados) completaron el periodo de tratamiento doble ciego de 12 semanas, y las tasas de finalización fueron similares en los 4 grupos de tratamiento (entre el 86,8% y el 90,1% de todos los pacientes aleatorizados). Los motivos más frecuentes de interrupción fueron la retirada por parte del sujeto (3,8%), los eventos adversos (2,7%) y las desviaciones del protocolo (2,6%).

Por su parte, en el ensayo PROGRESS se aleatorizaron 778 sujetos (760 sujetos en la población OTHE). La mayoría de los sujetos aleatorizados (89,2%) completaron el periodo de tratamiento doble ciego. Los principales motivos de interrupción fueron los EA (4,1%) y la retirada por parte del sujeto (3,7%).

En general, las características de los pacientes estaban bien equilibradas entre los brazos del estudio. Las poblaciones de los estudios ADVANCE y PROGRESS eran similares en cuanto a la edad media (41 y 42 años, respectivamente) y la distribución por sexos (87 y 89% mujeres), con diferencias en cuanto a la raza (83,4% de los pacientes de raza blanca en el ensayo ADVANCE y alrededor del 60% en el ensayo PROGRESS), al peso medio (ensayo ADVANCE: 83,9 kg, ensayo PROGRESS: 69,5 kg) y al índice de masa corporal (IMC; 30,46 kg/m² y 25,52 kg/m², respectivamente) de los participantes. La media de DMM en los 3 meses antes del inicio del ensayo ADVANCE fue de 7,4 (desviación estándar (SD)=2,47), mientras que fue de 16,0 (SD=5,91) en el ensayo PROGRESS, mientras que en el periodo basal de 28 días fue de 7-8 y de 18-19, respectivamente. Prácticamente todos los pacientes (>98%) de ambos ensayos tomaban alguna medicación aguda para el tratamiento de las crisis de migraña. Los grupos terapéuticos más frecuentes en los pacientes del ensayo ADVANCE eran “otros” (63,2%), los AINE (63,1%), y los triptanes (48,8%), mientras que en el ensayo PROGRESS fueron los triptanes (72,2%), los AINEs (69,9%) y “otros” (32,3%).

Resultados (ver tabla 2 en el anexo)

En ambos ensayos, se observaron mayores reducciones desde el inicio en la media mensual de días de migraña a lo largo del periodo de tratamiento de 12 semanas para cada una de las dosis de atogepant (10 mg, 30 mg y 60 mg una vez al día en el ensayo ADVANCE, y 30 mg dos veces al día y 60 mg una vez al día en el ensayo PROGRESS) en comparación con placebo, de forma estadísticamente significativa. En concreto, en el ensayo ADVANCE, la reducción de DMM frente a placebo fue de -1,22 (IC95%: -1,79; -0,65), -1,38 (IC95%: -1,94; -0,81) y -1,66 (IC95%: -2,23; -1,10) DMM para las dosis de 10, 30 y 60 mg, respectivamente. En el ensayo PROGRESS, la reducción de DMM frente a placebo fue de -2,24 (IC95%: -3,31; -1,16) y de -1,66 (IC95%: -2,72; -0,59) para las posologías de 30 mg dos veces al día y 60 mg una vez al día, respectivamente.

En cuanto a la variable secundaria cambio respecto al valor basal en la media mensual de días de cefalea a lo largo del periodo de tratamiento de 12 semanas, también se obtuvieron resultados estadísticamente significativos para todas

las dosis de atogepant estudiadas en ambos ensayos. En el ensayo ADVANCE, la reducción de días de cefalea al mes frente a placebo fue de -1,42 (IC95%: -2,03; -0,81), -1,51 (IC95%: -2,11; -0,91) y -1,65 (IC95%: -2,25; -1,04) días para las dosis de 10, 30 y 60 mg, respectivamente. Por su parte, en el ensayo PROGRESS, la reducción de días de cefalea al mes frente a placebo fue de -2,14 (IC95%: -3,20; -1,09) y de -1,72 (IC95%: -2,78; -0,67) días para las posologías de 30 mg dos veces al día y 60 mg una vez al día, respectivamente.

Respecto a la variable secundaria cambio respecto al valor basal en la media mensual de días de administración de medicación aguda a lo largo del periodo de 12 semanas de tratamiento, también se obtuvieron resultados estadísticamente significativos para todas las dosis de atogepant que se estudiaron en ambos ensayos.

En ambos estudios, se observaron mayores reducciones desde el inicio en la media mensual de días de uso de medicación aguda a lo largo del periodo de tratamiento de 12 semanas para cada una de las dosis de atogepant (10 mg, 30 mg y 60 mg en el estudio 301 y 30 mg BID y 60 mg en el estudio 303) en comparación con placebo y fueron estadísticamente significativas tras el ajuste por multiplicidad. En el ensayo ADVANCE, la reducción de días de uso de medicación aguda frente a placebo fue de -1,34 (IC 95%: -1,84; -0,84), -1,31 (IC 95%: -1,81; -0,82) y -1,44 (IC 95%: -1,93; -0,94) días para las dosis de 10, 30 y 60 mg, respectivamente. Por su parte, en el ensayo PROGRESS, la reducción fue de -2,52 (IC 95%: -3,52; -1,53) y -2,09 (IC 95%: -3,09; -1,10) para las posologías de 30 mg dos veces al día y 60 mg una vez al día, respectivamente.

En el ensayo ADVANCE, el 54,6%, 58,5% y 59,3% de los pacientes tratados con atogepant 10, 30 y 60 mg redujeron al menos al 50% en los DMM en las 12 semanas, correspondiendo a unos OR frente a placebo de 2,91 (IC 95%: 1,95; 4,33), 3,46 (IC 95%: 2,32; 5,14) y 3,55 (IC 95%: 2,39; 5,28), respectivamente. En el ensayo PROGRESS, el 42,1% y el 40,1% de los pacientes tratados con las posologías de 30 mg dos veces al día y 60 mg una vez al día redujeron al menos al 50% en los DMM en las 12 semanas, correspondiendo a unos OR frente a placebo de 2,03 (IC 95%: 1,38; 2,95) y 1,90 (IC 95%: 1,29; 2,79), respectivamente.

Resultados por subgrupos

En el ensayo ADVANCE, la aleatorización se estratificó en función de la exposición previa (sí, no) a una medicación preventiva de la migraña de eficacia probada. En el ensayo PROGRESS, se estratificó en función de la exposición previa (uso actual/ uso pasado/ no uso) a una medicación preventiva de la migraña de eficacia probada (y a su vez, en los pacientes con uso actual o pasado, en “fallo de ≥ 1 tratamiento con el mismo mecanismo de acción, o sin fallo de tratamiento” o “ fallo de 2 a 4 medicamentos con distinto mecanismo de acción”), y al uso de medicación aguda para la migraña (sí/no) más de 10 días al mes, o más de 15 en el caso de los analgésicos tipo AINE). Se realizaron asimismo otros análisis de subgrupos en función de otras características basales (edad, sexo, raza, DMM, etc.) que no se analizarán en el presente informe por haberse preespecificado en los protocolos de los ensayos.

En cuanto a los resultados por subgrupos en función del uso de medicación aguda para la migraña (sí/no) más de 10 días al mes, o más de 15 en el caso de los analgésicos tipo AINE) en cuanto a la variable de cambio en DMM en los pacientes del ensayo PROGRESS, las p de interacción entre subgrupos no fueron significativas.

Respecto a los resultados por subgrupos en función de la exposición previa (sí/no) a una medicación preventiva de la migraña de eficacia probada en cuanto a la variable de cambio en DMM en los pacientes del ensayo PROGRESS, las p de interacción entre subgrupos tampoco fueron significativas. Este análisis no fue exactamente igual que la estratificación planificada en el protocolo del ensayo.

Asimismo, se ha de considerar que el análisis de los subgrupos es, en cualquier caso, únicamente exploratorio, y por tanto no permite extraer conclusiones en un sentido o el contrario.

Seguridad (21,22)

El conjunto global de datos de seguridad se agrupó en 4 conjuntos de análisis distintos. De ellos, el conjunto de análisis controlado con placebo (PCS) y el conjunto de análisis de seguridad a largo plazo (LTS, N=1861, de los cuales 1665 habían recibido atogepant y 196 un tratamiento estándar para la migraña) son de especial interés.

La población de seguridad PCS comprende a todos los pacientes de los 3 ensayos clínicos controlados por placebo finalizados en el momento de su análisis: ensayos ADVANCE y MD-01 de ME, y ensayo PROGRESS de MC. Dicha base de datos comprende un total de 2500 pacientes, de los cuales 1837 recibieron al menos una dosis de atogepant.

Los eventos adversos (EA) más frecuentes a cualquiera de las dosis de atogepant fueron náuseas (entre el 5,1% y el 9,9%, en función de la dosis de atogepant), estreñimiento (6,1%-9,0%), fatiga (1,3%-9,9%), e infección del tracto respiratorio superior (3,1%-6,6%). El EA de disminución del apetito se notificó unas diez veces más a menudo en pacientes con atogepant (2,1%) en comparación con placebo (0,2%). No se observó una clara relación dosis-respuesta en la tasa de EA en todas las dosis de atogepant, desde 10 mg hasta 60 mg dos veces al día en el PCS.

En el LTS, se notificaron EA en el 78,6% de los participantes del grupo de tratamiento estándar y en el 63,5% de los participantes del grupo de atogepant 60 mg (64,5% en los estudios de ME y 60,8% en los estudios de MC). La mayoría de los EA fueron de gravedad leve o moderada, con pocos EA graves en ambos grupos de tratamiento. Se notificaron EA que el investigador consideró relacionados con el fármaco del estudio en el 36,2% de los participantes del grupo de tratamiento estándar y en el 13,3% de los participantes del grupo de atogepant 60 mg. Los EA más frecuentes en el grupo de atogepant 60 mg fueron estreñimiento (6,0%, vs. 3,1% en el grupo comparador) e infección de las vías respiratorias superiores (6,0%, vs. 12,2%).

El tipo y la frecuencia de los EA fueron similares en los estudios ME y controlados con placebo, así como en la población de seguridad a largo plazo, donde las diferencias que se vieron en EA con la pirexia y las infecciones del tracto respiratorio superior se consideraron consecuencia de la vacunación frente al COVID-19.

Se identificaron como eventos adversos de especial interés (EAEI) los acontecimientos cardiovasculares (arritmias cardíacas, trastornos vasculares del sistema nervioso central, embólicos y trombóticos, hipertensión y cardiopatía isquémica), los EA hepáticos, los relacionados con el suicidio y los relacionados con el abuso.

Se notificaron antecedentes de hipertensión en el 10,4% de los participantes del grupo placebo; 10,5%, 10,5% y 9,6% en los grupos de atogepant 10, 30 y 60 mg QD, respectivamente; y 7,9% y 13,2% en los grupos de atogepant 30 y 60 mg BID, respectivamente, en el conjunto de análisis controlado con placebo.

La incidencia de EA de hipertensión en los grupos de atogepant fue baja y similar a la de placebo en el conjunto de análisis controlado con placebo (0,5% en el grupo placebo; 0,6%, 1,0% y 0,6% en los grupos de atogepant 10, 30 y 60 mg, respectivamente; y 1,7% y 1,1% en los grupos de atogepant 30 y 60 mg BID, respectivamente).

Todos los EA de hipertensión fueron de gravedad leve o moderada y no graves y, a excepción de 1 participante del estudio 303 (grupo de atogepant 30 BID) con un EA de aumento de la presión arterial, el investigador no consideró que ninguno estuviera relacionado con el fármaco del estudio. No se evidenció una relación dosis-dependiente en la incidencia de eventos de hipertensión. Un participante del grupo de atogepant 30 mg dos veces al día en el estudio CGP-MD-01 tuvo un EA de hipertensión que dio lugar a la interrupción del fármaco del estudio; el evento fue moderado y comenzó el día 54 y estaba en curso en el último informe.

El uso de una nueva medicación antihipertensiva y/o el aumento de la dosis de una medicación antihipertensiva existente ocurrieron con poca frecuencia (0,8% en placebo frente a 0,6%, 1,0% y 0,1% en los grupos de atogepant 10, 30 y 60 mg una vez al día, respectivamente, y 1,5% y 2,2% en los grupos de atogepant 30 y 60 mg dos veces al día).

La incidencia de otros acontecimientos cardiovasculares fue baja en el conjunto de análisis controlado con placebo y no se observaron diferencias clínicamente significativas entre el grupo placebo y los grupos de atogepant. No se identificaron problemas de seguridad.

Los porcentajes de pacientes en el conjunto PCS que presentaron EA de lesión hepática fueron del 1,8% en el grupo placebo frente al 1,5% en todos los grupos de atogepant. Ninguno de estos EA fue grave, y la mayoría fueron de gravedad leve o moderada. Dos participantes suspendieron el fármaco del estudio debido a estos EA.

Veinticuatro participantes del conjunto PCS tuvieron elevaciones de ALT y/o AST iguales o superiores a tres veces el límite superior de la normalidad ($\geq 3 \times \text{LSN}$); 17 de estos casos recibían atogepant. De estos 17 casos en pacientes tratados con atogepant, 2 casos (uno en el grupo de atogepant 30 mg y otro en el grupo de atogepant 60 mg) y 2 casos (uno en el grupo de atogepant 10 mg y otro en el grupo de atogepant 30 mg) se consideraron posiblemente relacionados. Los 13 casos restantes de atogepant se adjudicaron como probablemente no relacionados con el fármaco del estudio. En el conjunto LTS, veinticuatro participantes del conjunto PCS tuvieron elevaciones de ALT y/o AST $\geq 3 \times \text{LSN}$. En ocho casos, se consideró que la relación entre la elevación de las aminotransferasas y atogepant era posible o probable. Todos los casos posible o probablemente relacionados con atogepant fueron no graves, de gravedad leve o moderada, sin elevaciones concurrentes de bilirrubina, y se resolvieron con o sin interrupción de atogepant.

El número y los porcentajes de participantes en los grupos de tratamiento estándar y atogepant 60 mg que presentaron EA por lesión hepática en el conjunto LTS fueron similares (3,1% y 2,5%, respectivamente). Los EA más frecuentes fueron aumento de AST y aumento de ALT. La mayoría de los EA fueron leves o moderados y no graves. Quince participantes tuvieron EA que obligaron a suspender el fármaco del estudio.

Atogepant no se asoció con un mayor riesgo de ideación suicida o comportamiento suicida en comparación con placebo en el conjunto de análisis controlado con placebo o con el grupo de tratamiento estándar en el conjunto de análisis de seguridad a largo plazo.

Los datos disponibles apoyan la ausencia de riesgo potencial de abuso con atogepant basándose en su clase y propiedades farmacológicas y la ausencia de señales de abuso en estudios no clínicos y clínicos.

Los porcentajes de participantes con EA grave en los grupos de atogepant en el conjunto de análisis controlado con placebo fueron bajos y similares a los del placebo, con no más del 1,3% de los participantes en cualquiera de los grupos de atogepant habiendo tenido EA graves en comparación con el 1,1% de los participantes en el grupo placebo. En el conjunto de análisis de seguridad a largo plazo, el 3,6% de los participantes del grupo de tratamiento estándar y el 3,4% de los participantes del grupo de atogepant 60 mg presentaron EA grave.

Durante el desarrollo clínico, se detectó un EA grave de presunta neuritis óptica, en un paciente en tratamiento con atogepant 10 mg, que el investigador consideró relacionado con el fármaco del estudio, pero que el promotor consideró no relacionado con dicho tratamiento. Este fue el único EA grave que el investigador consideró relacionado con el tratamiento del estudio.

No se notificaron EA mortales en el conjunto de análisis controlado con placebo. En el conjunto de análisis de seguridad a largo plazo se notificaron 3 EA mortales, todos en el grupo de atogepant 60 mg, si bien el investigador consideró que ninguna de las muertes estuviera relacionada con el fármaco del estudio. Las causas de muerte fueron infección estreptocócica beta-hemolítica (síndrome de shock tóxico), homicidio y asfixia por incendio doméstico.

Tanto en el grupo placebo como en el de atogepant se observaron aumentos y disminuciones de peso que cumplían los criterios para considerarlos clínicamente significativos (PCS) ($\geq 7\%$ de cambio con respecto al valor basal). El porcentaje de participantes con disminución de peso PCS fue mayor en los grupos de atogepant (4,6%) que en el grupo placebo (2,5%) y pareció depender de la dosis. El porcentaje de participantes con aumento de peso por SCP fue menor en los grupos de atogepant (1,6%) que en el grupo placebo (2,3%).

En el conjunto de análisis de seguridad a largo plazo, la variación del peso medio fue de +0,20 kg en el grupo comparador y de -1,60 kg en el grupo de atogepant 60 mg. La disminución del peso medio en el grupo de atogepant 60 mg fue evidente en la semana 4, la primera medición posterior a la dosis, y se mantuvo estable en general después de la semana 20, aproximadamente. Se observaron aumentos y disminuciones de peso que se consideraron clínicamente significativos ($\geq 7\%$ de cambio respecto al valor basal) tanto en el grupo comparador como en el de atogepant 60 mg. El porcentaje de participantes con disminución de peso considerado clínicamente significativo fue 23,4% en el grupo de atogepant 60 mg y 14,7% en el grupo comparador. El porcentaje de participantes con aumento de peso considerado clínicamente significativo fue del 7,4% en el grupo de atogepant 60 mg y del 12,6% en el grupo comparador.

Se notificaron EA que provocaron la interrupción del fármaco del estudio en el 3,2% de los participantes del grupo placebo; en el 4,1%, 3,4% y 3,1% de los participantes de los grupos atogepant 10, 30 y 60 mg una vez al día, respectivamente; y en el 5,2% y 6,6% de los participantes de los grupos 30 y 60 mg dos veces al día, respectivamente, en el conjunto de análisis controlado con placebo. Destacaron las náuseas (0,6% de todos los pacientes tratados con atogepant) y el estreñimiento (0,5%).

Se dispone de un informe espontáneo post-comercialización de insuficiencia hepática aguda con atogepant 60 mg que fue inicialmente notificado como hepatitis aguda no grave y que condujo finalmente a un trasplante de hígado. En este caso existen factores de confusión, como el procedimiento quirúrgico al que fue sometido este paciente, y que incluyó tratamiento con fármacos potencialmente hepatotóxicos, y la falta de disponibilidad de todos los datos relevantes. Se concluyó que, a pesar de que el evento es compatible con lesión aguda inducida por fármacos y su aparición temporal sería consistente con atogepant, no hay datos suficientes para asignar la causalidad del mismo a atogepant.

No se identificaron riesgos importantes ni potenciales, y falta información en pacientes con enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares significativas, en embarazadas, y de seguridad a largo plazo (a partir de un año). El titular de la autorización de comercialización (TAC) se ha comprometido a realizar un estudio, actualmente en marcha, de seguridad a largo plazo (total de 3 años) en pacientes con ME o MC, un estudio de seguridad postautorización en pacientes con enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares significativas, y estudios de seguridad en pacientes embarazadas.

Discusión

Atogepant ha demostrado, en los ensayos ADVANCE Y PROGRESS, que incluyeron respectivamente pacientes con ME y MC, superioridad frente a placebo en la reducción de los DMM y en el porcentaje de pacientes que logran reducir al menos un 50% sus DMM de forma estadísticamente significativa. Los resultados obtenidos en ambos ensayos supondrían un beneficio clínico moderado para los pacientes: el tratamiento profiláctico con atogepant 60 mg consiguió una reducción de 1,66 DMM respecto a placebo, correspondiendo a una reducción del 53,4% respecto del número de DMM experimentados al inicio en el ensayo ADVANCE y del 34,7% en el ensayo PROGRESS (21). En cuanto a la reducción del 50% de DMM, variable que se considera clínicamente relevante en los estudios de profilaxis de migraña (14), y que en estos ensayos es una variable secundaria, se alcanzó por el 59,3% de los pacientes del ensayo ADVANCE y el 40,1% de los pacientes del ensayo PROGRESS tratados con dosis de 60 mg, correspondiendo a unos porcentajes de reducción absoluta de riesgo (RAR) frente a placebo del 30,1% (IC 95%: 21,3%; 38,9%) en el ensayo ADVANCE y del 13,6% (IC 95%: 5,5%; 21,7%) en el ensayo PROGRESS (21).

Los ensayos disponibles presentan ciertas limitaciones. El comparador utilizado en los ensayos pivotaes de atogepant, al igual que en el caso de sus competidores, es placebo, cuando podría haberse comparado frente a alguna de las opciones 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 alternatively, la posibilidad de un

diseño de superioridad frente a un comparador bien establecido (26). Por otra parte, la respuesta en el grupo de placebo fue considerable tanto en pacientes con ME como con ME, como se ha podido observar en otros ensayos clínicos en prevención de migraña. Se permitió el uso de medicación aguda para las crisis de migraña, como establece la guía europea (26). Asimismo, se excluyeron de los ensayos a los pacientes con ciertas patologías CV, por lo que no se conoce la eficacia y seguridad de atogepant en ese perfil de pacientes, si bien es una limitación común a otros ensayos clínicos en profilaxis de migraña, entre ellos los de rimegepant (20,21). En el ensayo de ME se excluyeron los pacientes con cefalea por abuso de medicamentos, mientras que en el estudio de MC más de la mitad de los pacientes (63,8%) padecía ambas patologías (21).

Por otra parte, en el ensayo de búsqueda de dosis MD-01, además de comprobar la respuesta a la dosis de 10, 30 y 60 mg una vez al día, se examinó el efecto de atogepant a dosis de 30 mg dos veces al día y 60 mg dos veces al día. Asimismo, en el ensayo PROGRESS se investigó la respuesta a la posología de 30 mg dos veces al día frente a 60 mg al día en dosis única. A pesar de los resultados numéricamente más favorables para el brazo de dosis de 30 mg dos veces al día en ambos ensayos en cuanto a la variable de cambio de DMM, el TAC solicitó la autorización de la pauta de 60 mg una vez al día, con el fin de proporcionar un esquema posológico sencillo y que facilite la adherencia al tratamiento por parte del paciente, aspecto que a menudo supone un reto en la prevención de la migraña (21). Este planteamiento fue aceptado durante la evaluación europea de atogepant. Por tanto, la dosis recomendada para atogepant a fecha de redacción de este informe, en la indicación de profilaxis de migraña, es de 60 mg en una única dosis diaria, y es esta la pauta que se tendrá en consideración en el apartado de conclusiones.

Actualmente se dispone de varios fármacos orales, utilizados clásicamente en la profilaxis de la migraña, como metoprolol, propranolol, topiramato o flunarizina, entre otros (15). En los últimos años, se han incorporado al arsenal terapéutico disponible para la profilaxis de la migraña cinco fármacos dirigidos frente a la diana CGRP: cuatro anticuerpos monoclonales (erenumab, galcanezumab, fremanezumab y eptinezumab) y un fármaco oral, rimegepant, que han sido objeto de sus respectivos Informes de Posicionamiento Terapéutico (14, 27-31).

Rimegepant es el otro gepante autorizado en la UE a fecha de redacción de este informe para el tratamiento agudo y el tratamiento preventivo de la ME. Los datos que condujeron a la aprobación de rimegepant en profilaxis proceden del ensayo BHV3000-305. Este fue un ensayo multicéntrico fase II/III que evaluó la eficacia y seguridad de rimegepant 75 mg en la profilaxis de migraña e incluyó pacientes con ME y al menos 4 DMM.

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. Entre las variables secundarias, destaca el 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.

Rimegepant 75 mg administrado a días alternos demostró superioridad frente a placebo en la variable principal 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 DMM entre rimegepant y placebo corresponde a una reducción de menos del 10% sobre los DMM iniciales. 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 ($p = 0,0438$). Se excluyó de los ensayos a los pacientes con ciertas patologías CV, por lo que no se conoce la eficacia y seguridad de rimegepant en los mismos. 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. Por tanto, rimegepant ha demostrado eficacia en la profilaxis de la ME en ensayos clínicos de forma estadísticamente significativa, pero suponiendo un beneficio modesto en términos clínicos. Se ha de considerar que los perfiles de atogepant y rimegepant no se superponen totalmente: por un lado, rimegepant está autorizado también para el tratamiento agudo de las crisis de migraña, y por otro, los ensayos pivotaes de este medicamento no incluyeron pacientes con MC.

Se dispone de varias guías farmacoterapéuticas que establecen recomendaciones para el uso de los fármacos en profilaxis de migraña. 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 suspensión. Por el momento, la guía clínica europea todavía no incorpora recomendaciones sobre el uso de rimegepant o atogepant (32).

Por su parte, la Sociedad Americana de Cefaleas plantea la posibilidad de utilizar rimegepant como fármaco único para conseguir efectos terapéuticos agudos y preventivos frente a la migraña, si bien no incluye recomendaciones concretas sobre atogepant (14).

Recientemente, se han publicado unas recomendaciones para la profilaxis de la migraña, elaboradas mediante la metodología de consenso Delphi por un panel multidisciplinario de neurólogos y farmacéuticos hospitalarios españoles. Se propusieron una serie de recomendaciones sobre la profilaxis de la migraña, tanto crónica como episódica, con anticuerpos monoclonales anti-CGRP. Entre ellas, que el tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-CGRP se considerara en pacientes con MC o ME, que hayan fracasado en al menos 3 tratamientos preventivos previos, siendo uno de ellos toxina botulínica en el caso de MC), e incluyendo como fracaso de tratamiento la falta de tolerancia a otro tratamiento preventivo oral. Se aconseja asimismo intentar el tratamiento con un anticuerpo anti-CGRP diferente, en caso de falta de respuesta. Estas recomendaciones no mencionan otros fármacos, como rimegepant o atogepant. Se ha de mencionar que este proyecto fue financiado por el TAC de galcanezumab (33).

No existen comparaciones directas de atogepant con las opciones de tratamiento disponibles para la profilaxis de la migraña. Se dispone, sin embargo, de una comparación directa entre otras dos opciones de profilaxis de migraña. Se trata de un ensayo clínico fase IV, aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo y con enmascaramiento doble, que incluyó pacientes con migraña con o sin aura y entre 4 y 14 DMM. Se aleatorizó 1:1 a 580 pacientes a recibir galcanezumab 120 mg al mes, tras una dosis de carga de 240 mg, o rimegepant 75 mg a días alternos. Galcanezumab no fue superior a rimegepant en la variable principal de porcentaje de pacientes con una reducción en los DMM de al menos 50% a los 3 meses (34).

Se dispone de dos metanálisis en red que comparan atogepant con otros fármacos para la profilaxis de la migraña (35,36).

El metanálisis de Haghdoost *et al.* (35) es un metanálisis en red que compara atogepant, rimegepant, erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab y placebo. Se incluyeron 19 ensayos: 11 incluían pacientes con migraña episódica, 4 incluían pacientes con migraña crónica y 4 incluían pacientes con ambos tipos de migraña. Las variables principales fueron el cambio en los DMM respecto a la situación basal, y la tasa de respuesta $\geq 50\%$. Las variables secundarias incluyeron el cambio en los días de cefalea al mes desde la situación basal, los días de medicación aguda, y las tasas de respuesta $\geq 75\%$ y 100% .

Todos los anticuerpos frente al CGRP de administración subcutánea (erenumab, fremanezumab y galcanezumab) mostraron resultados comparables con una reducción estimada de más de dos DMM frente a placebo, excepto para

erenumab, con una reducción de menos de 2 DMM. Eptinezumab, el anticuerpo frente a CGRP de administración intravenosa, consiguió la disminución en los DMM en comparación con el placebo a todas las dosis estudiadas, pero la reducción para eptinezumab 30 mg no fue estadísticamente significativa. Todos los medicamentos orales redujeron los DMM en comparación con el placebo: atogepant consiguió una reducción de menos de 2 DMM, mientras que rimegepant consiguió una reducción de menos de un DMM. Todos los medicamentos alcanzaron una tasa de respuesta $\geq 50\%$ superior a placebo, con resultados estadísticamente significativos para los medicamentos subcutáneos e intravenosos, mientras que los resultados no fueron estadísticamente significativos para los medicamentos orales evaluados en conjunto, si bien probablemente estuvo relacionado con el pequeño tamaño de muestra.

Este metanálisis presenta varias limitaciones, entre las que destacan que se incluyeron ensayos con distintas variables principales y con diferente duración, así como poblaciones con características basales no totalmente homogéneas, y que en el análisis global se agruparon pacientes con MC y ME.

El metanálisis de Sun *et al.* (36) es un metanálisis en red que compara atogepant, erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab y placebo. Se incluyeron 24 ensayos, que incluían pacientes con MC o ME. Las variables principales fueron el cambio en los DMM respecto a la situación basal, la tasa de respuesta $\geq 50\%$, y la aparición de EA.

Todos los medicamentos frente al CGRP obtuvieron resultados estadísticamente superiores a placebo para la variable de cambio en los DMM. Fremanezumab 225 mg fue más eficaz que eptinezumab 300 mg y eptinezumab 100 mg; y erenumab 140 mg y galcanezumab 120 mg fueron más eficaces que eptinezumab 100 mg, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Asimismo, todos los medicamentos frente al CGRP obtuvieron resultados estadísticamente superiores a placebo para la variable de tasa de respuesta $\geq 50\%$. Fremanezumab a dosis de 225 mg y de 675 mg fue más eficaz que erenumab 70 mg y eptinezumab 100 mg, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Se realizó asimismo una clasificación según el área bajo la curva acumulada de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA) bidimensional, en la que se tuvieron en cuenta la reducción en DMM y la incidencia de EA. En general, fremanezumab mensual 225 mg tuvo la mayor probabilidad de ser el fármaco mejor posicionado, ya que ocupó los primeros puestos en términos de eficacia y seguridad, seguido de erenumab mensual 140 mg y atogepant 60 mg.

Entre las principales limitaciones de este metanálisis, además de las encontradas en el metanálisis de Haghdoost *et al.*, destacan que las clasificaciones SUCRA no tienen en cuenta las diferencias en la magnitud del efecto y que éstas no son capaces de tener en cuenta la posibilidad de que las diferencias encontradas se deban al azar.

Debido a que la profilaxis de migraña requiere habitualmente de tratamiento a largo plazo, es necesario tener en especial consideración aspectos de adherencia al tratamiento. Los tratamientos orales utilizados clásicamente para la profilaxis de migraña (entre los que se incluyen ciertos betabloqueantes, antidepresivos, antiepilépticos, etc.) 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 real (37-39). Es esperable que con la utilización de los anticuerpos monoclonales frente a la diana CGRP se consiga una mayor adherencia al tratamiento, 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 estudios de adherencia al tratamiento con erenumab 140mg (40-41). Es posible que la pauta de administración diaria de atogepant se asocie con una mayor adherencia al tratamiento en la práctica clínica en comparación con los anticuerpos monoclonales frente a la diana CGRP, mientras que la pauta de administración a días alternos para rimegepant la dificulte, si bien no se dispone de estudios publicados al respecto. 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.

Durante el desarrollo clínico de atogepant se vigiló estrechamente la seguridad hepática, ya que el ensayo pivotal de otro gepante, telcagepant, se interrumpió al detectarse EA a este nivel durante los ensayos de profilaxis de la migraña (42). Respecto a atogepant, si bien la frecuencia global de elevaciones de las enzimas hepáticas fue similar en los pacientes tratados con atogepant en comparación con los pacientes que recibieron placebo en la población de seguridad PCS, se han detectado elevaciones clínicamente relevantes en pacientes que recibían atogepant (aunque en su mayoría asintomáticas). En algunos de estos casos, las elevaciones de AST/ALT se adjudicaron como posiblemente o probablemente relacionadas con el tratamiento con atogepant, basándose en la desaparición de los mismo tras la retirada del fármaco y/o en ausencia de factores de confusión claros. Las elevaciones de las aminotransferasas probable o posiblemente relacionadas con atogepant fueron en su mayoría asintomáticas, todas de gravedad leve a moderada, sin elevaciones concurrentes de bilirrubina y de naturaleza transitoria. En el programa de desarrollo clínico de atogepant no se detectaron casos de coagulopatía, encefalopatía u otras disfunciones orgánicas, hospitalización, trasplante hepático, insuficiencia hepática aguda o muerte por lesión hepática. Sin embargo, se han notificado dos casos de acontecimientos graves hepáticos en el periodo de vigilancia postcomercialización. El primero se refiere a una paciente que experimentó insuficiencia hepática aguda (el día 127 tras el inicio de atogepant) y tuvo que someterse a un trasplante de hígado. Se notificó otro caso sospechoso de acontecimiento hepático grave, en concreto, una cirrosis hepática.

Para manejar la incertidumbre aún existente al respecto de la seguridad hepática en el momento de la autorización europea, el TAC ha incluido una advertencia en ficha técnica sobre el aumento de enzimas hepáticas, y se ha comprometido a aumentar el ensayo de seguridad a largo plazo hasta un total de 3 años.

En resumen, atogepant ha demostrado eficacia en la profilaxis de la migraña en pacientes con al menos 4 DMM de forma estadísticamente significativa, suponiendo un beneficio moderado en términos clínicos para estos pacientes, con un perfil de EA caracterizado por náuseas, estreñimiento, fatiga, e infección del tracto respiratorio como EA más frecuentes, y baja frecuencia de aparición de EA graves y EA a nivel hepático. El beneficio clínico proporcionado por rimegepant, el otro gepante disponible en España a fecha de redacción de este informe, en la indicación de profilaxis de la migraña podría ser menor según los resultados del ensayo BHV3000-305, si bien se carece de comparaciones directas y las comparaciones indirectas publicadas a fecha de redacción de este informe son escasas y presentan ciertas limitaciones.

Conclusión

Atogepant ha sido autorizado para el tratamiento preventivo de la migraña en adultos que presentan al menos 4 crisis de migraña al mes.

Atogepant ha demostrado, de forma estadísticamente significativa, superioridad frente a placebo en cuanto a reducción de los DMM en el ensayo de prevención de migraña. La evidencia disponible en los ensayos clínicos de atogepant tiene ciertas limitaciones, entre las que destaca que se ha excluido a los pacientes con ciertas enfermedades CV de los ensayos. Dicha limitación es común a los ensayos pivotaes de otros fármacos en profilaxis de migraña, como rimegepant. Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos son estadísticamente significativos, y aportan un beneficio clínico moderado: atogepant 60 mg disminuye la media de DMM en 1,66 días respecto de placebo en pacientes con ME y MC. Asimismo, aumenta un 30,1% (en ME) y un 13,6 % (en MC) respecto a placebo el porcentaje de sujetos que consiguen disminuir al menos a la mitad sus DMM.

El perfil de seguridad de atogepant se caracteriza principalmente por EA a nivel gastrointestinal e infecciones del tracto respiratorio superior, y se han notificado muy escasos EA graves. No se encontraron EA CV asociados al uso de atogepant, si bien hay que tener en cuenta que los pacientes con ciertas enfermedades CV fueron excluidos de los ensayos. Se han detectado elevaciones de enzimas hepáticas y ciertos casos puntuales de EA hepáticos de gravedad,

como insuficiencia hepática aguda que llevó a trasplante hepático, si bien no se ha podido demostrar la causalidad de atogepant.

Se carece de datos comparativos directos con otras opciones en profilaxis de ME como topiramato, betabloqueantes, flunarizina o amitriptilina, entre otros, o con otros fármacos frente a la diana CGRP (erenumab, galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab y rimegepant). La limitada evidencia indirecta disponible, que presenta además ciertas limitaciones, no permite considerar la superioridad ni la inferioridad frente a otras opciones disponibles en profilaxis de la migraña. Sin embargo, y a falta de comparaciones ajustadas, el beneficio clínico proporcionado por rimegepant podría ser menor según los resultados del ensayo BHV3000-305.

Ante la ausencia de comparaciones directas y de beneficio añadido de magnitud clínicamente relevante respecto a los tratamientos actualmente comercializados, atogepant podría considerarse como una opción terapéutica en aquellos pacientes con migraña episódica o crónica y al menos 4 días de migraña al mes que hayan fracasado a otros tratamientos de profilaxis oral, o que presenten intolerancia a los mismos.

Actualmente, se carece de evidencia sobre el uso de atogepant en pacientes previamente tratados con otro principio activo frente a la diana CGRP. Tampoco se dispone de evidencia para recomendar la secuenciación tras fracaso terapéutico entre estos fármacos.

Los pacientes con cefalea por abuso de medicamentos fueron excluidos del ensayo de ME, pero no del de MC, por lo que los pacientes con esta última patología que además padezcan cefalea por abuso de medicamentos podrían ser candidatos al uso de atogepant.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española de Migraña y Cefalea (AEMICE), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

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

Características diferenciales comparadas con otras opciones similares en profilaxis de migraña											
Nombre	Atogepant (22)	Rimegepant (43)	Eptinezumab (44)	Erenumab (45)	Fremanezumab (46)	Galcanezumab (47)	Amitriptilina (48,49)	Flunarizina (50,51)	Metoprolol (52)	Propranolol (53)	Topiramato (54)
Presentaciones comercializadas	Comprimidos 10 y 60 mg	Liofilizado oral	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	60 mg/ 24 h (Si tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4 y/o del OATP: 10 mg/24h)	Profilaxis: 75 mg a días alternos La dosis máxima al día es de 75 mg de rimegepant	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										

<p>Eventos adversos*</p>	<p>Frecuentes: náuseas, estreñimiento, apetito disminuido, fatiga/ somnolencia, disminución del peso.</p>	<p>Frecuentes: náuseas</p>	<p>Frecuentes: nasofaringitis, reacciones de hipersensibilidad, fatiga.</p>	<p>Frecuentes: reacciones de hipersensibilidad, erupción cutánea, inflamación/edema y urticaria, estreñimiento, prurito, espasmos musculares, reacciones en el lugar de inyección (dolor, eritema y prurito).</p>	<p>Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (dolor, in-duración, eritema en el lugar de inyección). Frecuentes: prurito en el lugar de inyección. Poco frecuentes: exantema en el lugar de inyección.</p>	<p>Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (dolor, eritema, prurito, induración en la zona de inyección). Frecuentes : vértigo, estreñimiento, prurito, erupción. Poco frecuentes: urticaria.</p>	<p>Muy frecuentes: cefalea, letargia, trastorno del habla, palpitaciones, taquicardia, hipotensión ortostática, Frecuentes: ataxia, bloqueo auriculoventricular y de rama, prolongación del intervalo QT o QRS, hiponatremia</p>	<p>Muy frecuentes: aumento de peso Frecuentes: rinitis, aumento del apetito, depresión, insomnio, somnolencia, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, mialgia, menstruación irregular, dolor en las mamas, fatiga</p>	<p>Muy frecuentes: fatiga. Frecuentes: mareo, cefalea, náuseas, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, disnea de esfuerzo.</p>	<p>Frecuentes : Fatiga y/o lasitud, bradicardia , extremidades frías, fenómeno de Raynaud, trastornos del sueño, pesadillas.</p>	<p>Muy frecuentes: nasofaringitis, depresión, parestesias, somnolencia, mareo, náuseas, diarrea, fatiga, disminución de peso.</p>
<p>Utilización recursos</p>	<p>Tratamiento oral</p>		<p>Tratamiento IV, administración en centro</p>	<p>Tratamiento subcutáneo, administración en domicilio</p>			<p>Tratamiento oral</p>				



			sanitario								
Conveniencia	Administración oral en domicilio, en una sola toma.	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.	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 potentes del CYP3A4 y con inhibidores del	Interacciones con inhibidores/inductores del	Contiene 40,5 mg de sorbitol por vial: contraindicado en	Contiene látex de caucho natural seco: contraindicado en pacientes sensi-			Contraindicado en ciertas patologías CV.	Debe interrumpirse después de 6 meses y se reinicia única-	Contraindicado en ciertas patologías CV.	Contraindicado en ciertas patologías CV y	Inhibidor del CYP2C19: interacciones con otros fármacos.



	OATP.	CYP3A4 y con inhibidores de la P-gp y/o BCRP.	pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.	bles al látex			mente si re-caída.		asma.	
--	-------	---	---	---------------	--	--	--------------------	--	-------	--

* Consultar ficha técnica para ver el perfil completo de EA.

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. Resultados de eficacia en el ensayo 301 en migraña episódica y ensayo en 303 migraña crónica. Población OTHE.

	Ensayo 301 (ME)				Ensayo 303 (MC)		
	Atogepant 10 mg (n=216)	Atogepant 30 mg (n=224)	Atogepant 60 mg (n=226)	Placebo (n=216)	Atogepant 30 mg dos veces al día (n=254)	Atogepant 60 mg una vez al día (n=257)	Placebo (n=249)
Cambio en la media de DMM							
Media de DMM basales (DE)	7,46 (2,466)	7,86 (2,311)	7,75 (2,334)	7,53 (2,394)	18,60 (5,090)	19,19 (5,291)	18,95 (4,795)
Diferencia de mínimos cuadrados respecto al basal (SE)	-3,69 (0,209)	-3,85 (0,206)	-4,14 (0,205)	-2,47 (0,210)	-7,33 (0,406)	-6,75 (0,406)	-5,09 (0,409)
Diferencia de mínimos cuadrados respecto a placebo	-1,22 (-1,79; -0,65)	-1,38 (-1,94; -0,81)	-1,66 (-2,23; -1,10)	---	-2,24 (-3,31; -1,16)	-1,66 (-2,72; -0,59)	-
Valor p ajustado	<0,0001	<0,0001	<0,0001	---	0,0001	0,0024	-
Días con cefalea al mes durante 12 semanas							
Diferencia de mínimos cuadrados respecto al basal (SE)	-3,94 (0,224)	-4,03 (0,220)	-4,17 (0,219)	-2,52 (0,225)	-7,32 (0,399)	-6,90 (0,399)	-5,17 (0,403)
Diferencia de mínimos cuadrados respecto a placebo (IC 95%)	-1,42 (-2,03; -0,81)	-1,51 (-2,11; -0,91)	-1,65 (-2,25; -1,04)	-	-2,14 (-3,20; -1,09)	-1,72 (-2,78; -0,67)	-
Valor p ajustado	<0,0001	<0,0001	<0,0001		0,0002	0,0024	-

Días de uso de medicación aguda al mes durante 12 semanas							
Diferencia respecto al basal (IC95%)	-3,68 (0,183)	-3,65 (0,181)	-3,78 (0,180)	-2,34 (0,184)	-6,61 (0,388)	-6,19 (0,383)	-4,09 (0,389)
Diferencia respecto a placebo (IC95%) Absoluto	-1,34 (-1,84; -0,84)	-1,31 (-1,81; -0,82)	-1,44 (-1,93; -0,94)	---	-2,52 (-3,52; -1,53)	-2,09 (-3,09; -1,10)	-
Valor p ajustado	<0,0001	<0,0001	<0,0001	---	0,0002	0,0024	
Respondedores con una reducción ≥50 % en los DMM durante 12 semanas							
n (%)	118 (54,6%)	131 (58,5%)	134 (59,3%)	63 (29,2%)	107 (42,1%)	103 (40,1%)	66 (26,5%)
OR (IC 95%)	2,91 (1,95; 4,33)	3,46 (2,32; 5,14)	3,55 (2,39; 5,28)		2,03 (1,38; 2,95)	1,90 (1,29; 2,79)	-
Valor p ajustado	<0,0001	<0,0001	<0,0001		0,0006	0,0024	-

Figuras

Figura 1. Esquema del ensayo ADVANCE

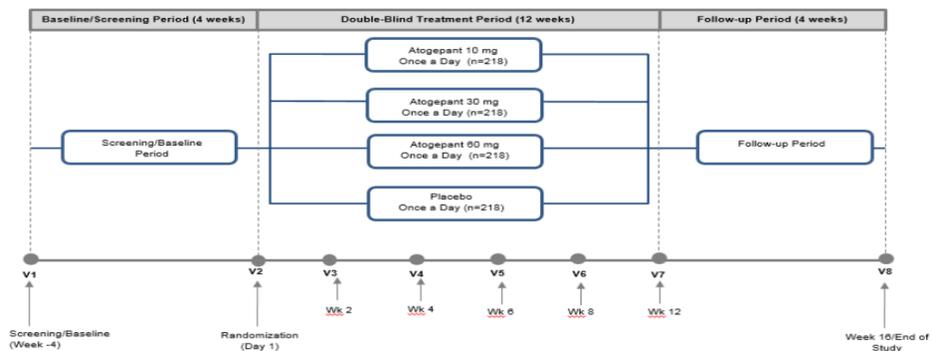
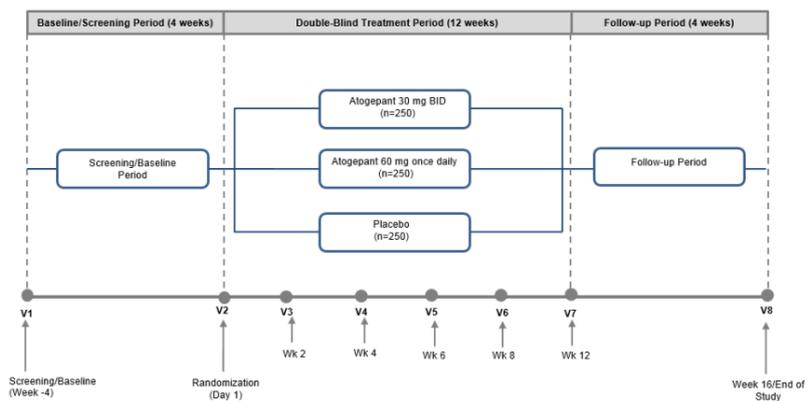


Figura 2. Esquema del ensayo PROGRESS



Referencias

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 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-Guio, 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>
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
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. Fernández-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. 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
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 (CHMP). European Public Assessment Report Vyndura (rimegepant) (EMA/CHMP/172260/2022). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyndura-epar-public-assessment-report_en.pdf
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
22. Ficha técnica de Aquipta (atogepant). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aquipta-epar-product-information_es.pdf
23. Ailani, J., Lipton, R. B., Goadsby, P. J., Guo, H., Miceli, R., Severt, L., et al. Atogepant for the preventive treatment of migraine. N Engl J Med. 2021;385(8), 695-70.
24. Pozo-Rosich, P., Ailani, J., Ashina, M., Goadsby, P. J., Lipton, R. B., Reuter, U., et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023; 402(10404), 775-785.
25. Ashina, M., Tepper, S. J., Reuter, U., Blumenfeld, A. M., Hutchinson, S., Xia, J., et al. Once-daily oral atogepant for the long-term preventive treatment of migraine: Findings from a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. Headache. 2023; 63(1), 79-88.
26. 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.
27. Informe de Posicionamiento Terapéutico. Aimovig (erenumab). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-erenumab-Aimovig.pdf>
28. Informe de Posicionamiento Terapéutico. Emgality (galcanezumab). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf>
29. Informe de Posicionamiento Terapéutico. Ajovy (fremanezumab). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_11-2020-fremanezumab-Ajovy.pdf
30. Informe de Posicionamiento Terapéutico. Vyepti (eptinezumab). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-126-Vyepti-eptinezumab.pdf>
31. Informe de Posicionamiento Terapéutico. Vyndura (rimegepant). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-166-Vyndura-rimegepant-migrana.pdf>

32. 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), 67.
33. Calleja-Hernández, M. A., Guerrero-Peral, A. L., Irimia-Sieira, P., Martínez-López, I., Santos-Lasaosa, S., Sarobe-Carricas, M., et al. Recomendaciones de consenso para el tratamiento de la prevención de la migraña. *Farm Hosp.*2023; Nov-Dec 47(6):246-253.
34. Schwedt, T. J., Myers Oakes, T. M., Martinez, J. M., Vargas, B. B., Pandey, H., Pearlman, E. M., et al. Comparing the Efficacy and Safety of Galcanezumab Versus Rimegepant for Prevention of Episodic Migraine: Results from a Randomized, Controlled Clinical Trial. *Neurol Ther.* 2024 Feb;13(1):85-105. Epub 2023 Nov 10.
35. Haghdoost, F., Puledra, F., Garcia-Azorin, D., Huessler, E. M., Messina, R., Pozo-Rosich, P. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia.* 2023; 43(4), 03331024231159366.
36. Sun, W., Cheng, H., Xia, B., Liu, X., Li, Y., Wang, X., et al. Comparative Efficacy and Safety of Five Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide Agents for Migraine Prevention: A Network Meta-Analysis. *Clin J Pain.* 2023; 39(10), 560-569.
37. Hepp, Z., Bloudek, 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. Gladstone, J., Chhibber, S., Minhas, J., Neish, C. S., Power, G. S., Lan, Z., et al. Real-world persistence of erenumab for preventive treatment of chronic and episodic migraine: Retrospective real-world study. *Headache.* 2022; 62(1), 78-88.
42. Ho, T. W., Connor, K. M., Zhang, Y., Pearlman, E., Koppenhaver, J., Fan, X., et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology.* 2014; 83(11), 958-966.
43. Ficha Técnica de Vydura (rimegepant). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vydura-epar-product-information_es.pdf
44. Ficha técnica de Vyepti (eptinezumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_es.pdf
45. Ficha técnica de Aimovig (erenumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181293004/FT_1181293004.
46. Ficha técnica de Ajovy (fremanezumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191358001/FT_1191358001.html
47. Ficha técnica de Emgality (galcanezumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181330001/FT_1181330001.html
48. Ficha técnica de Deprelío (amitriptilina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/43523/FT_43523.html
49. Ficha técnica de Tryptizol (amitriptilina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/37130/FT_37130.html
50. Ficha técnica de Flurpax (flunarizina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/56129/FT_56129.html
51. Ficha técnica de Sibelium (flunarizina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55352/FT_55352.html
52. Ficha técnica de Beloken (metoprolol). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55748/FT_55748.html
53. Ficha técnica de Sumial (propranolol). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/42504/FT_42504.html
54. Ficha técnica Topamax (topiramato). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61876/FT_61876.html