|  |
| --- |
| **RIMEGEPANT**  **Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos**  **y**  **tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que tienen al menos 4 ataques de migraña por mes**  **Informe GENESIS-SEFH**    Informe para el grupo GENESIS elaborado según el método y procedimientos de evaluación compartida establecidos por este grupo de trabajo de la SEFH  Fecha redacción diciembre 2022  Fecha fin de alegaciones 3/11/2023  ISBN  DL |

**ÍNDICE:**

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME 3

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN 4

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD 4

3.1 Área descriptiva del medicamento 4

3.2 Área descriptiva del problema de salud 4

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud 4

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias 10

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares 10

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. 14

4.1 Mecanismo de acción. 14

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. 14

4.3 Posología, forma de preparación y administración. 14

4.4 Utilización en poblaciones especiales 14

4.5 Farmacocinética 15

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA 16

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada 16

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos 16

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos 17

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados 24

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas 26

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones 27

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas 27

5.3.b Comparaciones indirectas 29

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas 29

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia 31

5.4 Evaluación de fuentes secundarias 31

5.4.1 Guías de Práctica clínica 31

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes 31

5.4.3 Opiniones de expertos 32

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. 32

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica 32

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos 32

6.2 Ensayos Clínicos comparativos. 33

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad 34

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales 34

7. AREA ECONÓMICA 35

7.1 Costes. Coste incremental 35

7.2 Evaluaciones económicas publicadas 37

7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas 37

7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas 37

7.3 Evaluación económica de elaboración propia 39

7.3.0 Consideraciones generales y selección del tipo de evaluación económica 39

7.3.1. Análisis de minimización de costes. Estudios propios 40

7.3.3 Coste-utilidad. Estudios propios 40

7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud 40

7.4.1. Estimación de la población diana 40

7.4.2 Estudios publicados de impacto presupuestario 41

7.4.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud 41

7.4.3.1. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en el hospital 41

7.4.3.2. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en atención primaria 42

7.4.3.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud a nivel autonómico/estatal 42

7.5. Propuesta de posicionamiento 42

7.5.2 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico equivalente a la terapia de referencia. 42

7.5.3 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico menor que la terapia de referencia 42

7.5.4 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico añadido para algún subgrupo de pacientes. 42

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. 42

8.1 Descripción de la conveniencia 43

9. AREA DE CONCLUSIONES. 43

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas 43

9.2 Decisión 44

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF) 44

9.4 Plan de seguimiento 44

10.BIBLIOGRAFíA. 44

**Glosario:**

AEMPS Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AINE Antiinflamatorios no esteroideos

CGRP Antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina

EMA Agencia Europea del Medicamento (en inglés, *European Medicine Agency*)

FDA Agencia Americana del Medicamento (en inglés, *Food and Drug Administration*)

IHS Sociedad Internacional de cefalea (en inglés *International Headache Society*)

ICER *Institute for Clinical and Economic Review*

MC migraña crónica

ME migraña episódica

MIDAS Escala para la medición de la discapacidad debida a migraña (en inglés, *Migraine Disability Assessment Scale*)

OMS Organización Mundial de la Salud

CADTH Agencia evaluadora canadiense.

**Citar este informe como:** Barceló-Vidal J, Martínez-López de Castro N. Rimegepant en el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos y tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que tienen al menos 4 ataques de migraña por mes. Enero 2023. Informe compartido del grupo Génesis-SEFH. MADRID: SEFH (ed.) (ed.), [2021]. ISBN. [Fecha de la consulta].

|  |
| --- |
| 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME |

**Fármaco**: Rimegepant.

**Indicación clínica solicitada:**

* Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos.
* Tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que tienen al menos 4 ataques de migraña por mes.

**Autores / Revisores:** Jaume Barceló Vidal, Noemí Martínez López de Castro

\* Àrea de Suport al Medicament i Servei de Farmàcia. Institut Català de la Salut

\*\*Servicio de Farmacia Hospitalaria. Área Sanitaria de Vigo.

**Revisión por el grupo Coordinador del grupo GENESIS de la SEFH.**

Alegaciones: un borrador de este informe fue presentado como borrador público en la Web del grupo GENESIS de la SEFH, con la posibilidad de presentar propuestas al mismo. Se recibieron alegaciones de:

* Pfizer SLU
* Grupo GEAFEN de la SEFH

**Tipo de informe:** definitivo

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

Para la elaboración del informe se ha utilizado el Programa MADRE versión 4.0[[1]](#footnote-1) y Guía EE e IP[[2]](#footnote-2)

|  |
| --- |
| 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN |

**Petición a título**: La realización de este informe técnico se realiza a demanda del grupo GENESIS, por tratarse de un fármaco novedoso, cuyo lugar en terapéutica precisa evaluación.

|  |
| --- |
| 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD |

## 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico**: Rimegepant

**Nombre comercial**: Vydura®

**Laboratorio**: Pfizer

**Grupo terapéutico**.

Denominación: Antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Código ATC: N02CD06

**Vía de administración**: Vía oral

**Tipo de dispensación**: Pendiente

**Información de registro**: Procedimiento centralizado.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 1. Presentaciones y precio** | | | | |
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código | Coste por unidad PVP + IVA (1) | Coste por unidad PVL + IVA (1) |
| VYDURA Liofilizado oral – 75 mg | 8 | 750418 | Pendiente | Pendiente |
| VYDURA 75 MG LIOFILIZADO ORAL | 16 | 763545 | Pendiente | Pendiente |

## 3.2 Área descriptiva del problema de salud

## 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla 2. Descripción del problema de salud** | |
| Definición | La migraña es una condición médica común e incapacitante caracterizada por episodios recurrentes de cefalea moderada o grave que dura horas o días y que usualmente se acompaña de otros síntomas asociados1.  La migraña se engloba dentro de las cefaleas primarias y se clasifica en 6 categorías2 (Anexo 1). Dentro de ellas, la migraña crónica (MC) se define como aquella que aparece durante 15 días o más al mes durante más de tres meses, y que, al menos durante 8 días al mes, presenta características de cefalea migrañosa.  Por su parte, la migraña episódica (ME) (no recogida en la clasificación de la International Headache Society (IHS) se define como la cefalea que aparece entre 1 y 14 días al mes3. La relación entre MC y ME es compleja, ya que ésta evoluciona a la primera a una tasa de 2,5% por año y a veces la MC remite a ME (26% de transición a los 2 años). La división de 15 episodios por mes como frontera entre ambos tipos de migraña es arbitraria, pero estas definiciones clínicas identifican grupos con características diferenciales3.  Según la IHS-3 la migraña puede clasificarse también en función de sus características:   * Migraña sin aura * Migraña con aura * Migraña crónica |
| Principales manifestaciones clínicas | Una crisis típica de migraña se caracteriza por: dolor de cabeza palpitante e incapacitante, que habitualmente se acompaña de fotofobia, fonofobia y náuseas, generalmente unilateral, aunque puede ser bilateral. Aproximadamente un 15-33% de los pacientes presentan un aura antes de la crisis, que consiste en un conjunto de síntomas neurológicos como alteraciones visuales, hemisensoriales o anomalías del lenguaje, con una duración entre 5 y 60 minutos. El aura más común es la visual que consiste en una luz intermitente o ampliación del punto ciego, un borde brillante o dentado o líneas en la visión periférica. En los casos menos comunes también puede sentirse entumecimiento, hormigueo en cara y brazo, alteraciones del pensamiento o del habla. Habitualmente la migraña se manifiesta en la hora siguiente al aura, pero en algunos casos el aura no progresa a cefalea. En ocasiones pueden aparecer síntomas de aura atípica, como debilidad muscular; diplopía, síntomas visuales que afectan a un sólo ojo, pérdida de equilibrio o disminución del nivel de conciencia, y en estos casos hay que considerar la realización de pruebas adicionales o la derivación1.  El inicio de la migraña se produce generalmente en la adolescencia temprana y puede seguir cursos diferentes, remitiendo tras unos pocos años, recurriendo en ciclos durante años o cronificándose en unos pocos pacientes4.  Diversos estudios han mostrado que la migraña (a excepción de la migraña hemipléjica familiar, con subtipos genéticos específicos) tiene un factor hereditario poligénico y que se presenta 3 veces más en mujeres que en hombres3,4. Los factores desencadenantes son en ocasiones fáciles de reconocer y en otras no parece haber relación entre el factor y la crisis. Se conoce la influencia de los factores hormonales estrogénicos en las mujeres (mayor frecuencia de crisis durante la menstruación por la bajada de estas hormonas), así como de los cambios de presión atmosférica, ciertos alimentos ricos en tiramina, bebidas alcohólicas, exceso o falta de horas de sueño, factores psicológicos, ciertos medicamentos (vasodilatadores) y el cese del estrés5.  Los factores de riesgo para la migraña crónica suelen coexistir. La obesidad se asocia con frecuencia al síndrome de apnea de sueño. Las personas con sobrepeso tienen tres veces más probabilidad de desarrollar una migraña crónica, mientras que en los obesos el riesgo de cronificación es cinco veces mayor5. |
| Incidencia y prevalencia | La realización de estudios epidemiológicos en cefalea plantea considerables problemas metodológicos, especialmente en las cefaleas primarias, ya que al no existir un marcador biológico o de neuroimagen que permita diferenciar las diferentes entidades, el diagnóstico sigue siendo estrictamente clínico. Además, las cefaleas primarias en su presentación clínica son transitorias, episódicas y lógicamente variables, con lo cual se incrementa la complejidad del problema. Por otra parte, también es necesario tener en cuenta que las cefaleas primarias evolucionan a lo largo del tiempo y su historia natural, aunque en los últimos años se ha empezado a conocer algunos datos de la evolución temporal de las cefaleas primarias en estudios poblacionales, sigue siendo mal conocida en la actualidad.  La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera las cefaleas una de las enfermedades más prevalentes, con una prevalencia global cercana al 50%, siendo la tercera causa de años perdidos por incapacidad globalmente y la sexta si solo se consideran las migrañas6.  En cuanto a la migraña, afecta al 10% de la población mundial, con una prevalencia global del 11% (6% en hombres, 14% en mujeres). La incidencia es máxima entre las mujeres a los 20-24 años (18,2 casos por 1.000 personas y por año) y entre los hombres a los 15-19 años (6,2 casos por 1.000 personas por año). La incidencia acumulada a lo largo de la vida es de 43% en mujeres y 18% en hombres7.  Por su parte, la MC tiene unas cifras de prevalencia global de 0,9-5,1% (estimación más probable 1,4-2,2%)8,9, muy variable según zonas geográficas, método de recolección de datos, población en estudio, la edad o el periodo de tiempo incluido que puede haber incluido cambios en la clasificación de las cefaleas10.  En España, se ha estimado que un 12,6% de personas entre 18 y 65 años de edad (17,2% mujeres, 8% hombres), la mitad de ellos con aura y un tercio no diagnosticados, puede padecer migraña10.  Es importante destacar también la prevalencia de las cefaleas por abuso de medicamentos, que oscila entre un 0,7 % y un 1,7%, porcentaje que es mayor en mujeres en la cuarta-quinta décadas de la vida, y que en su mayor parte viene representado por pacientes con MC11. |
| Evolución / Pronóstico | La migraña no es una condición fatal, y muchos pacientes con ME pueden manejarla mediante cambios en estilo de vida, alimentación y uso ocasional de analgésicos sin receta, requiriendo únicamente infrecuentes consultas médicas y medicamentos en los ataques agudos. Algunos migrañosos pueden ver sus ataques reducidos con el tiempo e incluso quedar asintomáticos sin ninguna intervención. Sin embargo, otros requieren de medidas profilácticas farmacológicas y/o comportamentales, además de medicamentos en los momentos de crisis aguda. Aproximadamente el 25% de los migrañosos necesitarían profilaxis, pero únicamente la mitad de ellos la reciben por problemas de infradiagnóstico1.  Como se ha mencionado anteriormente, un 2-3% anual de pacientes con ME sufren lo que se llama “cronificación de la migraña”, pasando a desarrollar MC, aunque el paso contrario también puede darse. Factores de riesgo de cronificación son la elevada frecuencia de ataques, el uso exagerado de medicamentos para el ataque agudo de migraña, los trastornos relacionados con la apnea-hipopnea del sueño, la obesidad, la depresión y los eventos estresantes1.    La asociación entre migraña crónica y depresión parece ser bidireccional, de modo que la depresión parece ser factor de riesgo y, a su vez, consecuencia de la MC. Aunque el riesgo de sufrir depresión es mayor en la MC que en la ME, cuando la depresión está presente en la ME se comporta como un predictor de MC. Por otro lado, el riesgo de padecer MC se incrementa con la gravedad e intensidad de los síntomas depresivos. En consecuencia, se considera que la depresión es un factor de riesgo de progresión a MC de primer orden12. |
| Grados de gravedad / Estadiaje | La estructura básica de la clasificación de la IHS se ha conservado en sus tres ediciones. Actualmente existe un primer bloque de cefaleas primarias, un segundo bloque de secundarias y un tercer bloque de neuropatías craneales, otros dolores faciales y otras cefaleas.  Los pacientes pueden presentar varias cefaleas, por lo que se recomienda que el diagnóstico y la codificación se lleven a cabo de manera independiente, organizadas por nivel de importancia para el paciente.  Para la medición de la intensidad de la migraña se utiliza una escala categórica de 4 grados: ausente, leve, moderada y grave. Sin embargo, no se recomienda que la escala de intensidad sea la medida primaria de resultados en los ensayos clínicos si no va completada con el grado de discapacidad que produce cada migraña en el paciente. La escala MIDAS (*Migraine Disability Assessment Scale*), que relaciona la intensidad de la cefalea con el impacto en la incapacidad del paciente, se usa también en ocasiones13. |
| Carga de la enfermedad | Las cefaleas primarias, y en especial la migraña, no solo suponen una carga en el sufrimiento humano, sino también un coste económico para la sociedad y para el individuo. La determinación de estos costes permite establecer el valor de un diagnóstico y un tratamiento efectivos, así como determinar qué pacientes migrañosos podrían beneficiarse más del tratamiento12.  Por un lado, hay que valorar los costes directos en asistencia sanitaria (costes de hospitalización, costes de asistencia en servicios de urgencia hospitalarios y extrahospitalarios, costes de asistencia ambulatoria y costes de los medicamentos utilizados) y por otro los costes indirectos, de los que la pérdida de productividad sería el más importante, como ya se ha comentado. En estos costes hay que incluir también el “presentismo laboral”, especialmente relevante en esta patología, ya que los pacientes acuden frecuentemente a trabajar estando enfermos, lo que condiciona una reducción de la productividad laboral del 50%. A considerar también los costes intangibles (sufrimiento del pacientes y familiares, etc.)12.  Estudios llevados a cabo en EEUU estiman unos costes indirectos de hasta el 93% del impacto económico total, que llega a suponer 13.000 millones de dólares anuales, la mayoría de los cuales los son por pérdida de días de trabajo, una media de 3,5 por semana. El “presentismo” se cifra en este país en 5.000 millones de dólares anuales7.  En Europa se han realizado también diversos estudios que, desde una perspectiva social, han evaluado los costes directos e indirectos de la migraña. Se encontró que entre el 72-98% de los costes totales fueron indirectos, bien por absentismo o por pérdida de productividad. Los costes directos relacionados con consultas, ingresos, pruebas diagnósticas o tratamientos supusieron menos del 30% de los costes totales12.  En nuestro país se realizó un estudio en 1995 en el ámbito laboral en el que se entrevistó a un total de 7.621 trabajadores de empresas de diferentes sectores productivos representativos de la economía española y se encontró, para la migraña, una cifra de absentismo de 0,7 días/año para varones y 1,1 días/año para las mujeres, y una cifra total de pérdida de días anuales (resultado de los días de inasistencia y la baja productividad) de 6,2 para los varones y 9,4 para las mujeres, con una media de 7,6 para el total de la población. Estas cifras están en el rango de las encontradas en otros estudios y por ello se puede estimar que cada migrañoso, en los países occidentales, pierde al año una media de 5-7 días de trabajo a causa de sus crisis de dolor14.  De acuerdo con estas cifras se pueden calcular los costes indirectos de la migraña. En España, con las cifras de empleo actual, se pueden estimar unas pérdidas de unos 20 millones de jornadas laborales al año, lo que se traduciría en unos 2.000 millones de euros, que en términos de Producto Interior Bruto supone en torno al 0,2 %, cifras parecidas a las de países de nuestro entorno. Por otra parte, el hecho de que los costes económicos sean fundamentalmente indirectos, permite, al menos desde el punto de vista teórico, establecer la posibilidad de aumentar los directos con el objetivo de reducir aquellos y, de forma global, reducir el coste global de la enfermedad14. |

## 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El abordaje de la migraña implica tanto el manejo del dolor como de los síntomas asociados, lo que puede llevarse a cabo con tratamientos sintomáticos para la fase aguda, tratamientos preventivos o ambos.

Los objetivos del tratamiento profiláctico de la migraña están encaminados a reducir la frecuencia, gravedad y duración de los ataques, y a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los fármacos usados en la profilaxis de la migraña constituyen un conjunto muy heterogéneo de sustancias con diferentes niveles de evidencia de eficacia, entre los que pueden darse diferentes mecanismos de acción.

Fármacos utilizados:

* Ataque sintomático ataque agudo: antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (p.e. naproxeno, diclofenaco), triptanes (p.e. sumatriptán, zolmitriptán),
* Tratamiento preventivo de la migraña episódica: betabloqueantes (propranolol), antiepilépticos (topiramato, ácido valproico), IECA/ARA-II (lisinopril, candesartan), antagonistas del calcio (flunarizina), antidepresivos (amitriptilina, venlafaxina), anticuerpos monoclonales anti CGRP (erenumab, galcanezumab, fremanezumab).

## 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 3.3a. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares en el tratamiento sintomático del ataque agudo** | | |
| **Nombre** | **SUMATRIPTAN** | **RIMEGEPANT** |
| Presentación | Comprimidos 50 mg  Pulv. Nasal 10 o 20 mg  Inyectable 6 mg | Liofilizado oral 75 mg |
| Posología | 50 mg oral  10-20 mg nasal  6 mg subcutáneo | Tratamiento agudo: 75 mg/24h |
| Indicación aprobada en FT | Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos. | Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos. |
| Indicación financiada | - | En estudio/Pendiente |
| Efectos adversos | Mareos, somnolencia, parestesia e hipostesia,  Aumentos transitorios de la presión sanguínea.  Reacción en lugar de inyección:  Dolor  Eritema  Prurito | Nauseas, ITU |
| Utilización de recursos | Administración por parte del paciente | Administración por parte del paciente |
| Conveniencia | Tratamiento oral, nasal o subcutáneo | Tratamiento vía oral |
| Otras características diferenciales | No pacientes con HTA, ACV o AIT, en tratamiento concomitante con IMAO | No recomendado:  -Enfermedad renal estadios avanzados (eFGR<15 ml/min)  -Insuficiencia hepática grave  -Concomitantes con inhibidores/inductores fuertes CYP3A4 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 3.3b. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares en la profilaxis de la migraña episódica** | | | | | |
| **Nombre** | **ERENUMAB** | **GALCANEZUMAB** | **FREMANEZUMAB** | **EPTINEZUMAB** | **RIMEGEPANT** |
| Presentación | Pluma 70 mg/1 ml  Pluma 140 mg/1 ml | Pluma 120 mg/1 ml | Jeringa 225 mg/1,5 ml  Pluma 225 mg/1,5 ml | Vial 100 mg para perfusión | Liofilizado oral 75 mg |
| Posología | 70 mg-140 mg/4 semanas vía subcutánea | Dosis de carga 240 mg seguido de 120 mg/4 semanas vía subcutánea | 225 mg/4 semanas  o 675 mg/12 semanas vía subcutánea | 100 mg ó 300 mg c/12 semanas  Vía IV | Profilaxis: 75 mg/48h |
| Indicación aprobada en FT | Profilaxis de la migraña en adultos con al menos cuatro días de migraña al mes. | Profilaxis de la migraña en adultos con al menos cuatro días de migraña al mes. | Profilaxis de la migraña en adultos con al menos cuatro días de migraña al mes. | Profilaxis de la migraña en adultos con al menos cuatro días de migraña al mes. | Tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que tienen al menos 4 ataques de migraña por mes. |
| Indicación financiada | Pacientes con 8 o más días de migraña/mes (migraña episódica de alta frecuencia y en pacientes con migraña crónica) y TRES o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de migraña crónica. | Pacientes con 8 o más días de migraña/mes (migraña episódica de alta frecuencia y en pacientes con migraña crónica) y TRES o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de migraña crónica. | Pacientes con 8 o más días de migraña/mes (migraña episódica de alta frecuencia y en pacientes con migraña crónica) y TRES o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de migraña crónica. | Pacientes con 8 o más días de migraña/mes (migraña episódica de alta frecuencia y en pacientes con migraña crónica) y TRES o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de migraña crónica. | En estudio/Pendiente |
| Efectos adversos | Estreñimiento  Prurito  Espasmos musculares  Reacciones en lugar de inyección | Estreñimiento  Prurito  Vértigo  Reacciones en lugar de inyección | Reacción en lugar de inyección:  Dolor  Induración  Eritema  Prurito | Nasofaringitis  Reacción de hipersensibilidad  Reacción infusional  Fatiga | Náuseas, ITU |
| Utilización de recursos | Administración por parte del paciente | Administración por parte del paciente | Administración por parte del paciente | Administración en Hospital de Día | Administración por parte del paciente |
| Conveniencia | Régimen posológico y administración simplificada | Régimen posológico y administración simplificada | Régimen posológico y administración simplificada | Régimen posológico | Tratamiento vía oral |
| Otras características diferenciales | Datos limitados en embarazadas. Preferible no usar | Datos limitados en embarazadas. Preferible no usar | Datos limitados en embarazadas. Preferible no usar | Administración endovenosa.  Preferible no usar durante el embarazo.  Bloqueo péptido CGRP | No recomendado:  -Enfermedad renal estadios avanzados (eFGR<15 ml/min)  -Insuficiencia hepática grave  -Concomitantes con inhibidores/inductores fuertes CYP3A4 |

# 

|  |
| --- |
| 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. |

## 4.1 Mecanismo de acción.

Rimegepant se une selectivamente con alta afinidad al receptor del péptido relacionado con el gen del CGRP y antagoniza la función del receptor de CGRP.

El CGRP es un péptido de 37 aminoácidos que se expresa tanto en el sistema nervioso central como periférico. Es uno de los más potentes vasodilatadores conocidos y parece representar un papel en la modulación de la nocicepción y en la patogénesis de la migraña, localizándose en lugares que son relevantes en la fisiopatología de ésta, como el ganglio trigeminal.

## 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS: Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos y tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que tienen al menos 4 ataques de migraña por mes [**06/06/2022**]

EMA: Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos y tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que tienen al menos 4 ataques de migraña por mes. [24/02/22].

FDA: Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos y tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que tienen al menos 4 ataques de migraña por mes. [27/05/22].

## 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Tratamiento agudo de la migraña:

La dosis recomendada es de 75 mg de rimegepant, según sea necesario, una vez al día.

Profilaxis de la migraña

La dosis recomendada es de 75 mg de rimegepant en días alternos. La dosis máxima por día es de 75 mg de rimegepant.

## 4.4 Utilización en poblaciones especiales. 15-17

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de rimegepant en pacientes pediátricos (< 18 años de edad). No hay datos disponibles.

Mayores de 65 años: Hay experiencia limitada con rimegepant en pacientes de 65 años o más. No es necesario ajustar la dosis ya que la farmacocinética de rimegepant no se ve afectada por la edad.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La insuficiencia renal grave resultó en un aumento > 2 veces en el AUC libre pero menos del 50% en el AUC total. Se debe tener precaución durante el uso frecuente en pacientes con insuficiencia renal grave. En un estudio clínico dedicado que comparó la farmacocinética de rimegepant en sujetos con enfermedad leve (aclaramiento de creatinina estimado [ClCr] 60-89 ml/min), moderada (ClCr 30-59 ml/min) y grave (ClCr 15-29 ml/min).) insuficiencia renal a la de sujetos normales (control combinado sano), se observó un aumento de menos del 50 % en la exposición total a rimegepant después de una dosis única de 75 mg. El AUC libre de rimegepant fue 2,57 veces mayor en sujetos con insuficiencia renal grave. Rimegepant no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y en pacientes en diálisis. Debe evitarse el uso de rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal (ClCr < 15 ml/min).

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Las concentraciones plasmáticas (AUC libre) de rimegepant fueron significativamente más altas en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). En un estudio clínico específico que comparó la farmacocinética de rimegepant en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave con la de sujetos normales (control sano emparejado), la exposición de rimegepant (AUC libre) después de una dosis única de 75 mg fue 3,89 veces mayor que la de rimegepant en sujetos con deterioro severo (Child-Pugh clase C). No hubo diferencias clínicamente significativas en la exposición de rimegepant en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) y moderada (Child-Pugh clase B) en comparación con sujetos con función hepática normal. Debe evitarse el uso de rimegepant en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Embarazo: Hay datos limitados sobre el uso de rimegepant en mujeres embarazadas. Los estudios en animales demuestran que el rimegepant no es embriocida y no se ha observado potencial teratogénico en exposiciones clínicamente relevantes. Los efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal (disminución del peso corporal fetal y aumento de las variaciones esqueléticas en ratas) solo se observaron a niveles de exposición asociados con toxicidad materna (aproximadamente 200 veces mayores que las exposiciones clínicas) tras la administración de rimegepant durante el embarazo. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de rimegepant durante el embarazo.

Lactancia: En un estudio de un solo centro de 12 mujeres lactantes tratadas con una dosis única de 75 mg de rimegepant, se observaron concentraciones mínimas de rimegepant en la leche materna. El porcentaje relativo de una dosis materna estimada para llegar al lactante es inferior al 1%. No hay datos sobre los efectos en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna se deben considerar junto con la necesidad clínica de rimegepant de la madre y cualquier posible reacción adversa en el lactante a causa del rimegepant o de la afección materna subyacente.

## 4.5 Farmacocinética15-17.

Rimegepant muestra aumentos de exposición mayores que los proporcionales a la dosis después de una sola administración oral, lo que parece estar relacionado con un aumento de la biodisponibilidad dependiente de la dosis.

Absorción

Tras la administración oral, rimegepant se absorbe con la concentración máxima a las 1,5 horas. Tras una dosis supraterapéutica de 300 mg, la biodisponibilidad oral absoluta de rimegepant fue de aproximadamente el 64 %. Después de la administración de rimegepant en condiciones de alimentación con una comida rica en grasas o baja en grasas, el Tmax se retrasó de 1 a 1,5 horas. Una comida rica en grasas redujo la Cmax entre un 42 y un 53 % y el AUC entre un 32 y un 38 %. Una comida baja en grasas redujo la Cmax en un 36 % y el AUC en un 28 %. Rimegepant se administró sin tener en cuenta los alimentos en los estudios clínicos de seguridad y eficacia.

Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario de rimegepant es de 120 l. La unión a proteínas plasmáticas de rimegepant es de aproximadamente el 96%.

Biotransformación

Rimegepant se metaboliza principalmente por CYP3A4 y, en menor medida, por CYP2C9. El rimegepant se elimina principalmente en forma inalterada (~77 % de la dosis) sin que se detecten metabolitos principales (es decir, > 10 %) en el plasma. Según estudios in vitro, rimegepant no es un inhibidor de CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 o UGT1A1 en concentraciones clínicamente relevantes. Sin embargo, rimegepant es un inhibidor débil de CYP3A4 con inhibición dependiente del tiempo. Rimegepant no es un inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 en concentraciones clínicamente relevantes.

Eliminación

La vida media de eliminación de rimegepant es de aproximadamente 11 horas en sujetos sanos. Tras la administración oral de [14C]-rimegepant a hombres sanos, el 78 % de la radiactividad total se recuperó en las heces y el 24 % en la orina. Rimegepant inalterado es el principal componente único en las heces (42 %) y la orina (51 %) excretados.

|  |
| --- |
| 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. |

## 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

**Indicación de tratamiento agudo de la migraña**

Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. Cephalalgia. 2014;34(2):114-2518.

Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, Coric V, Lipton RB. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019; 394(10200):737-4519.

Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, Dubowchik GM, Conway CM, Coric V, Goadsby PJ. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. N Engl J Med. 2019; 381(2):142-920.

**Indicación de profilaxis de la migraña episódica**

Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, Stock EG, Coric V, Goadsby PJ. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2021; 397(10268):51-6021.

## 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 5.1.b.1**  **Variables empleadas en los ensayos de tratamiento agudo de la migraña18-20** | | | |
| **EFICACIA** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable principal  (Fase 2) | Desaparición del dolor a las 2 horas post-administración. | La valoración de la desaparición del dolor se realizó mediante una escala de 4 puntos (no dolor, dolor leve, dolor moderado y dolor severo) | Final |
| Variable principal  (Fase 3) | Desaparición del dolor a las 2 horas post-administración (covariable) | No presencia de dolo moderado o severo a las 2 horas post- administración. | Final |
| Variable principal  (Fase 3) | Desaparición de los síntomas asociados a la migraña a las 2 horas (covariable) | No presencia de síntomas relacionados con la migraña (fotofobia, fonofobia, o náuseas) a las 2 horas post- administración | Final |
| Variable secundaria  (Fase 3) | Uso de medicación de rescate. | Probabilidad de uso de medicación de rescate a las 24 horas tras la administración | Intermedia |
| **SEGURIDAD** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variables secundarias | Seguridad | % de pacientes que experimentaron algún efecto adverso | Final |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 5.1.b.2**  **Variables empleadas en los ensayos de tratamiento profiláctico de la migraña episódica21** | | | |
| **EFICACIA** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable principal  (Fase 2-3) | Media de días de migraña/mes | Diferencia entre la media de días de migraña/mes en el período de observación (4 semanas) y las 4 últimas semanas del período ciego de 12 semanas (semanas 9-12) | Final |
| Variable secundaria  (Fase 2-3) | Reducción de un 50% del número de días de migraña | Alcanzar un 50% de reducción del número de días de migraña entre el período de observación (4 semanas) y las 4 últimas semanas del período ciego de 12 semanas (semanas 9-12). | Final |
| Variable secundaria  (Fase 2-3) | Diferencia de días de migraña/mes | Diferencia de días de migraña/mes entre el período de observación y toda la fase de tratamiento ciego (semanas 1-12). | Final |
| Variable secundaria  (Fase 2-3) | Número de días con tratamientos de rescate | Número de días con tratamientos de rescate necesarios en las 4 últimas semanas del período ciego de 12 semanas (semanas 9-12). | Intermedia |
| **SEGURIDAD** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variables secundarias | Seguridad | % de pacientes que experimentaron algún efecto adverso | Final |

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

**Indicación de tratamiento agudo de la migraña**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 5.2.a1.***  ***Referencia:*** ***Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. Cephalalgia. 2014 Feb;34(2):114-2519*** | | | | | | | | | |
| **Breve descripción** del ensayo:  -Nº de pacientes: 812 (203 placebo,100 sumatriptán, 509 rimegepant a dosis diversas).  -Diseño: Ensayo clínico fase IIb, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad tras la administración de BMS-927711 (rimegepant) vs placebo en el tratamiento de la migraña moderada-grave, así como identificar la dosis óptima para desarrollar los ensayos clínicos de fase III. Se administró sumatriptán a un brazo de estudio como tratamiento activo para realizar ensayo de sensibilidad. El ensayo se dividió en tres fases: una primera de screening (3-28 días), fase de tratamiento agudo (hasta 45 días donde los pacientes incluidos se trataban un ataque agudo de migraña de intensidad moderada-grave), seguido de una visita de fin de tratamiento dentro de los 7 días posteriores a la administración del fármaco de ensayo. El objetivo principal fue la proporción de pacientes libres de dolor a las 2 horas post administración. Como objetivos secundarios se estudió el mantenimiento del efecto a las 24 y 48 horas post administración, así como la desaparición de fotofobia, fonofobia y náuseas.  -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Los pacientes se aleatorizaron a recibir placebo, sumatriptán 100 mg o una de las 6 dosis ascendentes de rimegepant (10 mg, 25 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg o 600 mg)  -Criterios de inclusión: sujetos de 18-65 años, que tuvieran al menos un año de historia de migraña con o sin aura. Además, la migraña debía haber iniciado antes de los 50 años, con una media de 4-72 horas de duración si no se trataba. También debían presentar una frecuencia de 2-7 ataques de intensidad moderada-grave durante los 3 meses anteriores del screening. Sólo se permitió medicación profiláctica mientras esta fuera a una dosis y frecuencia estable desde al menos 3 meses antes de entrar al estudio.  -Criterios de exclusión: en referencia a los pacientes que pudieran recibir sumatriptán, se excluyeron pacientes con historia de migraña tipo basilar o hemipléjica, así como pacientes no respondedores a triptanes. También se excluyeron pacientes con antecedentes o evidencia de ictus, accidente isquémico transitorio, cardiopatía isquémica, vasoespasmo coronario, u otras patologías cardiovasculares significativas, hipertensión mal controlada, diabetes mal controlada o VIH. Pacientes con diagnóstico de depresión mayor, otros síndromes álgicos sistémicos, enfermedad psiquiátrica, demencia, o patologías neurológicas. Fármacos metabolizados por el CYP3A4 con estrecho margen terapéutico. Embarazadas o mujeres en edad fértil que no pudieran utilizar métodos anticonceptivos.  -Tipo de análisis: El análisis de eficacia principal se basó en un modelo logístico jerárquico bayesiano de la relación dosis-respuesta y utilizó el conjunto de datos de la última observación realizada de todos los sujetos en la población de eficacia. El criterio principal de valoración de la eficacia se evaluó tanto en cuanto a la significación estadística como a la superioridad clínica mediante una comparación de la dosis estimada como ED90 vs placebo. Se realizó un análisis de sensibilidad, que también comparó el ED90 con el placebo, en el que se evaluó el porcentaje de sujetos sin dolor mediante la prueba de la Asociación General de Cochrane Mantel Haenszel (CMH) que controlaba el grupo de tratamiento (BMS -927711 dosis de ED90 versus placebo) y la intensidad del dolor inicial. La hipótesis nula de que no hubo diferencia entre los dos brazos de tratamiento con respecto al criterio principal de valoración se probó con una prueba bilateral a un nivel de significancia de 0,05. También se realizó un análisis de respuesta a la dosis que comparó cada brazo de tratamiento con un placebo, utilizando pruebas de CMH no corregidas.  - Cálculo de tamaño muestral: el estudio fue diseñado para la inclusión aproximada de 1.100 pacientes de los cuales unos 825 iban a ser tratados con rimegepant. La inclusión en cada grupo de dosis se realizó en 2 fases, | | | | | | | | | |
| ***Resultados*** | | | | | | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Placebo***  ***(n=203)*** | ***Sumatriptan (n=100)*** | ***Rimegepant 10 mg (n=71)*** | ***Rimegepant 25 mg (n=61)*** | ***Rimegepant 75 mg (n=86)*** | ***Rimegepant 150 mg (n=85)*** | ***Rimegepant 300 mg (n=111)*** | ***Rimegepant 600 mg (n=82)*** | ***p\**** |
| ***Resultado principal***  *-Proporción de pacientes libres de dolor 2 horas post administración* | ***15,3%*** | ***35%*** | ***20%*** | ***20%*** | ***31,4%*** | ***32,9%*** | ***29,7%*** | ***24,4%*** | ***<0,05*** |
| ***Resultados secundarios de interés***    *Efecto mantenido a las 24 h post administración.*  *Desaparición fotofobia a las 2 horas post administración.*  *-Desaparición fonofobia a las 2 horas post administración.*  *-Desaparición náuseas a las 2 horas post administración.*  *Efecto mantenido a las 48 horas post administración.* | ***15 (7,4%)***  ***49 (24,1%)***  ***57 (28,2%)***  ***104 (51,2%)***  ***15 (7,4%)*** | ***26 (26%)***  ***47 (47%)***  ***49 (49%)***  ***60 (60%)***  ***26 (26%)*** | ***9 (12,7%)***  ***24 (33,8%)***  ***29 (40,8%)***  ***35 (49,3%)***  ***8 (11,3%)*** | ***10 (16,4%)***  ***19 (31,3%)***  ***20 (32,8%)***  ***35 (57,4%)***  ***9 (14,8%)*** | ***24 (27,9%)***  ***36 (41,9%)***  ***45 (52,3%)***  ***58 (67,4%)***  ***24 (27,9%)*** | ***24 (28,2%)***  ***34 (40,0%)***  ***38 (44,7%)***  ***50 (58,8%)***  ***24 (28,2%)*** | ***29 (26,2%)***  ***47 (42,3%)***  ***57 (51,4%)***  ***76 (68,5%)***  ***29 (26,2%)*** | ***17 (20,7%)***  ***32 (39,0%)***  ***36 (43,9%)***  ***49 (59,8%)***  ***17 (20,7%)*** | ***<0,05***  ***<0,05***  ***<0,05***  ***<0,05***  ***<0,05*** |

**\*Marcados en negrita los valores que presentan diferencias estadísticamente significativas con el grupo comparador placebo.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 5.2.a2.***  ***Referencia:*** ***Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, Dubowchik GM, Conway CM, Coric V, Goadsby PJ. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. N Engl J Med. 2019;381(2):142-9. 20*** | | | | | |
| **Breve descripción** del ensayo:  -Nº de pacientes: 1086 (592 placebo y 594 rimegepant).  -Diseño: Ensayo fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado en el que se evaluó la eficacia y seguridad de rimegepant oral a una dosis de 75 mg en comparación con placebo para el tratamiento de la migraña aguda. El objetivo primario fue la desaparición del dolor a las 2 horas post administración y la desaparición del síntoma más molesto asociado con la migraña que presentase el paciente (fonofobia, fotofobia o náuseas) 2 horas después de la administración del fármaco. Los objetivos secundarios fueron la desaparición de fotofobia, desaparición de fonofobia, desaparición de náuseas, reducción del dolor a las 2 horas post administración, la probabilidad de necesitar medicación de rescate durante las 24 horas posteriores a la administración, desaparición del dolor mantenida a las 24 horas de la administración, desaparición mantenida del dolor a las 48 horas post administración, reaparición del dolor, vuelta a la funcionalidad a las 2 horas después de la administración  -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir rimegepant 75 mg o placebo  -Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con migraña con o sin aura, con historia de enfermedad de al menos un año, de inicio previo a los 50 años y que hubieran tenido entre 2-8 ataques de migraña de intensidad moderada-grave al mes, que hubieran tenido menos de 15 dolores de cabeza los 3 meses previos. Sujetos que estuvieran recibiendo tratamiento profiláctico para la migraña, debían recibirlo de forma estable al menos durante los 3 meses previos de entrar en el estudio.  -Criterios de exclusión: pacientes con antecedentes de enfermedades graves no controladas que pudieran dar lugar a un efecto adverso con la medicación de ensayo, pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o de otras sustancias. Sujetos que hubieran recibido agentes no biológicos en investigación durante los 30 días antes o recibido agentes biológicos 90 días antes de la visita de inicio también se excluyeron.  -Pérdidas:  -Tipo de análisis: se realizó un análisis por intención de tratar modificado. Se incluyó a todos los pacientes que fueron aleatorizados tuvieron un ataque de migraña con dolor de intensidad moderada o severa, tomaron una dosis de rimegepant (537 pacientes) o placebo (535 pacientes) y tuvo al menos una evaluación de la eficacia después de la administración de la dosis. Los análisis de seguridad se realizaron en la población que incluía a todos los pacientes que fueron aleatorizados y tomaron una dosis de rimegepant o placebo. Se evaluó el porcentaje de sujetos sin dolor mediante la prueba de la Asociación General de Cochran Mantel Haenszel estratificados según el uso de medicación preventiva para la migraña (sí vs. no); Se consideró que los pacientes con *missing data* en el punto de tiempo de 2 horas después de que se administró la dosis tuvieron un fracaso del tratamiento. Se consideró que los pacientes que usaron medicación de rescate tuvieron fracaso del tratamiento en el momento en que se usaron los medicamentos. Se realizaron análisis de sensibilidad que tomaron en cuenta los *missing data.* La probabilidad de ausencia de dolor y ausencia del síntoma más molesto en el transcurso de 8 horas después de la administración de la dosis se estimó con el uso del método de Kaplan-Meier en análisis exploratorios de tiempo hasta el evento. Los análisis de seguridad incluyeron a todos los participantes asignados al azar que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio. La seguridad se evaluó a través de eventos adversos y eventos adversos graves.  - Cálculo de tamaño muestral: se estimó que aproximadamente el 90 % de los 600 pacientes asignados al azar a cada grupo de tratamiento tendrían un ataque de migraña que cumpliera con los criterios especificados en el protocolo en el período de tiempo asignado, lo que daría como resultado aproximadamente 550 pacientes en cada grupo que recibirían rimegepant o placebo. Sobre la base de los resultados del ensayo anterior de fase 2b, se estimó que una muestra de 550 pacientes en cada grupo proporcionaría al ensayo un poder de más del 95 % para detectar una diferencia significativa entre el grupo de rimegepant y el grupo de placebo en cada uno de los dos objetivos primarios y, por lo tanto, al menos un 90 % de poder para detectar una diferencia significativa entre los grupos en ambos puntos finales conjuntamente. | | | | | |
| ***Resultados*** | | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Rimegepant***  ***(n=594)*** | ***Placebo***  ***(n=592)*** | ***Diferencia absoluta (IC95%)*** | ***p*** | ***CÁLCULO DE NNT*** |
| **Resultado principal**  *Desaparición del dolor a las 2 horas post administración*  *Desaparición del síntoma más molesto asociado con la migraña que presentase el paciente (fonofobia, fotofobia o náuseas) 2 horas después de la administración del fármaco* | *105 (17,7%)*  *202 (34,0%)* | *64 (10,8%)*  *135 (22,9%)* | *6,9 (2,9- 10,8)*  *9 (6-16)* | ***<0,001***  ***<0,001*** | *15 (IC95% 10-35)*  *9 (IC95% 6-16)* |
| **Resultados secundarios de interés**   * *Desaparición de fotofobia* * *Desaparición de fonofobia* * *Desaparición de náuseas* * *Reducción del dolor a las 2 horas post administración* * *Probabilidad de necesitar medicación de rescate durante las 24 horas posteriores a la administración* * *Desaparición del dolor mantenida a las 24 horas de la administración* * *Desaparición mantenida del dolor a las 48 horas post administración* * *Reaparición del dolor* * *Vuelta a la funcionalidad a las 2 horas después de la administración* | *183 (30,8%)*  *133 (22,4%)*  *171 (28,8%)*  *312 (52,5%)*  *113 (19,0%)*  *66 (11,1%)*  *53 (8,9%)*  *52 (8,7%)*  *175 (29,5%)* | *106 (17,9%)*  *100 (16,9%)*  *145 (24,5%)*  *229 (38,7%)*  *198 (33,4%)*  *38 (6,4%)*  *32 (5,4%)*  *31 (5,24%)*  *125 (21,1%)* | *12.9 (8,1-17,8)*  *5,5 (1-10)*  *4,3 (0,7-9,3)*  *13,8 (8,3-19,5*  *14,2 (9,5 -19,4)*  *4,7 (1,4-7,9)*  *3,5 (0,5-6,5)*  *3,5 (0,5-6,4)*  *8,3 (3,4-13,3)* | ***<0,001***  ***0,02***  *0,09*  *<0,001*  *<0,001*  *-*  *0,004*  *-*  *0,002*  *0,002*  *-*  *<0,001* | *8(IC95% 6-12)*  *10 (IC95% 6-31)*  *23 (IC95% 11-141)*  *7 (IC95% 5-12)*  *7 (IC95% 5-10)*  *21 (IC95% 13-70)*  *28 (IC95% 15-192)*  *28 (IC95% 16-182)*  *12 (IC95% 8-29)* |
|  | | | | | |

**^Los cálculos se han realizado en base a la población por Intención de tratar “real” y no por intención de tratar modificada.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 5.2a3.***  ***Referencia:*** ***Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, Coric V, Lipton RB. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10200):737-45. 19*** | | | | | |
| **Breve descripción** del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:  -Nº de pacientes: 1.466 (732 rimegepant y 734 placebo)  -Diseño: Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en el que se evaluó la eficacia de una presentación bucodispersable de 75 mg de rimegepant vs placebo. El objetivo primario fue la desaparición del dolor a las 2 horas post administración y la desaparición del síntoma más molesto asociado con la migraña que presentase el paciente (fonofobia, fotofobia o náuseas) 2 horas después de la administración del fármaco. Los objetivos secundarios fueron la desaparición de fotofobia, desaparición de fonofobia, desaparición de náuseas, reducción del dolor a las 2 horas post administración, la probabilidad de necesitar medicación de rescate durante las 24 horas posteriores a la administración, desaparición del dolor mantenida a las 24 horas de la administración, desaparición mantenida del dolor a las 48 horas post administración, reaparición del dolor, vuelta a la funcionalidad a las 2 horas después de la administración. El ensayo se dividió en tres fases: una primera de screening (3-28 días), fase de tratamiento agudo (hasta 45 días donde los pacientes incluidos se trataban un ataque agudo de migraña de intensidad moderada-grave), seguido de una visita de fin de tratamiento dentro de los 7 días posteriores a la administración del fármaco de ensayo.  -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Los pacientes se asignaron de forma aleatoria en una ratio 1:1 a recibir rimegepant 75 mg o placebo, estratificados en función del uso de medicación profiláctica para la migraña o no.  -Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con migraña con o sin aura, con historia de enfermedad de al menos un año, de inicio previo a los 50 años y que hubieran tenido entre 2-8 ataques de migraña de intensidad moderada-grave al mes, que hubieran tenido menos de 15 dolores de cabeza los 3 meses previos. Sujetos que estuvieran recibiendo tratamiento profiláctico para la migraña, debían recibirlo de forma estable al menos durante los 3 meses previos de entrar en el estudio. Los pacientes debían ser capaces de distinguir entre ataque agudo de migraña de otro tipo de cefaleas.  -Criterios de exclusión: pacientes con antecedentes de enfermedades graves no controladas que pudieran dar lugar a un efecto adverso con la medicación de ensayo, pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o de otras sustancias. Sujetos que hubieran recibido agentes no biológicos en investigación durante los 30 días antes o recibido agentes biológicos 90 días antes de la visita de inicio también se excluyeron.  -Tipo de análisis: el análisis se realizó por intención de tratar modificado. Incluyó a todos los pacientes que fueron aleatorizados, tuvieron un ataque de migraña con dolor de intensidad moderada o severa, tomaron una dosis de rimegepant o placebo y tuvo al menos una evaluación de la eficacia después de la administración de la dosis tras igual o más de 14 días. Los análisis de seguridad se realizaron en la población que incluía a todos los pacientes que fueron aleatorizados y tomaron una dosis de rimegepant o placebo. Se evaluó el porcentaje de sujetos sin dolor mediante la prueba de la Asociación General de Cochran Mantel Haenszel estratificados según el uso de medicación preventiva para la migraña (sí vs. no). Los análisis de seguridad incluyeron a todos los participantes asignados al azar que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio. La seguridad se evaluó a través de eventos adversos y eventos adversos graves.  - Cálculo de tamaño muestral: En base a estudios previos de fase 3 de un diseño similar, se supuso que aproximadamente el 85 % de los 715 participantes asignados al azar a cada grupo de tratamiento tendrían un ataque de migraña calificado en el período de tiempo asignado, dejando aproximadamente 600 participantes tratados en cada grupo de tratamiento. Además, se estimó que 600 participantes proporcionarían más del 95 % de poder para detectar una diferencia entre rimegepant y placebo en la ausencia de dolor y el síntoma más molesto a las 2 h post administración.  Pérdidas: De los 732 pacientes asignados al grupo rimegepant, sólo 682 recibieron al menos una dosis (93,2%) (50 no recibieron rimegepant, 3 fueron pérdida de seguimiento y 3 suspendieron por efectos adversos), 679 completaron la fase de tratamiento y 669 fueron incluidos en el análisis de eficacia (población por intención de tratar modificada). En el grupo placebo, de los 734 pacientes asignados, 693 recibieron el placebo (94,4%) (41 no recibieron placeo y 4 abandonaron el tratamiento), 689 completaron la fase de tratamiento y 682 fueron incluidos en el análisis de eficacia (población por intención de tratar modificada). Para el análisis de seguridad se tomaron 682 pacientes en el grupo rimagepant y 693 en el grupo placebo. | | | | | |
| ***Resultados*** | | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Rimegepant 75 mg (732)*** | ***Placebo (734)*** | ***Diferencia absoluta (IC95%)*** | ***p*** | ***NNT*** |
| **Resultado principal**  *-Desaparición del dolor a las 2 horas post administración*  *Desaparición del síntoma más molesto asociado con la migraña que presentase el paciente (fonofobia, fotofobia o náuseas) 2 horas después de la administración del fármaco* | *142 (19,4%)*  *235 (32,1%)* | *74 (10,1%)*  *183 (24,9%)* | *9,3 (5,7-12,9)*  *7,2 (2,6-11,8)* | ***<0,0001***  ***0,002*** | *11 (IC 95% 8-18)*  *14 (IC 95% 8-39)* |
| **de interés**   * *Desaparición de fotofobia* * *Desaparición de fonofobia* * *Desaparición de náuseas* * *Reducción del dolor a las 2 horas post administración* * *No necesidad de medicación de rescate durante las 24 horas posteriores a la administración* * *Desaparición del dolor mantenida a las 24 horas de la administración* * *Desaparición mantenida del dolor a las 48 horas post administración* * *No reaparición del episodio a las 48h* * *Vuelta a la funcionalidad a las 2 horas después de la administración* | *198 (27,0%)*  *188 (25,7%)*  *203 (27,7%)*  *397 (54,2%)*  *574 (78,4%)*  *320 (43,7%)*  *282 (38,5%)*  *90 (12,3%)*  *255 (34,8%)* | *150 (20,4%)*  *135 (18,4)*  *194 (36,4%)*  *295 (40,2%)*  *483 (65,8%)*  *189 (25,7%)*  *172 (25,4%)*  *37 (5,0%)*  *176 (24,0%)* | ***6,6 (2,3-10,9)***  ***7,3 (3,1-11,5)***  *1,3 (3,2-5,8)*  ***14,0 (9,0-10,1)***  ***12,6 (8,1-17,2)***  ***17,9 (13,2-22,8)***  ***15,1 (10,5-19,8)***  *7,2(4,3-10,1)*  ***10,8 (6,3-15,5)*** | *0,003*  *<0,001*  *0,57*  *<0,001*  *<0,001*  *<0,001*  *<0,001*  *<0,001*  *<0,001* | *15 (IC 95% 9-44)*  *14 (IC95% 9-32)*  *-77 (IC95% -17-31)*  *7 (IC95% 5-11)*  *8 (IC95% 6- 12)*  *6(IC95% 4- 8)*  *7 (IC95% 5-10)*  *14 (IC95% 10--23)*  *9 (IC95% 6- 16)* |
|  | | | | | |

**^Los cálculos se han realizado en base a la población por Intención de tratar “real” y no por intención de tratar modificada.**

**Indicación de profilaxis de la migraña episódica**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 5.2.a4.***  ***Referencia:*** ***Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, Stock EG, Coric V, Goadsby PJ. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2021 Jan 2;397(10268):51-60.21*** | | | | |
| **Breve descripción** del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:  -Nº de pacientes: 747 (373 en el grupo rimegepant y 374 en el grupo placebo).  -Diseño: Estudio fase II/III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo que evalúa la eficacia y seguridad de rimegepant 75 mg/48h como tratamiento preventivo de la aparición de ataques agudos de migraña. El estudio presenta 3 fases: una fase de *screening* que corresponde a 4 semanas de observación, un segundo periodo de 12 semanas con administración ciega del tratamiento y finalmente un periodo de 52 semanas de tratamiento abierto (en esta publicación solo se analizan los resultados obtenidos de la fase de 12 semanas de tratamiento ciego). El objetivo primario de estudio fue la diferencia entre la media de días de migraña/mes entre el período de observación (4 semanas) y las 4 últimas semanas del período ciego de 12 semanas (semanas 9-12). Como objetivos secundarios fueron: alcanzar un 50% de reducción en el número de días de migraña entre el período de observación (4 semanas) y las 4 últimas semanas del período ciego de 12 semanas (semanas 9-12), diferencia de días de migraña/mes entre el período de observación y toda la fase de tratamiento ciego (semanas 1-12), número de tratamientos de rescate necesarios en las 4 últimas semanas del período ciego de 12 semanas (semanas 9-12) y diferencia en el número de días de migraña entre el período de observación (4 semanas) y las 4 primeras semanas del período ciego de 12 semanas (semanas 1-4)  -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Los pacientes se asignaron de forma aleatoria en una ratio 1:1 a recibir rimegepant 75 mg/48h o placebo, estratificados en función del uso de medicación profiláctica para la migraña o no.  -Criterios de inclusión: Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con al menos un año de historia de migraña con aura, sin aura o migraña crónica, con inicio previo a los 50 años. Debían presentar al menos 4 pero no más de 18 episodios de migraña de intensidad moderada-grave al mes (definido como 4 semanas) durante al menos 3 meses antes del *screening* y al menos 6 ataques de migraña durante las 4 semanas del período de observación. Los participantes debían ser capaces de distinguir entre ataque de migraña y cualquier otro tipo de cefalea. Durante el estudio podían recibir tratamiento profiláctico para la migraña a excepción de anticuerpos monoclonales anti CGRP.  -Criterios de exclusión: Se excluyeron pacientes que presentaran más de 18 episodios de cefaleas al mes (migraña o no migraña) durante el período de observación de 4 semanas o tuvieran antecedentes de no responder a al menos dos tipos de tratamientos preventivos previos. También se excluyeron pacientes que presentaran antecedentes de enfermedades graves no controladas que pudieran dar lugar a un efecto adverso con la medicación de ensayo, pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o de otras sustancias, o que presentaran un electrocardiograma o prueba analítica superior a los márgenes de tolerabilidad y seguridad.  -Tipo de análisis: se realizó un análisis por intención de tratar modificado. Se aleatorizaron pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación de estudio asignada (rimegepant o placebo) durante la fase de tratamiento doble ciego de 12 semanas y que tuvieron al menos 14 días de datos de eficacia del período de observación de 4 semanas, y durante al menos un intervalo de 4 semanas durante la fase de tratamiento doble ciego de 12 semanas. Se evaluó la eficacia inicial para determinar la superioridad de rimegepant frente al placebo mediante un modelo lineal generalizado de efectos mixtos que incluía al participante como efecto aleatorio y el número de días con migraña durante el período de observación de 4 semanas como covariable.  - Cálculo de tamaño muestral: con un tamaño de muestra de aproximadamente 800 participantes, se estimó que aproximadamente 370 participantes por grupo se incluirían. Ante la suposición de que el rimegepant proporciona una ventaja de aproximadamente 1 día sobre el placebo con respecto al criterio principal de valoración de la eficacia, usando una DE 3·75 días, el estudio tendría un poder estadístico de aproximadamente el 95 %. | | | | |
| ***Resultados*** | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Rimegepant 75 mg (373)*** | ***Placebo***  ***(374)*** | ***Diferencia mínimos cuadrados (IC95%)*** | ***p*** |
| **Resultado principal**  *-* *Diferencia entre la media de días de migraña/mes en el período de observación (4 semanas) y las 4 últimas semanas del período ciego de 12 semanas (semanas 9-12)* | *-4,3 (-4,8 a -3,9)* | *-3,5 (-4,0 a -3,0)* | *-0,8 (-1,5 a -0,2)* | ***0,0099*** |
| **Resultados secundarios de interés**  *-*Alcanzar un 50% de reducción del número de días de migraña entre el período de observación (4 semanas) y las 4 últimas semanas del período ciego de 12 semanas (semanas 9-12).  - Diferencia de días de migraña/mes entre el período de observación y toda la fase de tratamiento ciego (semanas 1-12).  - Número de días con tratamientos de rescate necesarios en las 4 últimas semanas del período ciego de 12 semanas (semanas 9-12).  - Diferencia en el número de días de migraña entre el período de observación (4 semanas) y las 4 primeras semanas del período ciego de 12 semanas (semanas 1-4). | *49% (44-54)*  *-3,6 (-4,0 a -3,2)*  *3,7 (3,3-4,2)*  *-2,9 (-3,3 a -2,5)* | *41% (36-47)*  *-2,7 (-3,1 a -2,3)*  *4,0 (3,5-4,4)*  *-1,7 (-2,2 a -1,3)* | *8% (0-15)*  *-0,8 (-1,3 a -0,3)*  *-0,2 (-0,8 a 0,3)*  *-1,2 (-1,7 a -0,6)* | ***0,044***  *NNT 12 (CI95% 0- 7)*  ***0,0017***  *0,39*  ***<0,0001*** |
|  | | | | |

## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

**Indicación de tratamiento agudo de la migraña**

El estudio de *Marcus R et al* ,19 es el único que se dispone en el que se compara rimegepant frente a una de las alternativas actualmente comercializadas, sumatriptán. Sin embargo, debido probablemente que fue un estudio de búsqueda de dosis, no se obtuvieron datos estadísticos comparativos entre rimegepant y sumatriptán. Tanto rimegepant en todas sus dosis como sumatriptán fueron más eficaces que placebo. Los resultados obtenidos con sumatriptán fueron en términos absolutos mejores que los obtenidos con rimegepant en cualquiera de sus dosis.

En el ensayo de *Lipton RB et al*23 se evaluó la efectividad y seguridad de rimegepant frente a placebo. Como principal limitación, no disponemos de grupo activo comparador (triptanes), por lo que no se puede establecer la inferioridad, no inferioridad o superioridad de este nuevo fármaco frente al tratamiento habitual.La administración de rimegepant demostró ser eficaz en los dos objetivos primarios, así como en los secundarios a excepción de la frecuencia de reaparición del ataque de migraña a las 48 horas y en desaparición de las náuseas.

Como otras limitaciones, el diseño en dosis única (evaluación del efecto del tratamiento en un solo episodio) no permite evaluar la consistencia de los efectos del fármaco de diferentes ataques a lo largo del tiempo en el mismo paciente. Tampoco se incluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular. La realización de un análisis por intención de tratar modificado podría representar un sesgo en los resultados frente a la utilización de un análisis por intención de tratar, sin embargo, el porcentaje de pacientes fue bajo (en torno al 5%) y similar en ambos grupos.

En el ensayo de *Croop R et al*19, de un diseño similar al anterior, en este caso se estudia la efectividad y seguridad de un comprimido bucodispersable dde75 mg de rimegepant. Al Igual que el anterior, fue superior en todos los objetivos, incluidos los secundarios, excepto en la desaparición de las náuseas y reaparición del ataque a las 48 horas post administración.

Como limitaciones, la falta de grupo comparador activo no permite estimar la eficacia relativa a los tratamientos disponibles actuales. Debido a su diseño de dosis única en un único ataque, no permite evaluar la consistencia de los efectos en ataques sucesivos en un mismo paciente y la incertidumbre sobre la posibilidad de utilización en pacientes con tratamiento profiláctico con rimegepant.

Existe incertidumbre sobre la eficacia del rimegepant sobre la desaparición de las náuseas.

**Indicación de profilaxis de la migraña episódica**

***Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, Stock EG, Coric V, Goadsby PJ. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2021; 397(10268):51-60.*** 21

Ensayo que prueba la eficacia y seguridad de rimegepant a días alternos como tratamiento profiláctico durante 12 semanas. La principal limitación es que no hay grupo comparador activo; al poder tener tratamiento de base con beta-bloqueantes, antidepresivos tricíclicos o antiepilépticos, éstos deberían ser anticuerpos monoclonales que antagonicen el CGRP.

Como fortaleza, es el primer tratamiento anti CGRP oral que ha demostrado efectividad en la prevención de los ataques agudos de migraña. Como limitaciones presenta la corta duración del estudio (12 semanas), la exclusión de pacientes que presentaran más de 18 episodios de cefalea al mes y, como se ha comentado anteriormente, la falta de comparador activo.

Existe incertidumbre sobre la profilaxis que llevaron cada uno de los grupos (placebo y rimegepant).

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tabla 6a. Ensayos en relación al tratamiento del dolor agudo de la migraña | | |
|  | SI /NO | JUSTIFICAR |
| ¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio? | NO | Se debería haber comparado frente a triptanes |
| ¿Son importantes clínicamente los resultados? | SÍ | Consigue la reducción de dolor a las 2 horas en un 7- a 10% de los pacientes, estadísticamente significativo de pacientes frente a placebo, pero hay que tratar entre 10 y 20 pacientes para conseguir este beneficio clínico y desde el punto de vista clínico pierde relevancia. |
| ¿Considera adecuada la variable de medida utilizada? | SÍ |  |
| ¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? | NO | Han sido excluidos pacientes con comorbilidad cardiovascular |
| ¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? | SÍ |  |
| Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio | NO |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tabla 6b. Ensayos en relación a la profilaxis | | |
|  | SI /NO | JUSTIFICAR |
| ¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio? | NO | Se debería haber comparado frente a las alternativas disponibles |
| ¿Son importantes clínicamente los resultados? | SÍ | Son clínicamente importantes pero el número de pacientes a tratar para ver este beneficio es alto |
| ¿Considera adecuada la variable de medida utilizada? | SÍ |  |
| ¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? | NO | Han sido excluidos pacientes con comorbilidad cardiovascular |
| ¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? | SÍ |  |
| Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio | NO |  |

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

En la indicación de profilaxis de migraña la reducción de los días de migraña al mes de 0,8 días, dado que no hay comparador activo, existe incertidumbre sobre la significación clínica de este hecho. Con respecto a la variable porcentaje de sujetos con reducción ≥50 % debido a que la RAR es del 7,6%, que se traduce en un NNT de 13.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No disponible en el momento actual.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

NA

## 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

## 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

## 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

**Indicación de tratamiento agudo de la migraña**

***Ha DK, Kim MJ, Han N, Kwak JH, Baek IH. Comparative Eficacy of Oral Calcitonin-Gene-Related Peptide Antagonists for the Treatment of Acute Migraine: Updated Meta-analysis. Clin Drug Investig. 2021;41(2):119-132. 25***

Metaanálisis cuyo objetivo es aportar información actualizada de los metaanálisis ya existentes sobre antagonistas CGRP orales, y su eficacia comparada con placebo y triptanes. Se incluyeron ensayos en el que se evaluaban antagonistas CGRP aprobados y no aprobados. Posteriormente se realizó un subanálisis con los dos únicos antagonistas CGRP aprobados por la FDA: rimegepant y ubrogepant.

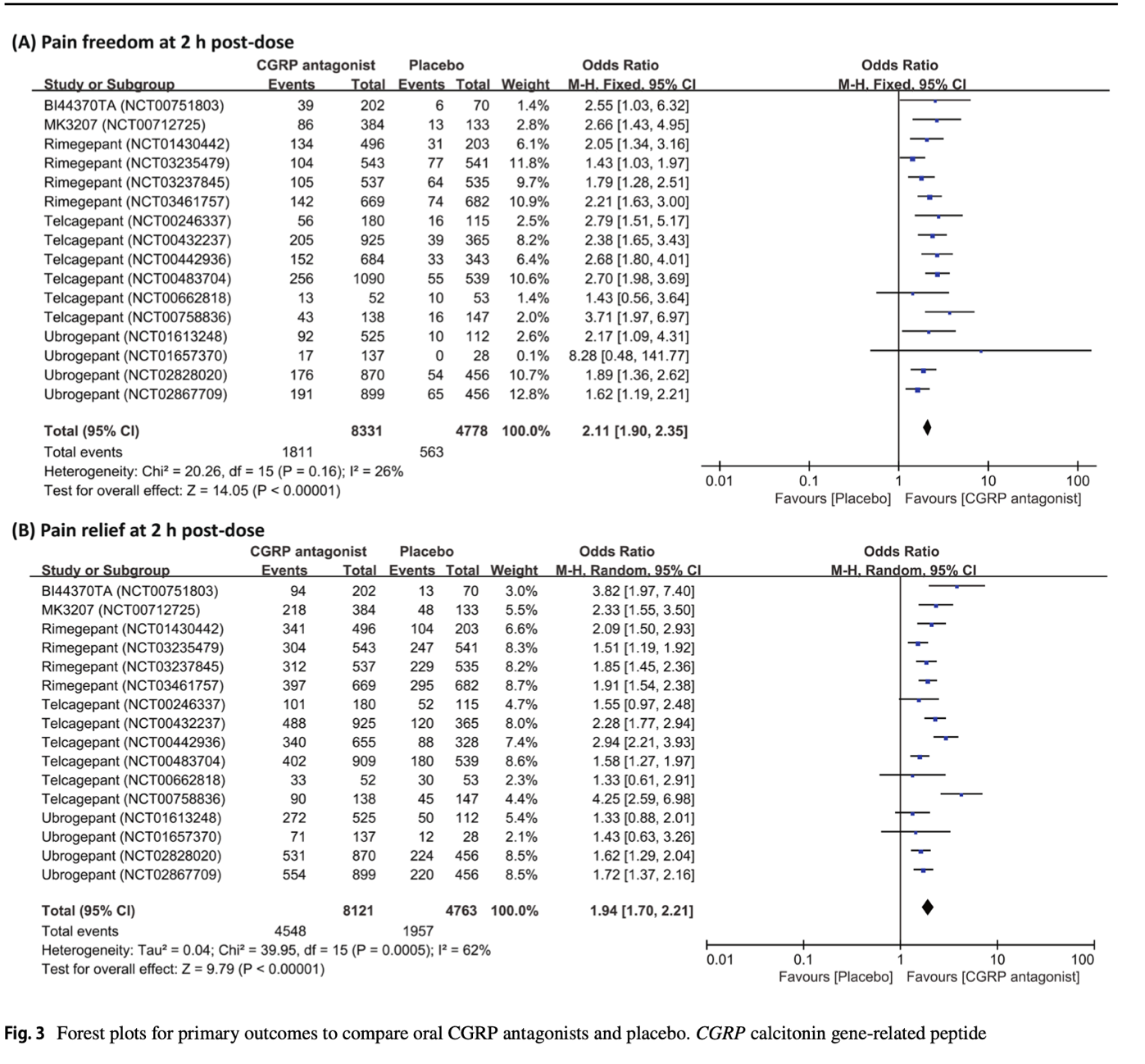
Como objetivos primarios se evaluaron la desaparición del dolor a las 2 horas post administración (definido como la desaparición del dolor moderado o grave a no dolor) y la reducción del dolor a las 2 horas post administración (definido como la reducción del dolor grave a moderado o moderado a leve o desaparición). Según las nuevas recomendaciones en las guías de práctica clínica, se añadió la desaparición del síntoma más molesto a las 2 horas después de la administración como objetivo primario a modo de subanálisis. Como objetivos secundarios se analizaron la ausencia de fotofobia, fonofobia y náuseas a las 2 horas después de la administración, desaparición del dolor mantenida durante las 24h post administración, mejora del dolor mantenida durante las 24h post administración, desaparición del dolor mantenida durante las 48 h post administración, mejora del dolor mantenida durante las 48h post administración, y total desaparición de la migraña a las 2 horas post administración.

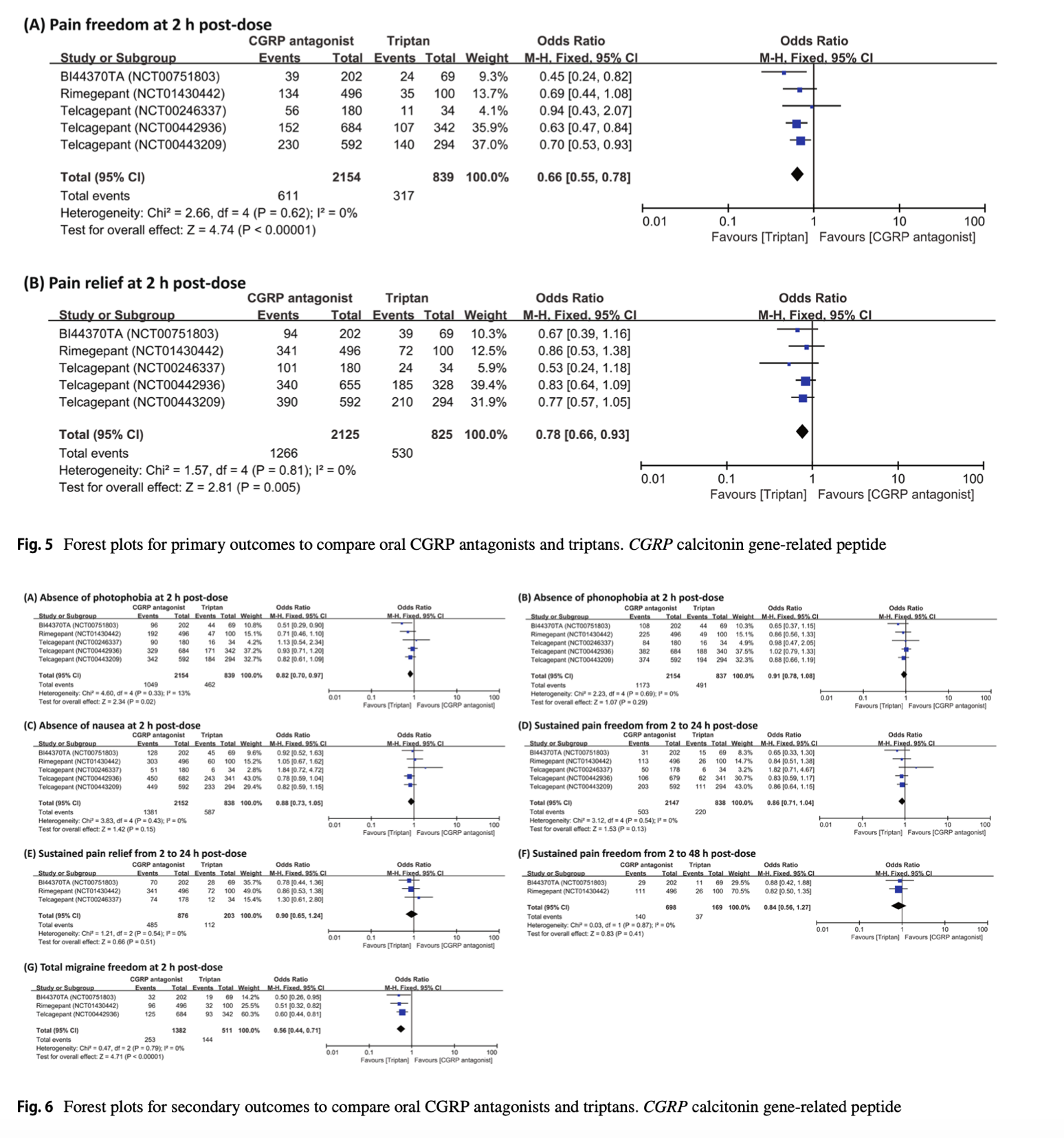
La eficacia de antagonistas CGRP orales se comparó con placebo y triptanes.

Se incluyeron un total de 17 estudios (16 publicados y uno pendiente de publicar). En el total de estudios, se incluyeron 13.995 pacientes, de los cuales 8.923 recibieron antagonistas CGRP, 4.778 recibieron placebo y 839 triptanes.

Análisis antagonistas CGRP vs placebo

Se observó una superioridad de todos los objetivos primarios y de objetivos secundarios en los pacientes que recibieron antagonistas de CGRP frente placebo.





Los pacientes que recibieron tratamiento con triptanes mostraron superioridad frente a los antagonistas CGRP en todos los objetivos primarios y secundarios.

Los resultados del metaanálisis muestran una superioridad de los antagonistas de CGRP frente a placebo en todos los objetivos, superioridad que no se mantiene al compararlos con los triptanes.

Son necesarios estudios que comparen la efectividad de triptanes frente a antagonistas de CGRP, y que también se centren en sus efectos adversos a largo plazo.

Concluyen que, a la espera de nueva evidencia con estudios clínicos, los antagonistas CGRP podrían ser alternativas a triptanes en estos pacientes con contraindicaciones.

Este metaanálisis podría tener limitaciones propias de las diferencias entre las poblaciones de cada ensayo,

En otro metaanálisis publicado en el año 2017 en base a un total de 13 ensayos clínicos y 6803 pacientes se obtuvieron resultados similares, según los cuales el rimegepant tiene una eficacia mayor que placebo, pero no mayor que los triptanes (Hong P et26).

## 5.3.b Comparaciones indirectas

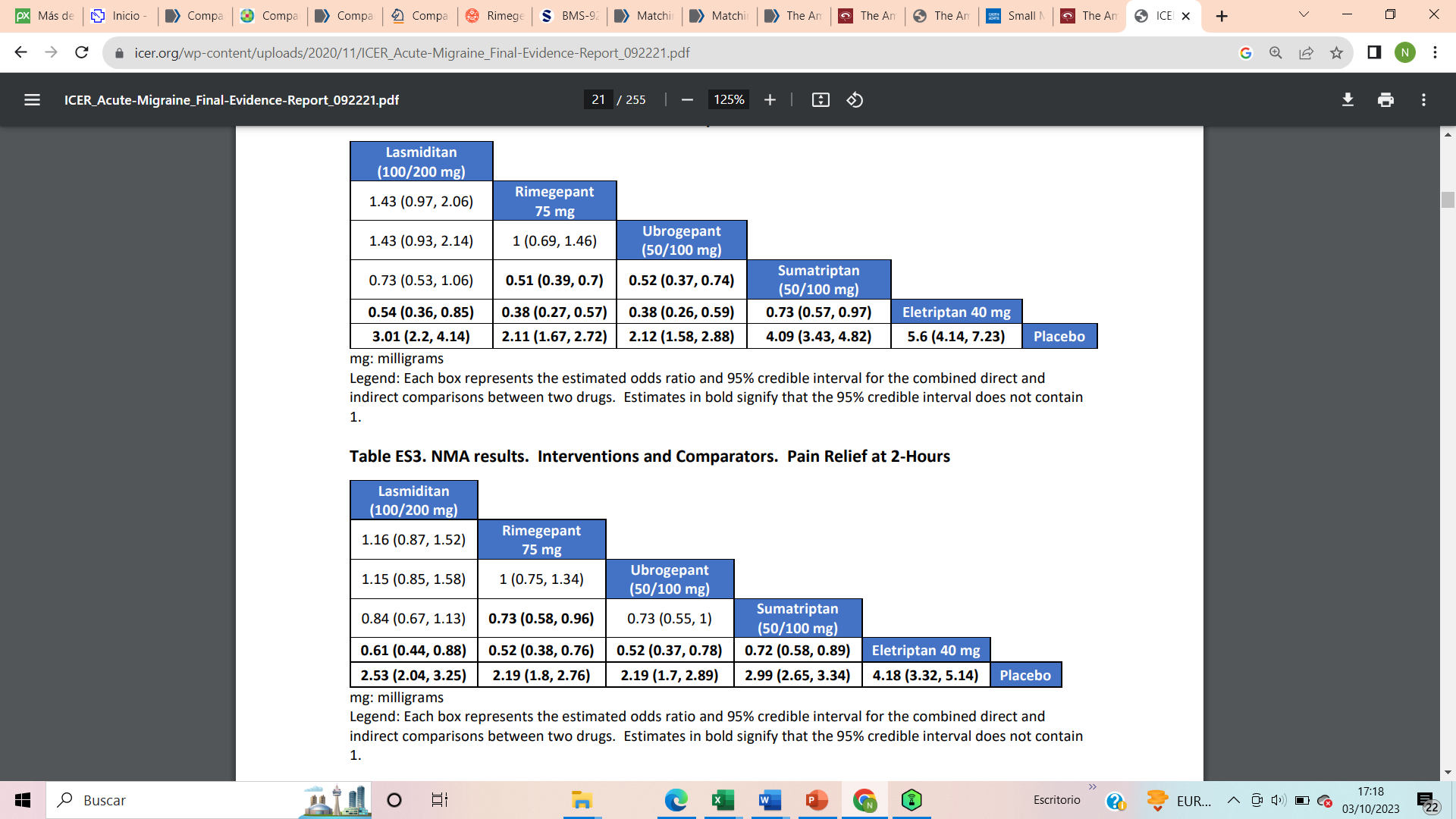
## 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

**Tratamiento agudo**

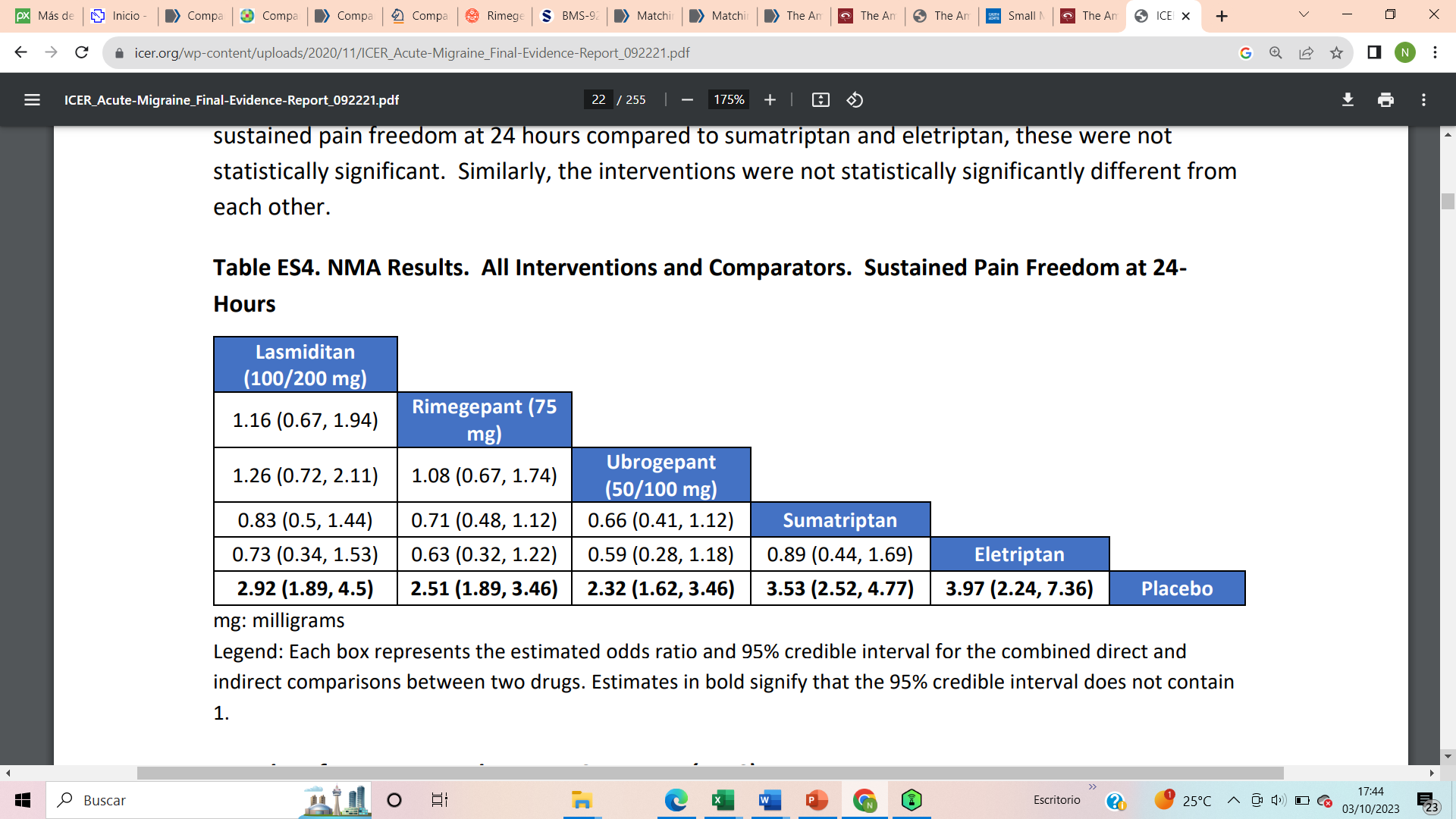
En el informe del tratamiento agudo de la migraña ICER (<https://icer.org/assessment/acute-migraine-2020/)27> se realizan comparaciones indirectas entre sumatriptán, rimegepant, lasmiditán, ubrogepant y eletriptán.

En las siguientes figuras se muestran los resultados obtenidos en las variables principales de los ensayos clínicos: desaparición del dolor 2 horas tras la administración (*pain freedom*) o “alivio del dolor” 2 horas post administración definido como disminución en el dolor de cabeza de moderado- severo a leve- ninguno y antes de tomar medicación de rescate (*pain relief*).

Los resultados del network metaanálisis presentan como Odds ratio (OR) para cada variable versus placebo sumatriptán y eletriptán. En las tablas de puede observar que tanto lasmiditan, como rimegepant como ubrogepant logran diferencias significativas frente a placebo en cuando a desaparición del dolor o alivio del mismo pero todos ellos tuvieron menos probabilidad de forma significativa de logran desaparición o alivio del dolor a las 2 horas frente al sumatriptán y eletriptán (excepto lasmiditan frente a sumatriptán).



Se realizó asimismo una comparación en la variable de desaparición del dolor mantenido 24 horas. En este caso el rimegepant, lasmiditan y ubrogepant frente a sumatriptan y eletriptan no fueron inferiores.



**En la indicación de profilaxis**

Popoff E *et al*23, realizaron un metaanálisis del rimegepant frente a placebo, erenumab y galcanezumab23.

En la publicación se ajustó la población del estudio de rimegepant a aquellos con características similares a los de los estudios EVOLVE-I/II del galcanezumab24 y STRIVE25 del erenumab. Por ello se incluyeron aquellos pacientes que en el estudio de rimegepant tenían entre 4 y 14 días de migraña al mes. El rimegepant obtuvo resultados estadísticamente significativos frente a placebo en cuanto a disminución del número de días de migraña y calidad de vida, pero no frente a erenumab o galcanezumab, pudiéndose asumir equivalencia terapéutica frente a estos dos fármacos,

Rimegepant versus galcanezumab y placebo en EVOLVE‐I y EVOLVE‐II

Cuando se comparó con los ensayos EVOLVE agrupados, rimegepant fue superior al placebo con una diferencia media en el cambio de MIDAS desde el inicio [IC 95 %] de -7,37 [-12,91, -1,83] y no fue estadísticamente significativamente diferente del galcanezumab -0,09 [ −6,01, 5,83]. Rimegepant fue superior al placebo combinado con una diferencia media en el cambio de número de días de migraña desde el inicio [IC 95 %] de -1,16 [-1,80, -0,52], y no fue estadísticamente significativamente diferente del galcanezumab 0,59 [-0,13, 1,32].

Cuando se comparó con el ensayo STRIVE y se observó el cambio en la puntuación MIDAS, rimegepant fue superior al placebo -5,67 [-10,65, -0,69] y no fue estadísticamente diferente del erenumab 1,75 [-3,24, 6,73]. Con respecto al número de días de migraña al mes rimegepant fue superior al placebo -1,59 [-2,15, -1,03] y no fue estadísticamente diferente del erenumab-0,06 [-0,61, 0,5].

En relación a las escalas de calidad de vida (MSQv2) rimegepant fue superior en los 3 dominios a placebo y erenumab, pero no a galcanezumab

Alguna de las limitaciones que se pueden achacar a dicho estudio son la imposibilidad de ajustar según la duración de la enfermedad y el porcentaje de pacientes con aura.

## 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

**Indicación de tratamiento agudo de la migraña**

No procede la realización debido a que existe publicado un ensayo en el que se comparan dosis diversas de rimegepant frente a sumatriptán y se dispone del informe ICER27. No es posible su realización debido a la dificultad de disponer ensayos pivotales de todos los triptanes

**Indicación de profilaxis de la migraña episódica**

Dadas las limitaciones anteriormente expuestas sobre la población a incluir la imposibilidad de ajustar por duración de la enfermedad o número de pacientes con aura. No procede la realización de una comparación indirecta y se tendrá en cuenta la publicación de Popoff E *et al*23.

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

## 5.4.1 Guías de Práctica clínica

La guía de la Sociedad Americana de Cefalea considera que el uso de rimegepant en el tratamiento agudo de la migraña puede ser una alternativa en pacientes en los que los triptanes estén contraindicados. Esta sociedad plantea la posibilidad de utilizar un gepante como fármaco único para conseguir efectos terapéuticos agudos y preventivos frente a la migraña. (Ailani J, et al, 2021)28

## 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel internacional, en la búsqueda bibliográfica realizada el 11/02/2023 se encuentran dos evaluaciones independientes, una evaluación del Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 28 y otra de la agencia evaluadora canadiense (CADTH)29.

La CADTH (<https://www.cadth.ca/small-molecule-calcitonin-gene-related-peptide-receptor-antagonists-acute-treatment-migraine>) analizó la introducción de los nuevos “gepants” rimegepant y ubrogepant para su utilización en el tratamiento agudo de la migraña. Estos medicamentos no se encuentran en el momento de esta publicación comercializados en Canadá, y a ellos le achacan cierta incertidumbre en cuanto a eficacia a largo plazo, la no comparación frente a los triptanes y con respecto a la seguridad el desconocimiento de su efecto en pacientes con comorbilidad cardiovascular y su posible toxicidad hepática Con respecto a la utilizar del rimegepant en la profilaxis de la migraña el proceso de autorización está parado.

El ICER (https://icer.org/assessment/acute-migraine-2020/) analiza el rimegepant junto con ubrogepant en el tratamiento agudo de la migraña, Consideran que el análisis farmacoeconómico debe realizarse según dos tipos de poblaciones: aquellas en las que no pueden utilizarse triptanes debido a motivos de seguridad o ineficacia y aquellos pacientes que pueden tolerar triptanes. Consideran que todos los medicamentos analizados tienen eficacia superior a placebo en los ataques agudos de migraña28.

## 5.4.3 Opiniones de expertos

## 5.4.4 Otras fuentes.

|  |
| --- |
| 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. |

## 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda de las reacciones adversas se ha realizado en base al informe EPAR así como en los ensayos pivotales15, 18-21.

## 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes fueron las náuseas en el tratamiento agudo (1,2 %) y en la profilaxis de la migraña (1,4 %). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve o moderada. La hipersensibilidad, incluidas la disnea y la erupción cutánea intensa, se produjo en menos del 1 % de los pacientes tratados.

***Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, Coric V, Lipton RB. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10200):737-745.19***

Los eventos adversos más comunes en el estudio fueron náuseas (11 [2 %] de 682 participantes que recibieron rimegepant frente a tres [<1 %] de 693 participantes que recibieron placebo) e infección urinaria (diez [1 %] de 682 participantes que recibieron rimegepant frente a cuatro [1 %] de 693 participantes que recibieron placebo; tabla 2). No se informaron eventos adversos graves en los participantes tratados. Aunque un participante en cada grupo de tratamiento tenía una concentración de transaminasas superior a 3 veces el límite superior normal (LSN), no hubo señales de hepatotoxicidad; ninguno de los eventos se evaluó como relacionado con la medicación del estudio, y ningún participante en ninguno de los grupos tuvo elevaciones de bilirrubina superiores a 2 × LSN.



***Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, Dubowchik GM, Conway CM, Coric V, Goadsby PJ. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. N Engl J Med. 2019; 381(2):142-14920.***

Los eventos adversos más comunes fueron náuseas (1,8 % en el grupo de rimegepant y 1,1 % en el grupo de placebo) e infección del tracto urinario (1,5 % y 1,1 %, respectivamente). Se informaron eventos adversos graves en un paciente en el grupo de rimegepant (dolor de espalda) y en dos pacientes en el grupo de placebo. Las pruebas de función hepática mostraron niveles séricos de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa por encima del límite superior del rango normal en el 2,4 % de los pacientes que recibieron rimegepant y en el 2,2 % de los pacientes que recibieron placebo. Ningún paciente en ninguno de los grupos de tratamiento tuvo un nivel de alanina aminotransferasa o un nivel de aspartato aminotransferasa de más de tres veces el límite superior del rango normal, y ningún paciente total. Se observó un nivel de bilirrubina de más de dos veces el límite superior del rango normal.

***Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, Stock EG, Coric V, Goadsby PJ. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2021; 397(10268):51-6021.***

Los participantes que recibieron rimegepant y placebo presentaron la misma probabilidad de sufrir un evento adverso, con 133 (36 %) individuos en cada grupo de tratamiento que informaron un evento adverso. Los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 2% de los participantes tratados con rimegepant fueron nasofaringitis, náuseas, infección de las vías urinarias e infección de las vías respiratorias superiores. Casi todos los eventos adversos fueron de gravedad leve o moderada. 40 (11 %) pacientes que recibieron rimegepant y 32 (9 %) que recibieron placebo tuvieron un evento adverso relacionado con el tratamiento del estudio. Un participante que recibió placebo tuvo un evento adverso grave (pielonefritis) que se consideró relacionado con el tratamiento del estudio; no se informaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento en el grupo de rimegepant. La tasa de interrupción del estudio debido a un evento adverso fue baja en ambos grupos de tratamiento; siete (2%) participantes que recibieron rimegepant y cuatro (1%) que recibieron placebo interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso.

Cuatro participantes (1%) que recibieron tratamiento con rimegepant y dos (1%) que recibieron tratamiento con placebo tenían concentraciones de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa mayores que tres veces el LSN. Un participante en el grupo de rimegepant (<1 %) tuvo una elevación asintomática de las aminotransferasas, con una alanina aminotransferasa superior a diez veces el LSN; Los niveles de fosfatasa alcalina y bilirrubina estuvieron siempre dentro de los límites normales. Otro participante (<1%) en el grupo de rimegepant tenía niveles de bilirrubina superiores a dos veces el LSN y se le diagnosticó un trastorno hepático hereditario (síndrome de Gilbert) después de la determinación del genotipo.

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Según el metaanálisis de Hong P *et al*2,los antagonistas de CGRP pueden tener un mejor perfil de seguridad que los triptanes en los que se describe una menor incidencia de efectos adversos (4% vs 10,8%, p<0,00001), y una menor frecuencia de aparición de dolor torácico es inferior (0,5% vs 3,0%, p< 0,0001).

## 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No se ha encontrado ninguna fuente secundaria en el momento de elaboración de este informe.

## 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

La experiencia con rimegepant en pacientes de 65 años o más es limitada. No es necesario ajustar la dosis, ya que la edad no afecta a la farmacocinética de rimegepant.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La insuficiencia renal grave dio lugar a un aumento de >2 veces en el AUC libre, pero a un aumento inferior al 50 % en el AUC total. Se debe tener precaución durante el uso frecuente en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha estudiado rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal ni en pacientes en diálisis. Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal (CLcr <15 ml/min).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Las concentraciones plasmáticas (AUC libre) de rimegepant fueron significativamente mayores en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rimegepant en pacientes pediátricos (<18 años de edad). No se dispone de datos.

Embarazo

Los datos relativos al uso de rimegepant en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales demuestran que rimegepant no es embriocida, y no se ha observado ningún

potencial teratogénico en exposiciones clínicamente relevantes. Solo se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal (disminución del peso corporal del feto y aumento de las alteraciones del esqueleto en ratas) a niveles de exposición asociados a toxicidad materna (aproximadamente 200 veces superiores a las exposiciones clínicas) tras la administración de rimegepant durante la gestación. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de rimegepant durante el embarazo.

Lactancia

En un estudio realizado en un solo centro con 12 mujeres en periodo de lactancia tratadas con una

dosis única de 75 mg de rimegepant, se observaron concentraciones mínimas de rimegepant en la

leche materna. El porcentaje relativo de una dosis materna que se estima que llega al lactante es inferior al 1 %. No hay datos sobre los efectos en la producción de leche. Se deben tener en cuenta los beneficios de la lactancia materna en el desarrollo y la salud, así como la necesidad clínica de la madre de utilizar rimegepant y cualquier posible reacción adversa en el lactante debido a rimegepant o a la enfermedad materna subyacente.

Fertilidad

Los estudios en animales no mostraron ningún efecto clínicamente relevante sobre la fertilidad femenina o masculina.

Inhibidores del CYP3A4

Los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de rimegepant. No se recomienda la administración concomitante de rimegepant con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., claritromicina, itraconazol, ritonavir). La administración concomitante de rimegepant con itraconazol produjo un aumento significativo de la exposición de rimegepant (4 veces el AUC y 1,5 veces la Cmáx). La administración concomitante de rimegepant con medicamentos que inhiben moderadamente el CYP3A4 (p. ej., diltiazem, eritromicina, fluconazol) puede aumentar la exposición a rimegepant. La administración concomitante de rimegepant con fluconazol dio lugar a un aumento de la exposición de rimegepant (1,8 veces el AUC) sin efecto relevante en la Cmáx. Se debe evitar administrar otra dosis de rimegepant en las siguientes 48 horas cuando se administre de forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 (p. ej., fluconazol).

Inductores del CYP3A4

Los inductores del CYP3A4 disminuyen las concentraciones plasmáticas de rimegepant. No se recomienda la administración concomitante de rimegepant con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenobarbital, rifampicina, hierba de san Juan [Hypericum perforatum]) o inductores moderados del CYP3A4 (p. ej., bosentán, efavirenz, modafinilo). El efecto de la inducción del CYP3A4 puede durar hasta 2 semanas tras la interrupción del inductor potente o moderado del CYP3A4. La administración concomitante de rimegepant con rifampicina dio lugar a una disminución significativa (el AUC se redujo en un 80 % y la Cmáx en un 64 %) de la exposición de rimegepant, lo que puede conllevar la pérdida de eficacia.

Inhibidores solo de la P-gp y la BCRP

Los inhibidores de los transportadores de eflujo P-gp y BCRP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rimegepant. Se debe evitar administrar otra dosis de rimegepant en las siguientes 48 horas cuando se administre de forma concomitante con inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ciclosporina, verapamilo, quinidina). La administración concomitante de rimegepant con ciclosporina (un inhibidor potente de la P-gp y de la BCRP) o con quinidina (un inhibidor selectivo de la P-gp) dio lugar a un aumento significativo de magnitud similar a una exposición de rimegepant

(aumento del AUC y Cmáx en >50 %, pero menor de dos veces).

|  |
| --- |
| 7. AREA ECONÓMICA |

## 7.1 Costes. Coste incremental

**Indicación: Tratamiento agudo**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.1a Costes de la terapia con el medicamento y con las distintas alternativas** | | | | |
|  | **Rimegepant**  75 mg liofilizado oral | **Sumatriptan**  **50 mg comprimidos** | **Sumatriptan 20 mg pulv. Nasal** | **Sumatriptan 6 mg inyectable** |
| **Precio unitario (PVP-RD + IVA) \*** | 133,36 € | 3,05 € | 5,90 € | 13,11 € |
| **Posología** | 75 mg | 50 mg | 10 - 20 mg | 6 mg |
| **Coste mes (**calculado teniendo en cuenta el mínimo de 4 ataques de migraña al mes y un máximo de 8 ataques como los pacientes incluidos en los ensayos clínicos) | 533,44-1.066,88 € | 12,2-24,4 € | 23,60-47,20 € | 52,44-104,88 € |
| **Coste tratamiento completo**  (tratamiento/año) | 6.401,28-12.802,56 € | 145,20-290,40 € | 283,20-566,40 € | 629,28-1.258,56 € |
| **Costes directos asociados** | No se dispone de información, pero en el caso de dispensación en el medio hospitalario supondría una diferencia frente a los triptanes. | NA | NA | NA |
| **Coste global**  o coste global tratamiento/año | 6.401,28-12.802,56 € | 145,20-290,40 € | 283,20-566,40 € | 629,28-1.258,56 € |
| **Coste incremental (diferencial) respecto al medicamento evaluado** | - | - 6.256,08 a – 12.512,16 € | -6.118,08 a – 12.236,16 € | - 5.772 a – 11.544 € |
| \* No se dispone del coste del rimegepant en España. El precio en Estados Unidos de cada unidad es de 75 mg es de: $142.72 (133,36 euros) a fecha de marzo de 2023. | | | | |

**Indicación: Profilaxis de la migraña**

Presentaciones y precios Aimovig® 70 mg 1 pluma (PVL 445 €) Aimovig® 140 mg 1 pluma (PVL 445 €) Ajovy® 225 mg 1 jeringa (PVL 498 €) Ajovy® 225 mg 3 jeringas (PVL 1494 €) Emgality® 120 mg 1 jeringa (PVL 450 €)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.1b Costes de la terapia con el medicamento y con las distintas alternativas** | | | | | |
|  | **Rimegepant**  75 mg liofilizado oral | **Erenumab**  70 mg o 140 mg pluma | **Galcanezumab**  120 mg pluma | **Fremanezumab** 225 mg jeringa o pluma | **Eptinezumab**  100 mg vial |
| **Precio unitario (PVL-RD+IVA) \*** | 133,36 € | 429 € | 434 € | 481 € | 475 € |
| **Posología** | 75 mg/48h | 70 mg o 140 mg/4 semanas | 240 mg de carga seguido de 120 mg/mes | 225 mg/4 semanas o 675 mg/12 semanas | 100 mg o 300 mg/12 semanas |
| **Coste por ciclo** | 133,36 € | 429 € | 434 € | 481 € | 475- 1.425 € |
| **Coste tratamiento completo**  **o tratamiento/año** | 24.338,20 € | 5.582,52 € | 5.211,00 € | 5.766,84 € | 2.056,75- 6.170,25 € |
| **Costes de administración** | | | | | |
| **Hospital de DIa** | NA | NA | NA | NA | 213,0 €+x 4 administraciones: 923 € |
| **Coste global**  o coste global tratamiento/año | 24.338,20 € | 5.582,52 € | 5.211,00 € | 5.766,84 € | 2.979,75- 7.093,25 € |
| **Coste incremental (diferencial) respecto al medicamento evaluado** | - | -18.755,67 € | -18.751,36 € | - 19.127,2 € | -21358,45 –  - 17.244,95 € |
| \* No se dispone del coste del rimegepant en España. El precio en Estados Unidos de cada unidad de 75 mg es de: $142.72 (133,36 euros) con fecha de marzo de 2023. | | | | | |

## 7.2 Evaluaciones económicas publicadas

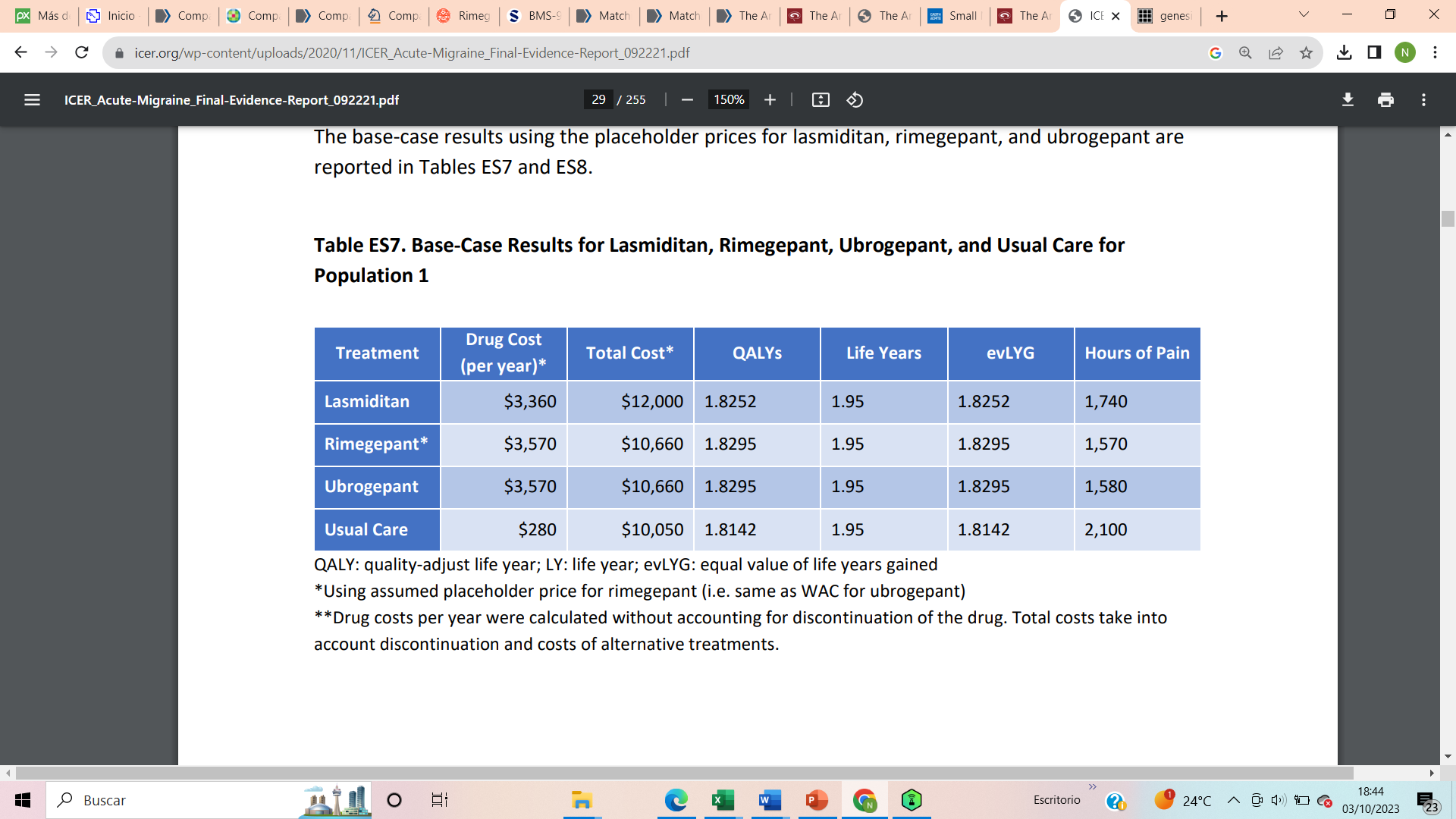
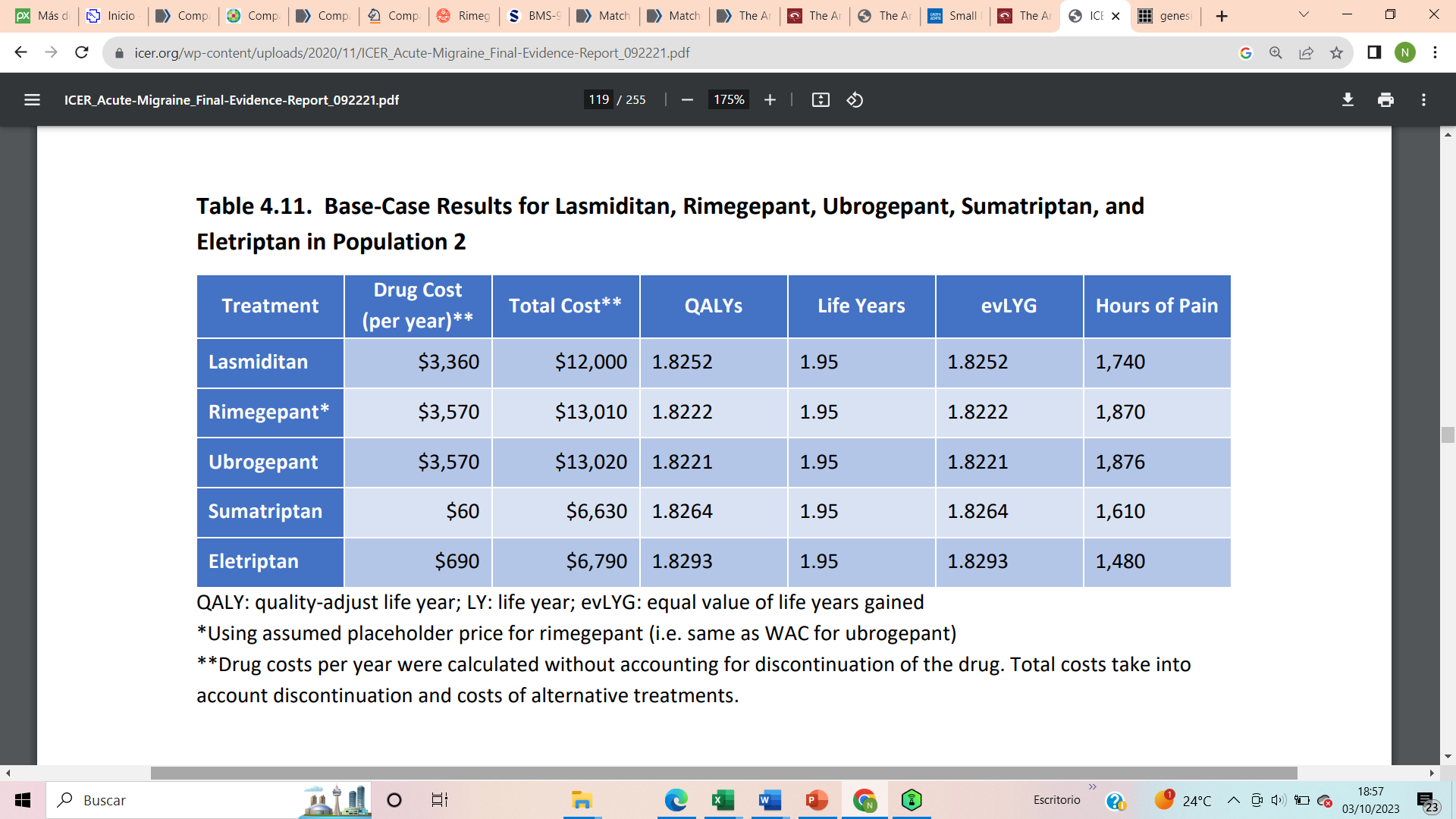
**7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas**

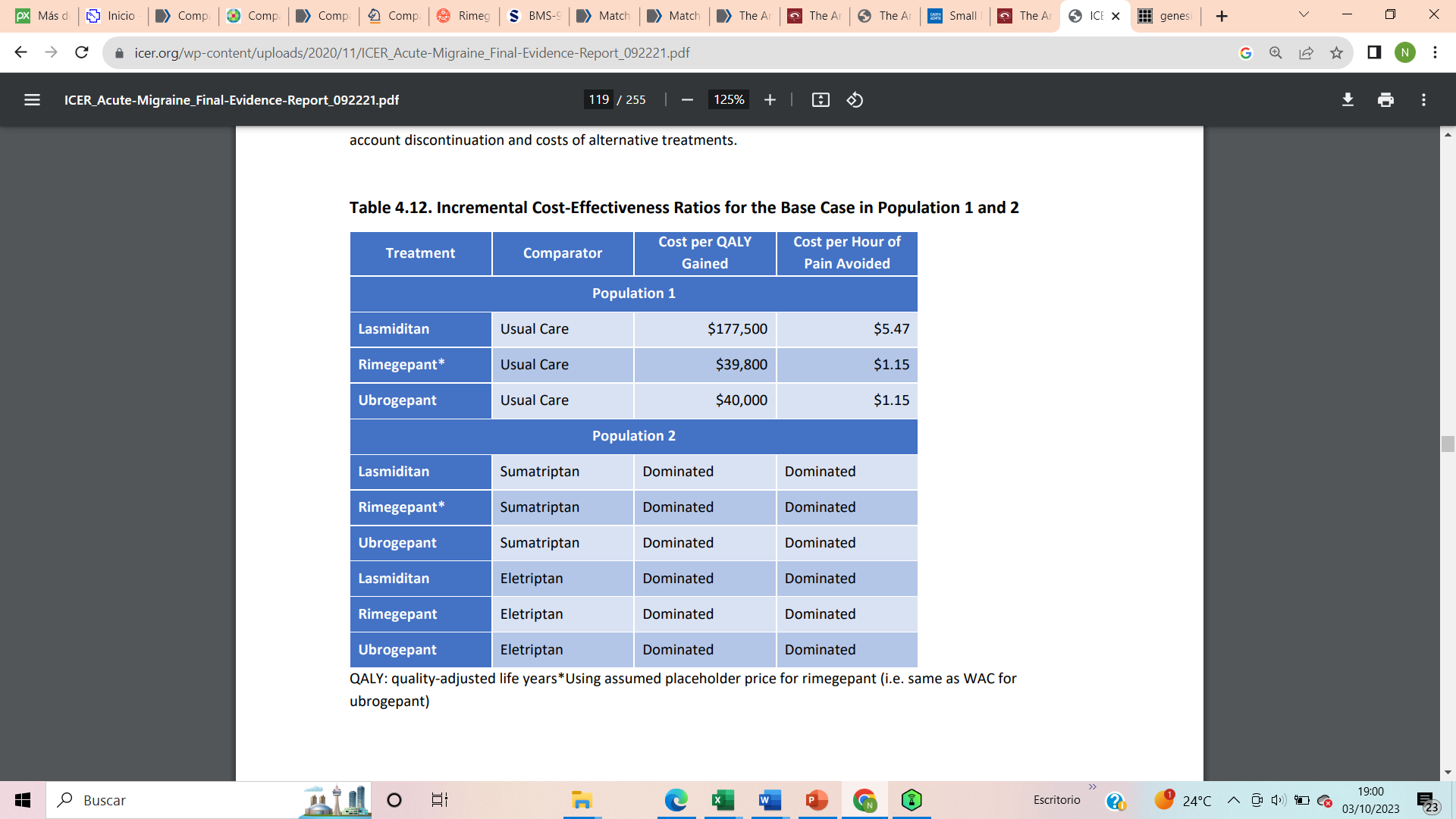
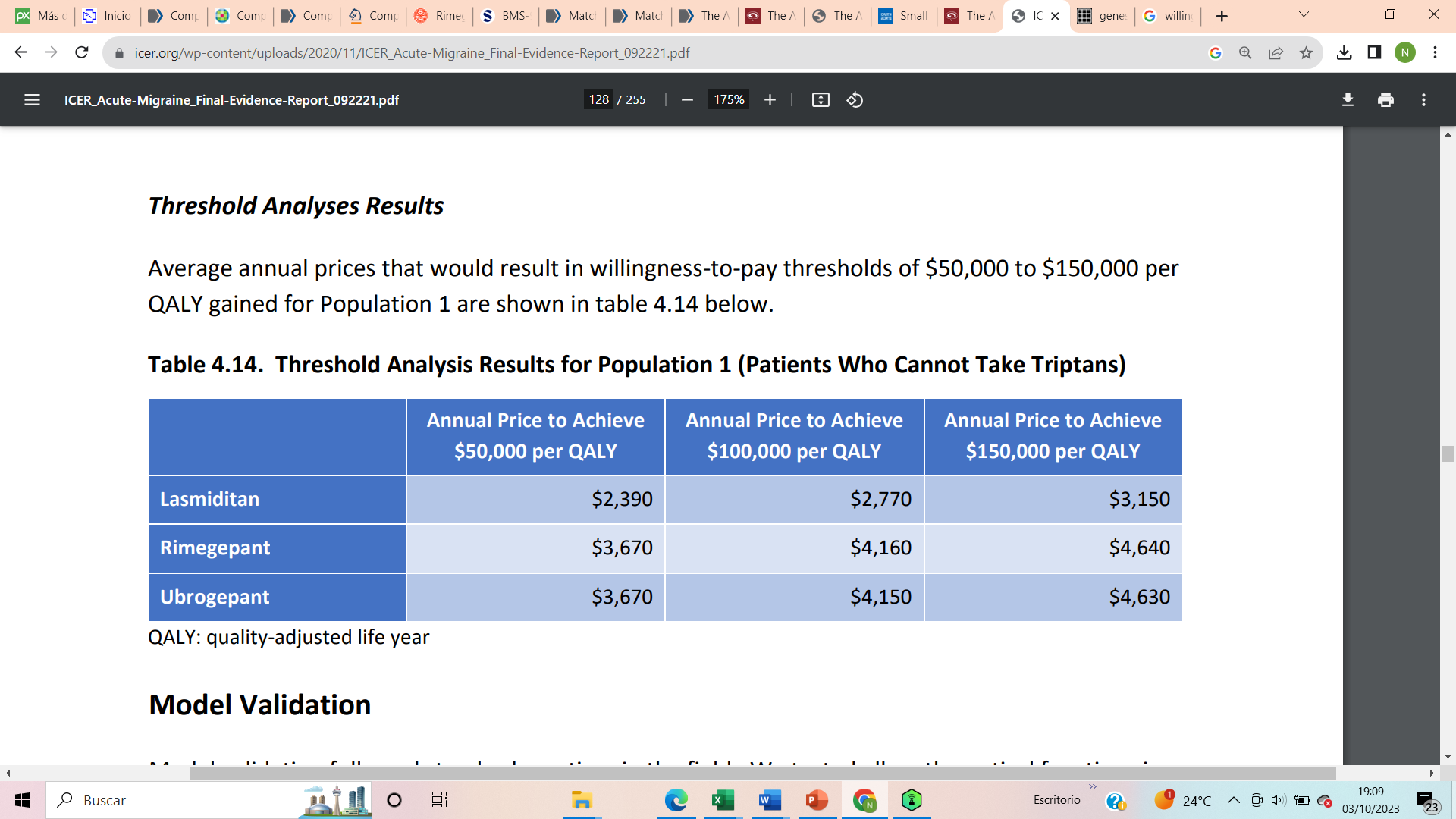
En fecha 07/02/2022 se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos: MEDLINE, *Centre for Reviews and Dissemination* de la Universidad de York. utilizando la siguiente estrategia de búsqueda: (rimegepant) AND [(economic evaluation) OR (economic analysis) OR (cost effectiveness) OR (cost utility)]. Adicionalmente se consultaron las páginas Web de organismos evaluadores de referencia, como el NICE y la CADTH.

**7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas**

Se dispone de la evaluación económica del ICER28

En esta tabla se muestran los datos utilizados en la evaluación económica en cuanto al coste adquisición y AVAC, El análisis lo realizan en base a 2 tipos de poblaciones: la población 1 (*population 1*) la constituyen pacientes que no han respondido a triptanes o que tienen contraindicación de uso de dichos medicamentos y la población 2 (*population 2*) la constituyen pacientes que no han respondido a otros medicamentos definidos como *non.prescription*, lo cual incluiría AINEs pero que si serían candidatos a triptanes.

El resultado final de la ratio coste efectividad se describe en la siguiente tabla:

Teniendo en cuenta umbrales entre 50.000 $ y 150.000 $ este es el posible escenario de precio anual que se contempla en este análisis económico: en el caso de la población de pacientes que pueden tomar triptanes:

## 7.3 Evaluación económica de elaboración propia

**7.3.0 Consideraciones generales y selección del tipo de evaluación económica**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.3.0.1. Resultados diferenciales de interés entre los tratamientos comparados (se indican aquí los resultados que se pueden utilizar en la evaluación económica)** | | | |
| Rimegepant 75 mg | Placebo | Diferencia entre A y B y su IC95% | Referencia | |
| *105 (17,7%)* | *64 (10,9%)* | *6,9 (2,9- 10,8)*  *P< 0,001*  *NNT 15 (IC 95% 10- 35)* | *Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, Dubowchik GM, Conway CM, Coric V, Goadsby PJ. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. N Engl J Med. 2019;381(2):142-920* | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.3.0.2. Resultados diferenciales de interés entre rimegepant y sumatriptan en tratamiento agudo (se indican aquí los resultados que se pueden utilizar en la evaluación económica)** | | | |
| Rimegepant 75 mg | Sumatriptan | Diferencia entre A y B y su IC95% | Referencia | |
| *1.870 horas de dolor* | *1.610 horas de dolor* | *Domiante para sumatriptán* | *ICER28* | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.3.0.3. Resultados diferenciales de interés entre rimegepant y otros medicamentos aprobados en la profilaxis de la migrana** | | | |
| Rimegepant 75 mg | Erenumab/ Galcanezumab | Diferencia entre A y B y su IC95% | Referencia | |
| ***Alternativa equivalente***  *Escala MIDAS:*   * *Frente a galcanezumab-0,09 [ IC 95%; −6,01, 5,83].* * *Frente a erenumab: 1,75 [IC 95% -3,24, 6,73]* | | | Popoff E et al23 | |

De acuerdo con los datos anteriores, se llevará a cabo evaluación económica mediante **minimización de costes** para todas las comparaciones en tratamiento agudo de la migraña frente a sumatriptan y frente a las alternativas actualmente comercializadas para la profilaxis de la migraña episódica.

El horizonte temporal será 12 meses similar al realizado en el ICER28 y la perspectiva será la del Sistema Nacional de Salud.

**7.3.1. Análisis de minimización de costes. Estudios propios**

Ver tablas 7.1a y 7.1b.

## 7.3.3 Coste-utilidad. Estudios propios

No procede.

**7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud**

**7.4.1. Estimación de la población diana**

1. **Estimación de la población diana en tratamientos de duración limitada**

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla 7.4.1a. Estimación de la población diana en tratamientos de duración limitada** | |
| **Fármaco e indicación: rimegepant en ataque agudo**  **Perspectiva: Sistema Nacional de Salude**  **Escenario: pacientes con ataque agudo de migraña**  **Ámbito y horizonte temporal:** Estatal. Horizonte temporal: 1 año.  **Estimación:** | |
| **Ámbito** | Estatal |
| **0. Población de referencia (habitantes entre 15-69 años)** | 33.262.291\* |
| **A. Población con la enfermedad10** | **4.191.048** (12,6% de 33.262.291) |
| **B. Población con la enfermedad10** | **4.191.048** (12,6% de 33.262.291) |
| **C. Población suponiendo el uso restringido a pacientes con intolerancia o fracaso a triptanes19** | 2.724.181  (65% de pacientes tratados triptanes) |
| **Observaciones:**  **\***https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\_C&cid=1254736176951&menu=ultiDatos&idp=1254735572981 | |

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla 7.4.1b. Estimación de la población diana en tratamientos de duración limitada** | |
| **Fármaco e indicación:** Rimegepant en profilaxis de migraña en pacientes con más de 4 crisis mensuales (se ha considerado duración limitada debido a lo escaso de la experiencia con uso a largo plazo).  **Escenario:** Rimegepant como posible opción al resto de tratamientos profilácticos de la ME.  **Ámbito y horizonte temporal:** Ámbito estatal. Horizonte temporal 12 meses. | |
| **Ámbito** | Hospital, área sanitaria, comunidad autónoma, etc. |
| **0. Población de referencia (habitantes entre 19 y 65 años)\*** | 33.262.291 |
| **A. Población con la enfermedad**10 | **4.191.048** (12,6% de 33.262.291) |
| **B. Población con la enfermedad en el estadio en que se indica el medicamento según FT** (más de 4 crisis mensuales)30 | **1.047.762**  (25% de 4.191.048)  **681.045**  (65% de 1.047.762)31 |
| **C. Población con las condiciones de uso establecidas (38,8% de los pacientes con ME32).** | **264.245**  (38,8% de 681.045) |
| **D. POBLACION DIANA.** Población **susceptible de tratamiento** con rimegepant por fracaso de tratamiento de primera línea33. | **118.910**  (45% de 264.345) |
| **Observaciones:**  **\***https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\_C&cid=1254736176951&menu=ultiDatos&idp=1254735572981 | |

**7.4.2 Estudios publicados de impacto presupuestario**

No aplica

**7.4.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud**

**7.4.3.1. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en el hospital**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.4.3.1a Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud anuales en el hospital en el caso de variables de eficacia continuas** | | | | |
| **Medicamento e indicación: rimegepant en ataque agudo (suponiendo pacientes refractarios o contraindicación de triptanes)**  **Variable evaluada y comparador: comparado con placebo**  **Escenario y ámbito: tratamiento anual. Escenario estatal** | | | | |
| Nº de pacientes | Coste incremental por paciente | Diferencia de eficacia por paciente entre medicamentos estudiados | Impacto económico | Unidades de eficacia |
| 2.724.181 | 6.401,28-12.802,56 € | 0,8 días menos de migraña | 174.382.453 €  348.764.907 € | 86.874 días |

Si tenemos en cuenta la población susceptible de tratamiento agudo de migraña que no responde o es refractaria a sumatriptan 2.724.181, esto supondría un impacto presupuestario de 174.382.453 €- 348.764.907 € y unos 86.874 días sin migraña en la población tratada.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.4.3.1b Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud anuales en el hospital en el caso de variables de eficacia continuas** | | | | |
| **Medicamento e indicación: rimegepant en profilaxis migraña episódica con > 4 episodios mensuales**  **Variable evaluada y comparador: comparado con erenumab/ galcanezumab**  **Escenario y ámbito: tratamiento anual. Escenario estatal** | | | | |
| Nº de pacientes | Coste incremental por paciente | Diferencia de eficacia por paciente entre medicamentos estudiados | Impacto económico | Unidades de eficacia |
| 118.910 | 18.571,36 € | Sin diferencias | 2.208.320.418  € | Sin diferencias |
|  | | | | |

Si se consideran únicamente los pacientes en los que falla la prevención en primera línea, durante 1 año serán tratados 118.910, suponiendo un posicionamiento similar al existente apara erenumab y galcanezumab. El coste adicional para el estado será de 2.208.320.418 € y con una disminución en el número de migrañas similar a las obtenidas con sus comparadores.

**7.4.3.2. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en atención primaria**

NA

**7.4.3.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud a nivel autonómico/estatal**

NA

**7.5. Propuesta de posicionamiento**

**Posicionamiento:**

**7.5.2 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico equivalente a la terapia de referencia.**

**7.5.3 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico menor que la terapia de referencia.**

**7.5.4 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico añadido para algún subgrupo de pacientes.**

|  |
| --- |
| 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. |

Rimegepant para el tratamiento del dolor agudo por cefalea puede ser una alternativa en los casos en los que el paciente no dispone de otro tratamiento por ineficacia o contraindicación.

El rimegepant no presenta datos de una mayor eficacia y seguridad en profilaxis con respecto a las alternativas terapéuticas actuales, pero constituye una nueva forma de administración que puede ser más conveniente para ciertos pacientes, aunque existe incertidumbre sobre la comodidad del paciente (administración subcutánea cada 4 semanas o más semanas o administración intravenosa cada 3 meses coste) o la adherencia al tratamiento al administrarse cada 48 horas.

Algunos de los aspectos diferenciales de esta terapia frente a sus alternativas podrían ser:

* Conservación sin necesidad de frío versus AcM anti-CGRP.
* Alternativa en pacientes con contraindicación a la vía subcutánea o intravenosa.

## 8.1 Descripción de la conveniencia

## 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

|  |
| --- |
| 9. AREA DE CONCLUSIONES. |

## 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

* Rimegepant representa el primer medicamento comercializado de una nueva clase de medicamentos “gepants”. Ha demostrado disminuir los síntomas del ataque de migraña frente al uso de placebo.
* Sin embardo, según la evidencia publicada hasta el momento su eficacia no es superior a los triptanes en el tratamiento del dolor agudo, ni hay datos específicos en cuanto a su utilización en sucesivos ataques agudos o subpoblaciones específicas de pacientes. Rimegepant se presenta como una alternativa para el tratamiento del dolor agudo para cubrir una necesidad no cubierta en pacientes no respondedores a triptanes o contraindicados.
* En profilaxis en paciente con migraña episódica, existen otros tratamientos ya comercializados y aunque ha demostrado ser más eficaz que el placebo, en la comparación indirecta publicada tiene resultados similares a los obtenidos con erenumab y galcanezumab.
* Es un medicamento vía oral, por lo que podría ser una alternativa más conveniente en determinados pacientes, quedaría por determina si mejora la adherencia en la profilaxis y con incertidumbre en cuanto a la adherencia.
* En los ensayos clínicos publicados el rimegepant tuvo un porcentaje de efectos adversos similar al grupo del placebo. Un 2% de los pacientes abandonaros el tratamiento por efectos adversos.
* La incidencia de efectos adversos con rimegepant puede ser menor que con los triptanes, lo que indica un mejor perfil de seguridad
* El rimegepant es un sustrato del CYP3A4 y de los transportadores de eflujo glicoproteína P (P-gp), aspectos que deberán tener en cuenta en la población a tratar por las posibles interacciones.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

- Se desconoce en el momento de redacción de este informe el precio financiación a nivel Nacional. En el caso de que fuese similar al registrado en Estados Unidos estaríamos por encima del resto de medicamento comercializados para su uso en profilaxis.

- Frente al sumatriptán supone un incremento del coste por paciente entre 6.000 y 12.000 €.

- El impacto presupuestario en el caso del tratamiento agudo de la migraña puede alcanzar los 348.764.907 € debido al alto número de pacientes posibles candidatos al tratamiento.

## 9.2 Decisión

**-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:**

**-Rimegepant para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos**

B-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.

**-Para el tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que presentan al menos 4 crisis de migraña al mes**

D-1 (SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas)

Se restringe la indicación a pacientes con entre 8 y 14 días de migraña moderada a severa/mes y TRES o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses.

## 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

## 9.4 Plan de seguimiento

1. EFICACIA

Se recomienda el control de la efectividad del fármaco cada 8-12 semanas, retirándolo si se objetivara pérdida de la misma en el caso de su uso en profilaxis de la migraña episódica. El seguimiento debe seguir las mismas recomendaciones establecidas para erenumab, fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab.

1. SEGURIDAD (Plan de riesgos)

El plan de riesgos de rimegepant implica la vigilancia de riesgos potenciales como son los efectos cardiovasculares, relacionados con fallo hepático o de abuso15. Hasta el momento no existen datos sobre su uso en embarazadas.

# 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Smitherman TA. Clinician’s Manual on migraine. Switzerland: Adis; 2016.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38:1-211.
3. [Katsarava](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Katsarava%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22083262) Z, [Buse](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Buse%20DC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22083262) DC, [Manack](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Manack%20AN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22083262) N, et al. Defining the Differences between Episodic Migraine and Chronic Migraine. [Curr Pain Headache Rep](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3258393/). 2012; 16: 86–92.
4. McGregor EA. Migraine. Ann Intern Med. 2017;166: ITC49-ITC64.
5. Grupo de Estudio de cefalea. Actitud diagnóstica y terapéutica en la cefalea. Recomendaciones 2006. Ergon SA; 2006. Disponible en <https://www.actasanitaria.com/fileset/doc_30279_FICHERO_NOTICIA_38323.pdf> (acceso diciembre de 2018).
6. World Health Organization. Headache Disorders. Disponible en: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> (acceso diciembre de 2018).
7. [Robbins MS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Robbins%20MS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20352581), [Lipton RB](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lipton%20RB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20352581). The epidemiology of primary headache disorders. [Semin Neurol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20352581) 2010; 30:107-19.
8. [Natoli JL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Natoli%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19614702), [Manack A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Manack%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19614702), [Dean B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dean%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19614702), et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. [Cephalalgia.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19614702) 2010; 30:599-609.
9. [Buse DC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Buse%20DC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22830411), [Manack AN](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Manack%20AN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22830411), [Fanning KM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fanning%20KM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22830411), et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. [Headache.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22830411) 2012; 52:1456-70.
10. [Matías-Guiu J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Matías-Guiu%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20819843), [Porta-Etessam J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Porta-Etessam%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20819843), [Mateos V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mateos%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20819843), et al. on behalf of [Scientific Committee of the PALM Program](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Scientific%20Committee%20of%20the%20PALM%20Program%5BCorporate%20Author%5D). One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. [Cephalalgia.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20819843) 2011; 31:463-70.
11. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. Lancet Neurology. 2010; 9, 391–401.
12. Ezpeleta D, Pozo Rosich J (eds.). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2015. 3. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. Madrid: Luzán; 2015. Disponible en: <http://cefaleas.sen.es/pdf/GUIA_NEURO_2015.pdf> (acceso diciembre de 2018).
13. [Tassorelli C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tassorelli%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29504482), [Diener HC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Diener%20HC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29504482), [Dodick DW](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dodick%20DW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29504482), et al. for the [International Headache Society Clinical Trials Standing Committee](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=International%20Headache%20Society%20Clinical%20Trials%20Standing%20Committee%5BCorporate%20Author%5D). Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. [Cephalalgia.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29504482) 2018; 38:815-32.
14. Láinez JM. Prevalencia de la migraña en el medio laboral y su repercusión económica. Rev Esp Med Trab. 1995;(supl 1):3-9.
15. European Medicines Agency.Vydura: assessment Report. 2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vydura-epar-public-assessment-report_en.pdf> (acceso junio 2023).
16. Bertz R, Bhardwaj R, Morris BA, Ashbrenner E, Coric V, Croop R. A placebo-controlled, randomized, single and multiple dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of rimegepant in healthy participants. Cephalalgia. 2023;43(6):3331024231179131.
17. Bhardwaj R, Ivans A, Stringfellow J, Morris B, Coric V, Croop R, Bertz R. Rimegepant 75 mg in Subjects With Hepatic Impairment: Results of a Phase 1, Open-Label, Single-Dose, Parallel-Group Study. Clin Pharmacol Drug Dev. 2023;12(8):790-800.
18. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. Cephalalgia. 2014; 34(2):114-25.
19. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, Coric V, Lipton RB. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019; 31;394(10200):737-745.
20. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, Dubowchik GM, Conway CM, Coric V, Goadsby PJ. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. N Engl J Med. 2019; 11;381(2):142-149.
21. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, Stock EG, Coric V, Goadsby PJ. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2021; 397(10268):51-60.
22. Ha DK, Kim MJ, Han N, Kwak JH, Baek IH. Comparative Efficacy of Oral Calcitonin-Gene-Related Peptide Antagonists for the Treatment of Acute Migraine: Updated Meta-analysis. Clin Drug Investig. 2021; 41(2):119-132.
23. Popoff E, Johnston K, Croop R, Thiry A, Harris L, Powell L, et al. Matching-adjusted indirect comparisons of oral rimegepant versus placebo, erenumab, and galcanezumab examining monthly migraine days and health-related quality of life in the treatment of migraine. Headache. 2021;61(6):906-915.
24. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2018; 75(9):1080-1088.
25. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. N Engl J Med. 2017;377:2123-32
26. Hong P , Liu Y. Calcitonin gene-related peptide antagonism for acute treatment of migraine: a meta-analysis. Int J Neurosci. 2017 Jan;127(1):20-27.
27. Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache. 2021 Jul;61(7):1021-1039.
28. ICER Institute for Clinical and Economic review. Migraine acute therapies. January 2020. Disponible en: <https://icer.org/assessment/acute-migraine-2020> (acceso marzo 2023).
29. CADTH Small Molecule Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists for the Acute Treatment of Migraine. Ottawa: CADTH; 2023 sept.. Disponible en: (<https://www.cadth.ca/small-molecule-calcitonin-gene-related-peptide-receptor-antagonists-acute-treatment-migraine>) (acceso setiembre 2023).
30. Evans RW. The clinical features of migraine with and without aura. Disponible en <http://practicalneurology.com/2014/04/the-clinical-features-of-migraine-with-and-without-aura> (acceso setiembre 2023).
31. Garrido Cumbrera M, Gálvez Ruiz D, Braçe O, et al. Impacto y situación de la migraña en España. Atlas 2018. Sevilla; Universidad de Sevilla: 2018. Disponible en: http://www.dolordecabeza.net/wp-content/uploads/2018/11/3302.-Libro-Atlas-Migaran%CC%83a\_baja.pdf (acceso setiembre 2023).
32. [Lipton RB](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lipton%20RB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17261680), [Bigal ME](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bigal%20ME%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17261680), [Diamond M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Diamond%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17261680), et al. [AMPP Advisory Group](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=AMPP%20Advisory%20Group%5BCorporate%20Author%5D). Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. [Neurology.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17261680) 2007;68:343-9.
33. Burrell ER, Mues KE, Xue F, Buse DC, Lipton RB, Chia VM. Sizing of the Migraine Population Treated With Preventive Medications for Migraine. Value Health. 2018;21:S204.

**ANEXO 1. Clasificación internacional de las migrañas2**

1. Migraña

1.1 Migraña sin aura

1.2 Migraña con aura

1.2.1 Migraña con aura típica

1.2.1.1 Aura típica con cefalea

1.2.1.2 Aura típica sin cefalea

1.2.2 Migraña con aura del tronco encefálico

1.2.3 Migraña hemipléjica

1.2.3.1 Migraña hemipléjica familiar (MHF)

1.2.3.1.1 Migraña hemipléjica familiar tipo 1 (MHF1)

1.2.3.1.2 Migraña hemipléjica familiar tipo 2 (MHF2)

1.2.3.1.3 Migraña hemipléjica familiar tipo 3 (MHF3)

1.2.3.1.4 Migraña hemipléjica familiar de otros tipos

1.2.3.2 Migraña hemipléjica esporádica

1.2.4 Migraña retiniana

1.3 Migraña crónica

1.4 Complicaciones de la migraña

1.4.1 Estado migrañoso

1.4.2 Aura persistente sin infarto

1.4.3 Infarto migrañoso

1.4.4 Crisis epiléptica desencadenada por aura migrañosa

1.5 Migraña probable

1.5.1 Migraña sin aura probable

1.5.2 Migraña con aura probable

1.6 Síndromes episódicos que pueden asociarse a la migraña

1.6.1 Trastorno gastrointestinal recurrente

1.6.1.1 Síndrome de vómitos cíclicos

1.6.1.2 Migraña abdominal

1.6.2 Vértigo paroxístico benigno

1.6.3 Tortícolis paroxístico benigno

**ANEXO 2**. **HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO \_ PATOLOGÍA.**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: Silvia Rodrigo Durán

Cargo que ocupa: Strategic Healthcare Partner

Centro, sociedad o empresa: Pfizer

Teléfono de contacto: 625739045

FÁRMACO: VYDURA (rimegepant)

INDICACIÓN/ES: VYDURA está indicado para el:

 tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos;

 tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que presentan al menos 4 crisis de migraña al mes.

POR FAVOR, LEA ATENTAMENTE LAS SIGUIENTES INSTRUCCIONES

Le rogamos **consigne en el recuadro del anexo 3 su propuesta** (donde indica texto de la alegación), justificándola, en su caso, con datos clínicos publicados. La propuesta ha de ceñirse a un punto específico del informe. Si tiene más de un aspecto sobre el que hacer una propuesta, por favor, rellene otro impreso (hasta máximo tres hojas). Le agradeceremos que sea lo más conciso posible y se ajuste a este espacio usando este mismo tipo de letra (Arial 10). Dado que GÉNESIS acepta propuestas de todos los agentes implicados, no podemos comprometernos a incorporar al proceso de revisión análisis más extensos ni hojas adicionales. GÉNESIS se reserva el derecho a hacer públicas las propuestas recibidas, junto con el informe definitivo.

No se admitirán alegaciones presentadas en otro formato distinto, ni como comentarios añadidos al propio texto, etc.

Si tiene alguna duda al respecto póngase en contacto con [informesgenesis@sefh.es](mailto:informesgenesis@sefh.es)

Envíe este impreso por e-mail a: [informesgenesis@sefh.es](mailto:informesgenesis@sefh.es) . Se confirmará la recepción de las alegaciones vía e-mail. Si no recibe contestación en tres días, puede asegurarse de la recepción del impreso de alegaciones llamando al 91 571 44 87.

Las propuestas presentadas en la forma y plazo previstos serán consideradas para la evaluación del fármaco y la redacción del informe definitivo. El grupo GENESIS se reserva el derecho de no incluir las alegaciones recibidas una vez pasado el plazo.

Muchas gracias por su colaboración.

Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:

Le rogamos consigne en este recuadro el motivo de su propuesta, justificándolo si es posible con datos clínicos publicados (*las opiniones de expertos o guías de práctica clínica deben fundarse generalmente en resultados clínicos, y sería más interesante consignar éstos).*

La propuesta debe ceñirse a un aspecto concreto del informe. Si tiene más de un aspecto sobre el que hacer una propuesta, por favor, rellene otro impreso (hasta tres). Le agradeceremos que sea lo más conciso posible y se ajuste a este espacio.

*Envíe este impreso por e-mail al Coordinador de la GFT de Hospitales de Andalucía (francisco.sierra.sspa@juntadeandalucia.es). Se confirmará la recepción a vuelta de correo.*

*Las propuestas presentadas en la forma y plazo previstos serán valoradas por el Comité de Actualización de la GFT de Hospitales de Andalucía para la evaluación del fármaco y la redacción del informe definitivo. Muchas gracias por su colaboración.*

**ANEXO 3: IMPRESO DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**

**Tutor: Noemí Martínez López de Castro**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | |
| Carlota Moya  Dto. HEOR  Pfizer SLU | Tabla 1. Presentaciones y precio  Propuesta: incluir la presentación de VYDURA 75 MG LIOFILIZADO ORAL,  16 comprimidos con código nacional 763545. | Se acepta |
| Beatriz Armada.  Dto. médico Pfizer SLU | Tabla 3.3a. Posología de rimegepant  Propuesta: En la posología de rimegepant, eliminar el texto “Tratamiento agudo: a demanda” | Se acepta |
| Beatriz Armada.  Dto. médico Pfizer SLU | Tabla 3.3a. En la fila de otras características diferenciales, añadir en Sumatriptan que no debe administrarse a pacientes que han tenido un infarto de miocardio o tienen isquemia cardíaca, vasoespasmo coronario (angina de Prinzmetal), enfermedad vascular periférica o pacientes que tienen síntomas o signos que concuerdan con los de una isquemia cardíaca.  Y especificar en Rimegepant, que la no recomendación es en Insuficiencia hepática grave.  Ficha técnica de Sumatriptan. Disponible en: [FT\_66406.html.pdf (aemps.es)](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66406/FT_66406.html.pdf). Último acceso octubre 2023  Ficha Técnica Vydura 75mg liofilizado oral. Disponible en: [Vydura, INN-rimegepant sulfate (aemps.es)](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221645002/FT_1221645002.html.pdf) Último acceso octubre 2023 | Se acepta parciamente. Se modifica la insuficiencia hepática a insuficiencia hepática grave. |
| Beatriz Armada.  Dto. médico Pfizer SLU | Tabla 3.3b. En la fila de otras características diferenciales, especificar en Rimegepant, que la no recomendación es en Insuficiencia hepática grave.  Ficha Técnica Vydura 75mg liofilizado oral. Disponible en: [Vydura, INN-rimegepant sulfate (aemps.es)](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221645002/FT_1221645002.html.pdf) Último acceso octubre 2023 | Se acepta. Modificado. |
| Beatriz Armada.  Dto. médico Pfizer SLU | Tabla 5.1.b.1. La variable principal de los estudios de Fase 3 es una covariable que incluye a desaparición del dolor a las 2 horas post administración y la desaparición del síntoma más molesto asociado con la migraña que presentase el paciente (fonofobia, fotofobia o náuseas) a las 2 horas después de la administración del fármaco.  Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019; 31;394(10200):737-745.  Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, et al. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. N Engl J Med. 2019; 11;381(2):142-149. | Figura la co variable como variable principal en 2 filas diferentes. Se ha añadido la palabra “covariable” para que no haya dudas. |
| Beatriz Armada.  Dto. médico Pfizer SLU | Tabla 5.1.b.2.Eliminar la fila de lavariable de Desaparición del dolor a las 2 horas post-administración, ya que no es una variable de los estudios de tratamiento preventivo de migraña. | Se acepta |
| Beatriz Armada.  Dto. médico Pfizer SLU | Tabla 5.2.a.4.  Propuesta: Añadir esta información en referencia a ese estudio: Se permitió que los pacientes que participaron en este estudio que continuaran en un estudio de extensión abierto durante 12 meses más. La eficacia se mantuvo hasta 1 año en este estudio de extensión abierto en el que los pacientes recibieron rimegepant 75 mg cada dos días, y además, según fuera necesario los días de administración no programada. Una parte compuesta por 203 pacientes asignados a rimegepant completó el periodo global de tratamiento de 16 meses. En estos pacientes, la reducción media global respecto al inicio en el número de DMM promediado a lo largo del periodo de tratamiento de 16 meses fue de 6,2 días.  Ficha Técnica Vydura 75mg liofilizado oral. Disponible en: [Vydura, INN-rimegepant sulfate (aemps.es)](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221645002/FT_1221645002.html.pdf) Último acceso octubre 2023 | No se acepta. En la tabla se describen los resultados del estudio referencia en la cabecera de la tabla. |
| Beatriz Armada.  Dto. médico Pfizer SLU | Tabla 5.2.a.2 y 5.2.a.3. Resultados  Los cálculos se han realizado en base a la población por Intención de tratar “real” y no por intención de tratar modificada.  Propuesta: Utilizar los cálculos en base a la población por Intención de tratar modificada tal y como como aparecen en el EPAR, la Ficha técnica y las publicaciones que hacen referencia a estos estudios. | No se acepta. Se consideró más adecuado la utilización de los datos por Intención de tratar “real” |
| Beatriz Armada.  Dto. médico Pfizer SLU | 5.4.1 Guías de Práctica clínica. Incluir la guía Sociedad Americana de Cefalea que, recomienda el uso de rimegepant para el tratamiento agudo de la migraña 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.  La Sociedad Americana de Cefaleas también plantea la posibilidad de utilizar un gepante como fármaco único para conseguir efectos terapéuticos agudos y preventivos frente a la migraña.  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. | Se acepta. |
| Carlota Moya  Dto. HEOR  Pfizer SLU | Punto 5.4.2. Evaluaciones previas por organismos independientes  Propuesta: incluir las evaluaciones publicadas de Reino Unido con NICE y SMC:  **Preventivo**: NICE publicado el Final appraisal document el 6 junio 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta906/history>  **Agudo**: NICE publicado el Final appraisal document el 14 septiembre 2023.  <https://www.nice.org.uk/guidance/ta919/history>  SMC publicado el 7 abril 2023  <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7567/rimegepant-vydura-preventative-final-april-2023-for-website.pdf> | La búsqueda de información en este apartado se realizó en febrero de 2023 tal como consta en el informe. Por ello no fueron incorporadas estas evaluaciones. |
| Beatriz Armada.  Dto. médico Pfizer SLU | 5.4.3 Opiniones de expertos.Incluir una reciente revisión  Blair HA. Rimegepant: A Review in the Acute Treatment and Preventive Treatment of Migraine. CNS Drugs. 2023 Mar;37(3):255-265. | No se acepta. Es una revisión, no opinión de experto. |
| Naomi Villegas  Dto. Precios  Pfizer SLU | 7.1 Costes. Coste incremental.  Propuesta: Ya que es público el precio de rimegepant de 12,9 £ en Reino Unido en el Final appraisal document del NICE, se propone utilizar este precio para los análisis ya que es un precio más cercano a nuestro entorno. | Tal como se especificó anteriormente, no se tuvo en cuenta esta evaluación en el momento de redacción del informe, pero ciertamente hubiera sido oportuno, |
| Carlota Moya  Dto. HEOR  Pfizer SLU | 7.1 Costes. Coste incremental. Indicación: Tratamiento agudo  Propuesta: se debería especificar que el precio de los triptanes utilizado es el PVP+IVA y se debería incluir el RDL como se ha hecho en el precio del tratamiento para profilaxis. | Se acepta. |
| Carlota Moya  Dto. HEOR  Pfizer SLU | 7.1 Costes. Coste incremental. Indicación: Tratamiento agudo  Se ha utilizado el precio de Sumatriptan 10 mg pulv. Nasal, sin embargo, la ficha técnica dice que “*la dosis óptima de Imigran solución para pulverización nasal es 20 mg administrado en una fosa nasal. No obstante, debido a la variabilidad inter/intrapaciente, tanto de los ataques de migraña como de la absorción de sumatriptán, la dosis de 10 mg puede ser eficaz en algunos pacientes. No se utilizarán más de dos pulverizaciones de Imigran 20 mg solución para pulverización nasal en un período de 24 horas.”*  Propuesta: utilizar el precio de Sumatriptan 20 mg pulv. Nasal. | No se acepta. Los cálculos se realizan con la dosis de 10 mg y 20 mg. |
| Carlota Moya  Dto. HEOR  Pfizer SLU | 7.1 Costes. Coste incremental. Indicación: Tratamiento agudo  En el Manual de Práctica Clínica de la SEN dice que: “La recurrencia del dolor dentro de las 24 horas después del éxito del tratamiento inicial, se produce en aproximadamente un tercio de las crisis tratadas con triptanes. En caso de recurrencia de la cefalea, se puede tomar una segunda dosis de triptán.”  Las fichas técnicas de los triptanes recomiendan que: “Si el paciente ha respondido a la primera dosis pero los síntomas se repiten, puede administrarse una segunda dosis en las siguientes 24 horas, siempre que exista un intervalo mínimo de 2 horas entre la dos dosis.”  Propuesta: se debe incluir la recurrencia de la segunda toma de triptán dentro de las 24h en 1/3 de los pacientes.  Sociedad Española de Neurología. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. | No se acepta. Los cálculos han sido realizados teniendo en cuenta entre 4 y 8 ataques al mes. |
| Carlota Moya  Dto. HEOR  Pfizer SLU | 7.1 Costes. Coste incremental. Indicación: Profilaxis de la migraña  Propuesta: se debería especificar que el precio utilizado es el PVL-RDL+IVA. | Se acepta. |
| Naomi Villegas  Dto. Precios  Pfizer SLU | 7.1 Costes. Coste incremental. Indicación: Profilaxis de la migraña  El precio utilizado para los anticuerpos monoclonales anti-CGRP es el PVL financiado. Este precio es un acuerdo de carácter confidencial con el Ministerio de Sanidad y no puede utilizarse en informes públicos, por tanto, nuestra recomendación sería que no se presentara en este documento tal y como se propone también en las instrucciones de la Guía de evaluación económica e impacto presupuestario GENESIS de enero 2017.  Propuesta: utilizar el PVL notificado y especificar que el precio utilizado es el PVL-RDL+IVA. | Se acepta |
| Carlota Moya  Dto. HEOR  Pfizer SLU | Tabla 7.3.0.1. Resultados diferenciales de interés entre los tratamientos comparados  Propuesta: Corregir los datos según la publicación de Lipton et al: RIM 19,6%, PLAC 12,0%, DIFERENCIA 7,6% (IC 95% 3,3-11,9%) y ajustar el NNT. | No se acepta. Los cálculos se han realizado en función de la población por “intención de tratar” |
| Carlota Moya  Dto. HEOR  Pfizer SLU | Tabla 7.4.1a. Estimación de la población diana en tratamientos de duración limitada  En España hay un infradiagnóstico de migraña. Además, los triptanes están recomendados en pacientes con crisis de moderadas o graves y solo un porcentaje recibe tratamiento con triptanes.  Propuesta: incluir en el árbol de pacientes entre el punto B y C:   * Pacientes con diagnóstico de migraña: 47,3% Doane et al 2020. * Con crisis moderadas o graves: 51,9% Salazar et al. 2021. * Tratados con triptanes: 40,9% Atlas 2018 * Con intolerancia o fracaso a triptanes: 30-40% IPT Rimegepant   Doane MJ, Gupta S, Fang J, Laflamme AK, Vo P. The Humanistic and Economic Burden of Migraine in Europe: A Cross-Sectional Survey in Five Countries. Neurol Ther. 2020 Dec;9(2):535-549.  Salazar A, Berrocal L, Failde I. Prevalence of Migraine in General Spanish Population; Factors Related and Use of Health Resources. Int J Environ Res Public Health. 2021 Oct 23;18(21):11145.  Garrido Cumbrera M, Gálvez Ruiz D, Braçe O, et al. Impacto y situación de la migraña en España. Atlas 2018. Sevilla; Universidad de Sevilla: 2018.  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. | Gracias por la recomendación, pero no creemos necesario el cambio en el momento actual. Nótese también que el IPT no estaba publicado en el momento de realización del informe. |
| Carlota Moya  Dto. HEOR  Pfizer SLU | Tabla 7.4.1b. Estimación de la población diana en tratamientos de duración limitada  El árbol según está redactado no se entiende bien.  Propuesta a partir del punto B:   * Con diagnóstico de migraña: 47,3% Doane et al 2020. * Más de 4 crisis mensuales: 25% * Migraña episódica: 65% * Sustituir las condiciones de uso establecidas por Candidatos a tratamiento preventivo: 38,8% * Por fracaso de tratamiento de primera línea preventiva: 45% (27% 2ª terapia, 11% 3ª terapia y 7% ≥4ª terapia preventiva.)   Doane MJ, Gupta S, Fang J, Laflamme AK, Vo P. The Humanistic and Economic Burden of Migraine in Europe: A Cross-Sectional Survey in Five Countries. Neurol Ther. 2020 Dec;9(2):535-549. | Gracias por la recomendación, pero no creemos necesario el cambio en el momento actual. |
| Carlota Moya  Dto. HEOR  Pfizer SLU | 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA  Rimegepant tiene unas características diferenciales frente a los triptanes o los anticuerpos monoclonales anti-CGRP que le proporcionan mayor conveniencia:   * fácil pauta posológica sin necesidad de titulación/ajuste de dosis * cómoda administración sin necesidad de agua en el domicilio (liofilizados) * conservación sin necesidad de frío versus AcM anti-CGRP * rápido inicio de acción y efecto duradero * buena tolerabilidad con menos eventos adversos frecuentes según ficha técnica que los triptanes y los AcM anti-CGRP, con una eficacia similar * ofrece una solución terapéutica en aquellos pacientes en los que: * está contraindicada la administración subcutánea o intravenosa, * en las mujeres que desean quedarse embarazadas o lactantes, * o en aquellos pacientes que prefieran la vía de administración oral.   Propuesta: incluir estas características. | Se acepta parcialmente. Se han incluido algunas de las características señaladas. |
| Carlota Moya  Dto. HEOR  Pfizer SLU | 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA  El informe dice que “rimegepant constituye una nueva forma de administración que puede ser más conveniente para ciertos pacientes, aunque existe incertidumbre sobre la comodidad del paciente (administración subcutánea cada 4 semanas) o la adherencia al tratamiento al administrarse cada 48 horas.”  Si bien, la mejor tolerabilidad de rimegepant (mayor motivo de no adherencia al tratamiento), junto con sus características de mayor conveniencia mencionadas arriba, unido a que la mayoría de los pacientes prefieren tomar una pastilla una vez al día frente a una inyección (subcutánea o intravenosa) cada mes o cada tres meses (Mitsikostas et al 2017), se correlaciona con motivos de buena adherencia (Dilla et al 2009).  Propuesta: matizar el párrafo según la información proporcionada.  Mitsikostas DD, Belesioti I, Arvaniti C, Mitropoulou E, Deligianni C, Kasioti E, et al. Hellenic Headache Society. Patients' preferences for headache acute and preventive treatment. J Headache Pain. 2017 Oct 6;18(1):102.  Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. Aten Primaria. 2009;41(6):342–348. | No se acepta. Los resultados del estudio presentado tienen una alta variabilidad en función de número de comprimidos y el periodo de administración de la medicación intravenosa o subcutánea. Demostrando una alta variabilidad interindividual. |

**ANEXO 2**. **HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO \_ PATOLOGÍA.**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: MARIA PILAR DÍAZ RUIZ

Cargo que ocupa: COORDINADORA GEAFEN

Centro, sociedad o empresa: HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE CANDELARIA

Teléfono de contacto: 922601841 670756368

FÁRMACO: RIMEGEPANT

INDICACIÓN/ES: PROFILAXIS DE MIGRAÑA

POR FAVOR, LEA ATENTAMENTE LAS SIGUIENTES INSTRUCCIONES

Le rogamos **consigne en el recuadro del anexo 3 su propuesta** (donde indica texto de la alegación), justificándola, en su caso, con datos clínicos publicados. La propuesta ha de ceñirse a un punto específico del informe. Si tiene más de un aspecto sobre el que hacer una propuesta, por favor, rellene otro impreso (hasta máximo tres hojas). Le agradeceremos que sea lo más conciso posible y se ajuste a este espacio usando este mismo tipo de letra (Arial 10). Dado que GÉNESIS acepta propuestas de todos los agentes implicados, no podemos comprometernos a incorporar al proceso de revisión análisis más extensos ni hojas adicionales. GÉNESIS se reserva el derecho a hacer públicas las propuestas recibidas, junto con el informe definitivo.

No se admitirán alegaciones presentadas en otro formato distinto, ni como comentarios añadidos al propio texto, etc.

Si tiene alguna duda al respecto póngase en contacto con [informesgenesis@sefh.es](mailto:informesgenesis@sefh.es)

Envíe este impreso por e-mail a: [informesgenesis@sefh.es](mailto:informesgenesis@sefh.es) . Se confirmará la recepción de las alegaciones vía e-mail. Si no recibe contestación en tres días, puede asegurarse de la recepción del impreso de alegaciones llamando al 91 571 44 87.

Las propuestas presentadas en la forma y plazo previstos serán consideradas para la evaluación del fármaco y la redacción del informe definitivo. El grupo GENESIS se reserva el derecho de no incluir las alegaciones recibidas una vez pasado el plazo.

Muchas gracias por su colaboración.

Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:

Le rogamos consigne en este recuadro el motivo de su propuesta, justificándolo si es posible con datos clínicos publicados (*las opiniones de expertos o guías de práctica clínica deben fundarse generalmente en resultados clínicos, y sería más interesante consignar éstos).*

La propuesta debe ceñirse a un aspecto concreto del informe. Si tiene más de un aspecto sobre el que hacer una propuesta, por favor, rellene otro impreso (hasta tres). Le agradeceremos que sea lo más conciso posible y se ajuste a este espacio.

*Envíe este impreso por e-mail al Coordinador de la GFT de Hospitales de Andalucía (francisco.sierra.sspa@juntadeandalucia.es). Se confirmará la recepción a vuelta de correo.*

*Las propuestas presentadas en la forma y plazo previstos serán valoradas por el Comité de Actualización de la GFT de Hospitales de Andalucía para la evaluación del fármaco y la redacción del informe definitivo. Muchas gracias por su colaboración.*

**Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:**

**ANEXO 3: IMPRESO DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**

**Tutor: Noemí Martínez López de Castro**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Texto de la alegación  7.1 Costes. Coste incremental  En este apartado debería figurar: NA  Al no estar RIMEGEPANT comercializado en España y no disponer de precio, no tiene sentido hacer un análisis de coste incremental con precios de EEUU de rimegepant vs precios financiados en España de otros AntiCGRPs ya que no es real esta comparación y lleva a confusión.  Creo que hay que dejar este cálculo pendiente hasta disponer de precio de comercialización en España (ya sea financiado o no)  Incluso si se quiere hacer este análisis aclarar a pie de tabla también el precio de comercialización de los demás AntiCGRP en EEUU a fecha marzo 2023 como se explicita con Rimegepant. | Respuesta Tutor  La evaluación de costes se realiza siguiendo las instrucción de la Guía de Evaluación Económica de GENESIS: [GUIA\_EE\_IP\_GENESIS-SEFH\_19\_01\_2017.pdf](https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GUIA_EE_IP_GENESIS-SEFH_19_01_2017.pdf)  Dónde se indica cómo proceder en el caso de que el medicamento no esté comercializado en España. |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Texto de la alegación  EN EL APARTADO 7.4.1. Estimación de la población diana:  En proxilaxis de migraña:  Teniendo en cuenta que la Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y  Farmacia ha financiado el resto de AntiCGRP en pacientes con 8  o más días de migraña/mes (migraña episódica de alta frecuencia y  en pacientes con migraña crónica) y tres o más fracasos de  tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos  3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el  caso de migraña crónica.  Nos parece conveniente añadir una tabla estimando la población diana que cumpliría dichos criterios de financiación en España para poder ser comparado con la población diana de los otros AntiCGRPs financiados por el SNS español en la actualidad. | Respuesta Tutor  Creemos que con las dos tablas actuales de población diana (según sea ataque agudo o profilaxis) queda suficientemente claro |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Texto de la alegación  7.4.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud  En impacto presupuestario aún no se puede calcular: NA  Encuentro 3 sesgos en esta estimación:   * Se ha calculado como población diana el uso de AntiCGRPs para pacientes con al menos 4 dias de migraña al mes, cuando los AntiCGRPs se usan en el SNS con la restricción de al menos 8 días de migraña al mes. * Se calcula población diana con pacientes tras fracaso a 1º línea, los que usan otros AntiCGRP deben de haber fracasado a 3 fármacos profilácticos previos. * Se emplea para el cálculo el coste del fármaco en EEUU de rimegepant, vs el precio Financiado por el SNS en España   Es decir que se toman criterios de uso sin financiación para el cálculo de la población diana pero se emplea el precio financiado para el cálculo del impacto presupuestario.  De manera que el cálculo del impacto presupuestario tampoco procede hasta conocer precio de comercialización/financiación en España. | Respuesta Tutor  Gracias por la aclaración. En el momento de realización del informe se desconocía el precio por lo que son aspectos orientativos que podrían ser utilizados para evaluaciones por otros organismos. |

**Bibliografía:**

* Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab (Aimovig® ) en la profilaxis de migraña IPT, 62/2019. V1 Disponible en : <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-erenumab-Aimovig.pdf?x33378>. Acceso: nov 2023
* Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality® ) en la profilaxis de migraña IPT, 63/2019. V1 Disponible en : <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf> Acceso: nov 2023
* Informe de Posicionamiento Terapéutico de fremanezumab (Ajovy® ) en la profilaxis de migraña IPT, 11/2020. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_11-2020-fremanezumab-Ajovy.pdf> Acceso: nov 2023

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:** Jaume Barceló Vidal

**– Institución en la que trabaja:** Institut Català de la Salut

**– Institución que le vincula al informe.** Grupo GENESIS.

Participación en el informe de evaluación como:

**X1-Autor/a**

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI ⌧NO**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha | |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  | |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  | |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  | |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  | |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI ⌧NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRMA**

01/2024

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:** Noemí Martínez López de Castro

**– Institución en la que trabaja:** Servicio de Farmacia Hospitalaria. Área Sanitaria de Vigo.

**– Institución que le vincula al informe.** Grupo GENESIS.

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha | |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  | |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  | |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  | |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  | |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRMA**

01/2024

**ANEXO 2**. **HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO \_ PATOLOGÍA.**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: MARIA PILAR DÍAZ RUIZ

Cargo que ocupa: COORDINADORA GEAFEN

Centro, sociedad o empresa: HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE CANDELARIA

Teléfono de contacto: 922601841 670756368

FÁRMACO: RIMEGEPANT

INDICACIÓN/ES: PROFILAXIS DE MIGRAÑA

**ANEXO 3: IMPRESO DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**

**Tutor: Consignar aquí el/los nombre/s del tutor/es**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Texto de la alegación  7.1 Costes. Coste incremental  En este apartado debería figurar: NA  Al no estar RIMEGEPANT comercializado en España y no disponer de precio, no tiene sentido hacer un análisis de coste incremental con precios de EEUU de rimegepant vs precios financiados en España de otros AntiCGRPs ya que no es real esta comparación y lleva a confusión.  Creo que hay que dejar este cálculo pendiente hasta disponer de precio de comercialización en España (ya sea financiado o no)  Incluso si se quiere hacer este análisis aclarar a pie de tabla también el precio de comercialización de los demás AntiCGRP en EEUU a fecha Marzo 2023 como se explicita con Rimegepant. | Respuesta Tutor  La evaluación de costes se realiza siguiendo las instrucción de la Guía de Evaluación Económica de GENESIS: [GUIA\_EE\_IP\_GENESIS-SEFH\_19\_01\_2017.pdf](https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GUIA_EE_IP_GENESIS-SEFH_19_01_2017.pdf)  Dónde se indica como proceder en el caso de que el medicamento no esté comercializado en España. |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Texto de la alegación  EN EL APARTADO 7.4.1. Estimación de la población diana:  En proxilaxis de migraña:  Teniendo en cuenta que la Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y  Farmacia ha financiado el resto de AntiCGRP en pacientes con 8  o más días de migraña/mes (migraña episódica de alta frecuencia y  en pacientes con migraña crónica) y tres o más fracasos de  tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos  3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el  caso de migraña crónica.  Nos parece conveniente añadir una tabla estimando la población diana que cumpliría dichos criterios de financiación en España para poder ser comparado con la población diana de los otros AntiCGRPs financiados por el SNS español en la actualidad. | Respuesta Tutor  Creemos que con las dos tablas actuales de población diana (según sea ataque agudo o profilaxis) queda suficientemente claro |
| Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa. | Texto de la alegación  7.4.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud  En impacto presupuestario aún no se puede calcular: NA  Encuentro 3 sesgos en esta estimación:   * Se ha calculado como población diana el uso de AntiCGRPs par pacientes con al menos 4 días de migraña al mes, cuando los AntiCGRPs se usan en el SNS con la restricción de al menos 8 días de migraña al mes. * Se calcula población diana con pacientes tras fracaso a 1º línea, los que usan otros AntiCGRP deben de haber fracasado a 3 fármacos profilácticos previos. * Se emplea para el cálculo el coste del fármaco en EEUU de rimegepant, vs el precio Financiado por el SNS en España   Es decir que se toman criterios de uso sin financiación para el cálculo de la población diana, pero se emplea el precio financiado para el cálculo del impacto presupuestario.  De manera que el cálculo del impacto presupuestario tampoco procede hasta conocer precio de comercialización/financiación en España. | Respuesta Tutor  Gracias por la aclaración. En el momento de realización del informe se desconocía el precio por lo que son aspectos orientativos que podrían ser utilizados para evaluaciones por otros organismos. |

Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:

* Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de migraña IPT, 62/2019. V1 Disponible en : <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-erenumab-Aimovig.pdf?x33378>. Acceso: nov 2023
* Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña IPT, 63/2019. V1 Disponible en : <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf> Acceso: nov 2023
* Informe de Posicionamiento Terapéutico de fremanezumab (Ajovy®) en la profilaxis de migraña IPT, 11/2020. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_11-2020-fremanezumab-Ajovy.pdf> Acceso: nov 2023

1. ***Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B.*** Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS)  de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>

   ***bOrtega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH***). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v4.0. Madrid: SEFH (e.), 2016 ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis [↑](#footnote-ref-1)
2. [↑](#footnote-ref-2)