

Atogepant en profilaxis de migraña

▼AQUIPTA® (AbbVie)

Pablo Caballero Portero

Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Email: pcaballe@redfarma.org.

Resumen

Atogepant es un potente antagonista del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), por el cual presenta una elevada afinidad. La actividad del péptido CGRP se relaciona con la transmisión aferente de las señales dolorosas asociadas a la migraña, además de provocar vasodilatación en la circulación coronaria, cerebral y sistémica. Por tanto, con base en su actividad como antagonista de este receptor, atogepant se ha aprobado con indicación en la profilaxis de la migraña en adultos que tengan al menos 4 días de migraña al mes (DMM).

Su eficacia y seguridad como tratamiento oral preventivo han sido evaluadas en dos estudios pivotales de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y controlados con placebo en pacientes adultos (18-80 años) con migraña episódica (estudio 301) y con migraña crónica (estudio 303), analizándose en ambos el cambio desde la línea de base hasta la semana 12 de tratamiento en la media de días mensuales con migraña (DMM). Atogepant mostró superioridad sobre placebo en los dos estudios en todos los brazos de tratamiento, con una diferencia creciente y favorable a atogepant a mayor dosis diaria (diferencia en DMM en el estudio 301: -1,22 con atogepant 10 mg, -1,38 con atogepant 30 mg y -1,66 con atogepant 60 mg); en el caso de los pacientes con migraña crónica, la reducción de la media de DMM fue superior con atogepant 30 mg/12 h (-2,24 frente a -1,66 con una dosis única de 60 mg). Además, atogepant fue superior a placebo en las principales variables secundarias de eficacia, reduciendo de forma significativa la frecuencia de días con dolor de cabeza y la necesidad de emplear medicación analgésica frente al ataque agudo de migraña.

Caballero Portero P. Atogepant (Aquipta®) en profilaxis de migraña. Panorama Actual Med. 2024; 48(477): 1074-1082

El perfil de seguridad de atogepant parece favorable en el uso tanto a corto como a largo plazo (hasta 1 año), con una incidencia de eventos adversos hasta la semana 12 similar a placebo (en torno al 55 %), siendo muy poco habituales los eventos graves (1 %). Las reacciones adversas más frecuentes al fármaco fueron náuseas (8 %), estreñimiento (7 %), infecciones respiratorias y nasofaringitis (4 % ambas). A diferencia de lo observado con otros miembros de la familia de los "gepant" en investigación, durante el desarrollo clínico de atogepant no se han detectado eventos que puedan sugerir una especial preocupación respecto a su hepatotoxicidad.

Atogepant es el segundo antagonista oral de los receptores de CGRP, el segundo representante de los gepantes, tras la reciente autorización y comercialización de rimegepant, con el que comparte mecanismo de acción. Como su predecesor, reduce de manera moderada los días mensuales con migraña en comparación con placebo, pero sin contar con indicación como tratamiento agudo –característica diferencial de rimegepant-. Su perfil de seguridad parece benigno, al igual que el de otras moléculas dirigidas al CGRP, pero, a pesar de la ausencia de comparaciones directas, no parece más eficaz que los anticuerpos monoclonales empleados en su misma indicación. Su financiación restringida a una cuarta línea y solo en pacientes con al menos 8 días de migraña al mes limitará su uso a una reducida proporción de pacientes. En consecuencia, no parece aportar una sustancial innovación como profilaxis de la migraña.

Aspectos fisiopatológicos

El término **cefalea** hace referencia al dolor localizado en la cabeza, incluida la cara. Cuando es frecuente e intensa, impide el desarrollo de las actividades profesionales, sociales y familiares, reduce enormemente la calidad de vida y tiene un elevado coste para el sistema sanitario y la sociedad.

La **migraña** es el tipo de cefalea primaria más frecuente en la práctica clínica habitual –supone algo más del 50 % de los casos consultados en unidades especializadas en cefalea– y mejor estudiado. Se define como un trastorno paroxístico con gran carga genética y se caracteriza por la aparición de crisis de dolor de cabeza recurrente e intenso que suelen durar entre 4 y 72 horas si no se tratan o se tratan sin éxito. Las crisis de migraña se producen en personas constitucionalmente predispuestas, de forma recurrente, y se desencadenan en el hipotálamo (parte del cerebro responsable de la regulación hormonal, los ciclos de sueño, el hambre y la temperatura corporal), favorecidas o no por factores desencadenantes. Se define como estatus migrañoso a una crisis característica de migraña con duración superior a las 72 h, que a menudo se relaciona con el abuso de fármacos.

Desde el punto de vista de su epidemiología, la migraña tiene una prevalencia aproximada del 12 % en la población general, siendo del 17 % en mujeres y del 6,5 % en hombres; la prevalencia suele ser máxima entre los 30 y los 50 años de edad. En España, se ha descrito específicamente una prevalencia que oscila entre un 7 % para los varones y un 16 % para las mujeres, y las cifras se mantienen estables desde hace décadas. No obstante, algunos datos apuntan a que esta patología está altamente infradiagnosticada (solo un 30-40 % de pacientes recibe la atención médica necesaria) y puede afectar a más de 5

millones de personas en España (casi 1 millón en su forma crónica).

El dolor asociado a esta enfermedad neurológica suele ser, de forma característica, **unilateral** (localizado en un lado o mitad de la cabeza), aunque a veces tiene localización **bilateral**, de intensidad moderada-grave, de carácter pulsátil (“latido dentro de la cabeza”), que empeora con el esfuerzo físico, se asocia a náuseas y vómitos, y se acompaña de fotofobia y fonofobia (hiper-sensibilidad a la luz y al ruido, respectivamente).

Se distinguen dos grandes **subtipos** de migraña: migraña con aura (20 % de las migrañas) y migraña sin aura (80 %). El **aura** se caracteriza por una serie de síntomas que se originan en el cerebro, duran entre unos pocos minutos y una hora, se resuelven de forma espontánea y generalmente preceden a la crisis de dolor. Los síntomas de aura más frecuentes (> 90 % de casos) son los trastornos visuales, como visión borrosa y la aparición de luces o líneas brillantes en el campo visual, pero algunos pacientes también experimentan dificultades para hablar, confusión u hormigueos en diferentes partes del cuerpo.

En cuanto a la frecuencia de los episodios de cefalea, la migraña se ha clasificado tradicionalmente como **episódica**, caracterizada por menos de 15 días de cefalea al mes (la migraña episódica con presencia de aura es la que se considera migraña clásica), o **crónica**, cuando se reportan 15 días o más de cefalea al mes con al menos 8 días de migraña –con o sin aura– durante más de 3 meses. En torno al 2,5 % de pacientes con enfermedad episódica progresará a migraña crónica en el curso de 1 año, y la patología crónica en ocasiones remite a episódica.

El abuso de fármacos, la elevada frecuencia de crisis, la predisposición

genética, la alteración de neuroreceptores nociceptivos, factores psicopatológicos y mecanismos de sensibilización central y periférica se han identificado entre los mecanismos de cronificación, que puede suceder en meses o años. No obstante, el pronóstico a largo plazo de la migraña es ampliamente variable, pudiendo reducirse los síntomas gradualmente con el paso de los años o incluso desaparecer por completo, mientras que en otros pacientes pueden continuar con la misma frecuencia y severidad o incluso empeorar y volverse más frecuentes.

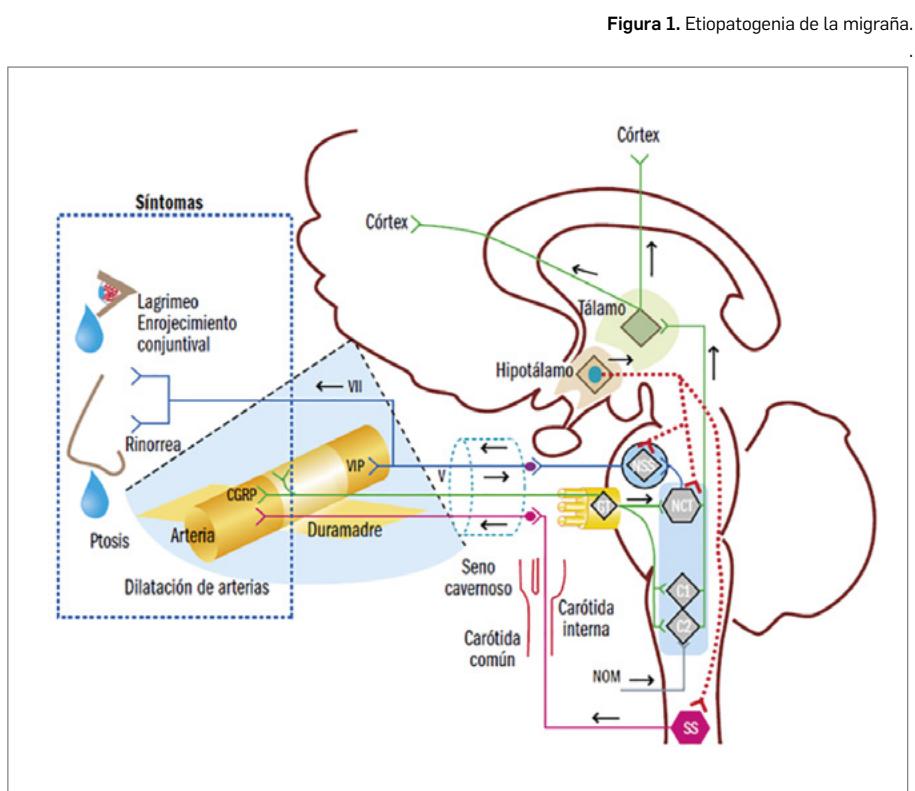
El dolor asociado con la migraña aparece cuando se estimulan las aferencias trigeminales de la duramadre; se inicia con perturbaciones en la frecuencia de descarga de las neuronas del tronco cerebral, específicamente en los núcleos del rafe y locus coeruleus. La perturbación de sus neurotransmisores (serotonina y noradrenalina) ocasiona una oleada de oligohemia –reducción del volumen sanguíneo– a nivel cortical que se relaciona con la sintomatología de la migraña: el aura se asocia con la depresión inicial de potenciales corticales, y la inflamación vascular neurogénica, asociada a la estimulación anormal de receptores 5-HT_{1B} y 5H-T_{1D}, ocasiona la sensación dolorosa. Otros síntomas, como las náuseas, se deben a la alteración sobre el centro del vómito, y la fotofobia y la fonofobia a la estimulación anormal de receptores de serotonina corticales.

Paradójicamente, y aunque las molestias parecen originarse en el cerebro, conviene recordar que el propio tejido cerebral carece de receptores del dolor. Por el contrario, las estructuras extracraneales (piel, mucosas, músculos, arterias, venas y periostio) e intracraneales (duramadre y vasos sanguíneos intracraneales

les) sí son sensibles al dolor, recibiendo inervación del nervio trigémino y de fibras procedentes de las dos primeras ramas cervicales (**Figura 1**). Además, las fibras parasimpáticas y simpáticas también contribuyen a la inervación de las estructuras intracraneales. El estímulo doloroso se transmite hacia el núcleo espinal del trigémino a nivel del tronco del encéfalo y, posteriormente, hacia el tálamo y el córtex cerebral.

El nervio trigémino (V) transmite las sensaciones dolorosas de la piel, la duramadre y los vasos sanguíneos. Después de hacer sinapsis en el ganglio trigeminal (GT), conecta con el núcleo caudal del trigémino (NCT). Las aferencias perivasculares del trigémino pueden activarse de forma antidiáfrica y liberar **péptido relacionado con el gen de la calcitonina** (CGRP, por sus siglas en inglés), lo que provoca vasodilatación, pues las fibras nociceptivas trigeminales positivas para CGRP forman un rico plexo en los vasos sanguíneos intracraneales. El NCT y los segmentos medulares C1-C2 conforman el **complejo trigémino cervical** que tiene conexiones con el nervio occipital mayor (NOM), el hipotálamo y el núcleo salivar superior (NSS). La conexión entre el sistema trigeminal y el parasimpático facial se produce al nivel del NSS y constituye el denominado reflejo trigémino autónomo. Las fibras parasimpáticas del nervio facial (VII) alcanzan los vasos sanguíneos, donde liberan péptido intestinal vasoactivo (VIP) de efecto vasodilatador y causan la sintomatología autonómica parasimpática de la migraña (enrojecimiento conjuntival, lagrimo, rinorrea).

Aunque no se conocen en detalle las **causas** de la migraña o de la susceptibilidad a presentar episodios migrañosos, aproximadamente un 70 % de las personas que la sufren tienen antecedentes familiares, lo que sugiere una causa genética del trastorno que posiblemente implica numerosos genes, haciendo que las manifestaciones sean muy variables.



Según se ha sugerido, existen una serie de desencadenantes del dolor que provocan alteraciones en el hipotálamo y, desde allí, se envían señales hacia el tronco cerebral, donde se localiza el denominado *generador de la migraña* (núcleos del rafe y locus coeruleus). Este centro generador pone en marcha los mecanismos responsables del dolor: actúa a través de las fibras nerviosas del nervio trigémino y produce la dilatación e inflamación de los vasos sanguíneos del cerebro (fundamentalmente como efecto de los mediadores vasodilatadores CGRP y VIP) y las estructuras que lo recubren (duramadre), provocando el dolor. Por este motivo, los fármacos vasoconstrictores alivian la migraña.

El **tratamiento sintomático** de las crisis de migraña debe realizarse en todos los pacientes, y tiene por objetivo la supresión del dolor y la sintomatología acompañante. Puede realizarse con **fármacos no específicos** (paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos, fundamentalmente), **fármacos específicos** (triptanes, derivados ergóticos, lasmiditán) y fármacos coadyuvantes (como los antieméticos y los procinéticos). Las principales guías clínicas

(por ejemplo, de Sociedades Europeas, de la American Academy of Neurology y del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología) recomiendan en primera línea el uso de **triptanes** –agonistas selectivos de los receptores de serotonina 5-HT₁ (sobre todo, de los subtipos B y D, que participan en la vasoconstricción de vasos sanguíneos cerebrales)– en pacientes con crisis de migraña moderadas o graves y también en las crisis leves que no responden a fármacos no específicos, siempre que no exista contraindicación para su uso. Recientemente (diciembre de 2023) se ha incorporado lasmiditán como alternativa en el tratamiento agudo de la fase de cefalea en los ataques de migraña, siendo el primer agonista específico de los receptores 5-HT_{1F}. Debido a este mecanismo, el fármaco no provoca vasoconstricción y cuenta con un perfil de seguridad favorable, pero una eficacia probablemente inferior a la de los triptanes. En la actualidad, los derivados ergóticos, como la ergotamina, no se recomiendan en los pacientes migrañosos *de novo*, fundamentalmente por la menor eficacia respecto a los triptanes y por su perfil de efectos adversos (Díaz et al., 2019).

En pacientes con más de 3 episodios de migraña al mes¹ está indicado el **tratamiento preventivo**, a fin de reducir la cronicidad (reducir la frecuencia de los días de migraña) y mejorar la calidad de vida del paciente, reduciendo el impacto de la migraña en su funcionalidad; se considera una profilaxis eficaz si a los 3 meses de tratamiento se ha alcanzado una reducción al menos del 50 % de los ataques mensuales. No obstante, la profilaxis farmacológica debe ser parte de un paradigma de tratamiento multimodal, incorporando también aspectos no farmacológicos como la nutrición, el ejercicio físico o las intervenciones psicológicas, que han demostrado ser beneficiosos para los pacientes con migraña.

Hasta hace poco, los fármacos más comúnmente empleados en la UE con este fin, y recomendados en las guías clínicas, eran: antiepilepticos (topiramato o valproato), betabloqueantes (propranolol, metoprolol), antidepresivos (amitriptilina), calcioantagonistas (flunarizina) y, por último, la toxina botulínica tipo A² en casos refractarios o con contraindicación de betabloqueantes y topiramato.

En los últimos años, la investigación clínica se ha orientado hacia el diseño de novedosos anticuerpos monoclonales frente al CGRP, que se han probado más eficaces que los tratamientos "clásicos" y han abierto nuevos horizontes en la profilaxis de migraña. En 2019 se incorporaron al mercado farmacéutico español **erenumab** y **galcanezumab**, dos nuevos anticuerpos monoclonales que muestran actividad antimigránea por su capacidad de inhibir los efectos biológicos del neuropéptido CGRP. Mientras que erenumab se une al dominio extracelular del receptor de CGRP, galcanezumab se une específicamente al propio CGRP, pero ambos fármacos previenen, en última instancia, los efectos vasodilatadores y de modulación de las señales nociceptivas mediados por la unión del CGRP a su receptor, fundamentalmente en áreas cerebrales relevantes en la patogénesis de la migraña, como el ganglio del trigémino. En base a ello, ambos medicamentos (Aimovig® y Emgality®), administrados por vía subcutánea una vez al mes, han sido aprobados para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes. Un año después se produjo la incorporación de **fremanezumab** (Ajovy®), que comparte mecanismo de acción, vía

de administración e indicación con galcanezumab. La última incorporación fue la de **eptinezumab** en 2023, otro anticuerpo monoclonal, en este caso dirigido frente a las formas α y β del CGRP, con datos de eficacia que no parecen diferir sustancialmente de los conocidos para otros anticuerpos dirigidos a esta diana (Caballero, 2023). En conjunto, se trata de fármacos por lo general bien tolerados, que se asocian a reacciones adversas levesmoderadas y transitorias (con una incidencia de eventos adversos sin grandes diferencias frente a placebo) y a bajas tasas de abandono.

La incorporación de **rimegepant** en 2024 supuso un paso adelante más en el tratamiento preventivo de la migraña, por ser el primer antagonista oral del CGRP. Entre sus principales ventajas destaca el hecho de contar además con indicación en el tratamiento agudo de la migraña. No obstante, su pauta de administración en días alternos como profiláctico, una eficacia limitada en comparación con placebo y su financiación en cuarta línea de tratamiento y únicamente en pacientes con entre 8 y 14 días de migraña moderada o grave al mes son factores que atenúan el grado de innovación de este fármaco (Caballero et al., 2024).

Acción y mecanismo

Atogepant es un antagonista potente del receptor del CGRP, por el cual presenta una elevada afinidad. La actividad del CGRP, un péptido de 37 aminoácidos, se relaciona con la transmisión aferente de las señales dolorosas asociadas a la migraña, además de provocar vasodilatación en la circulación coronaria, cerebral y sistémica. Con base en su actividad como antagonista

de este receptor, atogepant ha sido autorizado con indicación en la profilaxis de la migraña en adultos que tengan al menos 4 días de migraña al mes, con un uso diario por vía oral.

Mediante ensayos de unión a ligando se ha podido comprobar la elevada afinidad de atogepant por los receptores del CGRP humano, con una Ki

en el rango picomolar. Asimismo, en el desarrollo clínico se evidenció la capacidad del fármaco para inhibir la vasodilatación inducida por el CGRP en voluntarios sanos, en los que se observó una reducción dosis-dependiente de la perfusión en comparación con placebo –empleando una dosis única de 0,4, 2,5 o 30 mg de atogepant– tras la aplicación tópica de capsaicina.

1 No hay un consenso sobre la frecuencia o duración de la cefalea migrañosa que requiera tratamiento profiláctico. De acuerdo con la Sociedad Española de Neurología (SEN), está indicado en pacientes que sufren ≥ 3 crisis de migraña al mes o, en caso de menor frecuencia, en situaciones de especial duración o intensidad, escasa respuesta o intolerancia al tratamiento sintomático, en pacientes que presentan auras prolongadas o con sintomatología basilar, o los que tienen una crisis epiléptica concomitante. Asimismo, estaría indicado cuando existe riesgo de abuso de fármacos o éste ya está presente.

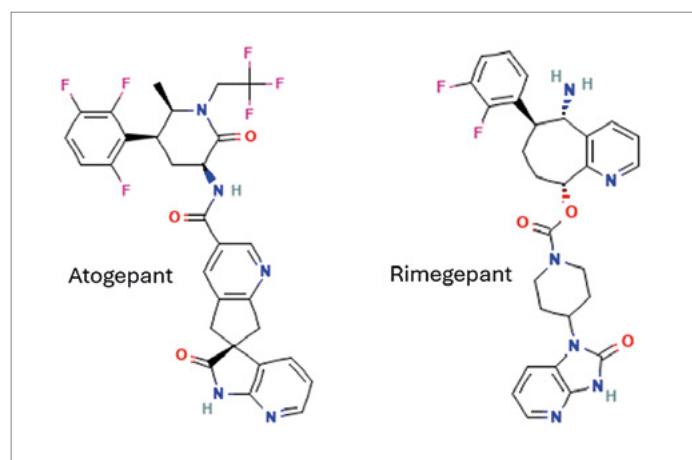
2 La onabotulinumtoxina A actualmente solo está aprobada para pacientes con migraña crónica en algunos países europeos. Cada tratamiento con el fármaco requiere > 30 inyecciones en los músculos de la cabeza y el cuello, y los efectos adversos frecuentes incluyen dolor de cuello, dolor de cabeza, empeoramiento de la migraña, debilidad muscular y ptosis de los párpados.

Aspectos moleculares

Desde el punto de vista de su estructura química, atogepant (**Figura 2**) es el hidrato de (3'S)-N-[(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-3-il]-2'-oxo-1';2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridin-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxamida. Presenta, pues, un claro paralelismo estructural con rimegepant. Su fórmula molecular es $C_{29}H_{23}F_6N_5O_3 \cdot H_2O$ y cuenta con un peso molecular de 621,54 g/mol.

En estado puro, atogepant se presenta como un polvo blanco o blanquecino no hidroscópico. Es libremente soluble en etanol, soluble en metanol e insoluble en agua. Presenta cuatro centros quirales.

Figura 1. Estructura química de atogepant y rimegepant.



Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad clínicas de atogepant como tratamiento oral preventivo de la migraña han sido evaluadas en dos ensayos pivotales de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y controlados con placebo en pacientes adultos (18-80 años) con migraña episódica³ (**estudio 301**) y con migraña crónica⁴ (**estudio 303**). En el primero no se permitió el uso concomitante de otro fármaco con eficacia demostrada en la prevención de la migraña, como amitriptilina, topiramato o propranolol; en cambio, en el segundo sí se permitió, siempre que ese tratamiento se hubiera mantenido durante al menos 12 semanas con dosis estable y buena tolerabilidad.

En ambos estudios se emplearon las mismas variables de eficacia. La variable principal se definió como el cambio desde la línea de base en la media mensual de días con migraña

(días mensuales con migraña o, en adelante, DMM) en un periodo de 12 semanas. Las variables secundarias más relevantes fueron el cambio en la media de días con dolor de cabeza⁵ en el mismo periodo; el cambio en la media de días mensuales de uso de medicación para la migraña aguda en el mismo periodo; y la proporción de pacientes que alcanza una reducción $\geq 50\%$ en la media de DMM durante los 3 meses de tratamiento.

En el estudio 301 se aleatorizó a un total de 910 participantes, asignados azar (1:1:1:1) a recibir atogepant en una dosis única diaria de 10, 30 o 60 mg por vía oral o placebo; en el estudio 303 participaron 778 pacientes, que fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir atogepant 30 mg dos veces al día (dosis total diaria de 60 mg), 60 mg en dosis única diaria o placebo. Las características basales de los participantes estuvieron adecuada-

mente balanceadas entre grupos y también fueron similares entre los dos estudios, con una edad media de 41-42 años y mayoría de mujeres (87-89%). En cuanto a las características basales de la enfermedad, los pacientes incluidos en el estudio 303 (migraña crónica) presentaban un mayor número de DMM que los incluidos en el 301 (16,0 frente a 7,4 días), así como un mayor número de días mensuales con cefalea (21,1 frente a 9,3 días).

Los principales resultados de eficacia divulgados para el nuevo fármaco (**Tabla 1**) revelan una diferencia estadísticamente significativa frente a placebo en los dos estudios pivotales tanto en términos de la variable principal como de las secundarias.

Por otro lado, el análisis de **seguridad** de atogepant se basó en los datos derivados de los estudios pivotales, jun-

3 Los participantes con migraña episódica debían haber sufrido una media de entre 4 y 14 días al mes de migraña en los 3 meses previos al inicio. Además, durante un periodo basal de 28 días, debían reportar mediante un diario electrónico entre 4 y 14 días de migraña.

4 Los participantes con migraña crónica debían haber sufrido una media ≥ 15 días al mes de migraña en los 3 meses previos al inicio. Además, durante un periodo basal de 28 días, debían reportar mediante un diario electrónico ≥ 15 días de cefalea, de los cuales ≥ 8 debían corresponder a migraña.

5 Se define "día con dolor de cabeza" como la presencia de dolor de cabeza ≥ 2 h de duración, salvo si el paciente toma un medicamento analgésico tras el inicio del dolor, con independencia de la presencia o ausencia de otros síntomas característicos de la migraña.

Tabla 1. Principales resultados de eficacia de atogepant en los estudios pivotales.

Estudio	Estudio 301 - Pacientes con migraña episódica (Ailani <i>et al.</i> , 2021)				Estudio 303 - Pacientes con migraña crónica (Pozo-Rosich <i>et al.</i> , 2023)		
	Placebo (n= 216)	Atogepant 10 mg QD (n= 216)	Atogepant 30 mg QD (n= 224)	Atogepant 60 mg QD (n= 226)	Placebo (n= 249)	Atogepant 30 mg BID (n= 254)	Atogepant 60 mg QD (n= 257)
VARIABLE PRINCIPAL: CAMBIO DESDE LA LÍNEA BASE EN LA MEDIA DE DMM HASTA LA SEMANA 12							
Media basal (DE), días	7,53 (2,39)	7,46 (2,47)	7,86 (2,31)	7,75 (2,33)	18,95 (4,80)	18,60 (5,09)	19,19 (5,29)
Cambio vs. basal (DE), días	-2,47 (0,21)	-3,69 (0,21)	-3,85 (0,21)	-4,14 (0,21)	-5,09 (0,41)	-7,33 (0,41)	-6,75 (0,41)
Cambio vs. placebo (IC ₉₅ %), días	-	-1,22 (-1,79, -0,65)	-1,38 (-1,94, -0,81)	-1,66 (-2,23, -1,10)	-	-2,24 (-3,31, -1,16)	-1,66 (-2,72, -0,59)
Valor de p	-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	-	0,0001	0,0024
VARIABLE SECUNDARIA 1: CAMBIO DESDE LA LÍNEA BASE EN LA MEDIA DE DÍAS MENSUALES CON CEFALEA HASTA LA SEMANA 12							
Media basal (DE), días	8,45 (2,56)	8,43 (2,75)	8,78 (2,62)	8,99 (2,58)	21,42 (4,11)	21,17 (4,15)	21,54 (4,32)
Cambio vs. basal (DE), días	-2,52 (0,23)	-3,94 (0,22)	-4,03 (0,22)	-4,17 (0,22)	-5,17 (0,40)	-7,32 (0,40)	-6,90 (0,40)
Cambio vs. placebo (IC ₉₅ %), días	-	-1,42 (-2,03, -0,81)	-1,51 (-2,11, -0,91)	-1,65 (-2,25, -1,04)	-	-2,14 (-3,20, -1,09)	-1,72 (-2,78, -0,67)
Valor de p	-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	-	0,0002	0,0024
VARIABLE SECUNDARIA 2: CAMBIO DESDE EL INICIO EN LA MEDIA DE DÍAS MENSUALES DE USO DE MEDICACIÓN PARA LA MIGRAÑA AGUDA HASTA LA SEMANA 12							
Media basal (DE), días	6,50 (3,15)	6,58 (2,99)	6,66 (3,05)	6,88 (3,15)	15,31 (7,05)	14,53 (7,22)	15,45 (7,36)
Cambio vs. basal (DE), días	-2,34 (0,18)	-3,68 (0,18)	-3,65 (0,18)	-3,78 (0,18)	-4,09 (0,39)	-6,61 (0,39)	-6,19 (0,38)
Cambio vs. placebo (IC ₉₅ %), días	-	-1,34 (-1,84, -0,84)	-1,31 (-1,81, -0,82)	-1,44 (-1,93, -0,94)	-	-2,52 (-3,52, -1,53)	-2,09 (-3,09, -1,10)
Valor de p	-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	-	0,0002	0,0024
VARIABLE SECUNDARIA 3: PROPORCIÓN DE PACIENTES QUE ALCANZA UNA REDUCCIÓN ≥ 50 % EN LA MEDIA DE DMM HASTA LA SEMANA 12							
Pacientes con respuesta, n (%)	63 (29,2 %)	118 (54,6 %)	131 (58,5 %)	134 (59,3 %)	66 (26,5 %)	107 (42,1 %)	103 (40,1 %)
OR (IC ₉₅ %)	-	2,91 (1,95, 4,33)	3,46 (2,32, 5,14)	3,55 (2,39, 5,28)	-	2,03 (1,38, 2,98)	1,90 (1,29, 2,79)
Valor de p	-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	-	0,0006	0,0024

BID: dos veces al día; DE: desviación estándar; DMM: días mensuales con migraña; QD: una vez al día; OR: odds ratio o razón de probabilidades.

to con los del estudio de búsqueda de dosis MD-01 en pacientes con ME, o sea, con un total de 1837 expuestos al fármaco; también se dispone de datos agrupados de seguridad a largo plazo (hasta la semana 104) relati-

vos a 1665 pacientes tratados con el fármaco y procedentes de 4 estudios abiertos⁶ (EMA, 2023). En comparación con placebo, una proporción ligeramente superior de pacientes expuestos al nuevo fármaco experi-

mentó al menos un evento adverso tras 3 meses de uso (57-58 % vs. 52 %). La proporción de eventos que motivaron la discontinuación fue por lo general baja (en torno al 3-6 % con placebo o atogepant), y también

6 Con fines comparativos, se tenían datos de casi 200 pacientes que recibieron un tratamiento estándar preventivo para la migraña, entre los que se permitieron topiramato, valproato, amitriptilina, betabloqueantes o flunarizina, entre otros. En ese estudio a largo plazo no se realizó una comparación entre la eficacia de atogepant y los fármacos permitidos como tratamiento estándar.

fueron poco habituales los eventos adversos graves (en torno al 1 % con placebo o atogepant).

Considerados en conjunto, los eventos adversos más frecuentes con cualquier dosis de atogepant (> 2 %) fueron: náuseas (7,5 % vs. 3,3 % con placebo), estreñimiento (7,2 % vs. 2,0 %), infecciones del tracto respiratorio superior (4,4 % vs. 4,7 %), nasofaringitis (4,0 % vs. 3,5 %), infecciones del tracto urinario (3,3 % vs. 2,3 %), fatiga (3,2 % vs. 2,6 %), mareo (2,5 % vs. 1,5 %) y reducción del apetito (2,1 % vs. 0,2 %). De ellos, la mayor

parte de los casos de trastornos gastrointestinales y fatiga se consideraron relacionados con atogepant. Asimismo, se ha analizado un posible vínculo con eventos hepáticos, detectándose 4 casos de elevación de transaminasas posible o probablemente relacionados con el fármaco, si bien estos fueron asintomáticos, leves o moderados y se resolvieron incluso tras la continuación del tratamiento con atogepant.

En el tratamiento a largo plazo, el perfil de eventos adversos asociado a atogepant es similar, destacando por

su frecuencia el estreñimiento (6,0 % vs. 3,1 % con el estándar de tratamiento), infecciones respiratorias (6,0 % vs. 12,2 %), nasofaringitis (4,9 % vs. 5,1 %), infecciones urinarias (4,3 % vs. 4,6 %) y náuseas (4,3 % vs. 6,1 %). Se reportaron eventos graves en el 3,4 % de los pacientes tratados con atogepant y en el 3,6 % de los tratados con el control. Ningún evento grave se consideró relacionado con atogepant.

Aspectos innovadores

Atogepant es un potente antagonista del receptor del CGRP, por el cual presenta una elevada afinidad. La actividad del CGRP, un péptido de 37 aminoácidos, se relaciona con la transmisión aferente de las señales dolorosas asociadas a la migraña, además de provocar vasodilatación en la circulación coronaria, cerebral y sistémica. Con base en su actividad como antagonista de este receptor, atogepant ha sido autorizado con indicación en la profilaxis de la migraña en adultos que tengan al menos 4 días de migraña al mes.

Su aprobación como preventivo oral diario de la migraña se sustentó en los hallazgos de dos estudios pivotales de fase 3, amplios y de adecuado diseño (multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo) en pacientes adultos con migraña episódica (estudio 301) y con migraña crónica (estudio 303). Con el objetivo primario de analizar el cambio desde el inicio hasta la semana 12 de tratamiento en la media de DMM, atogepant mostró superioridad sobre placebo en ambos estudios pivotales en todos los pautas evaluadas, con una diferencia creciente y favorable

a mayor dosis: se vio una diferencia en pacientes con migraña episódica de -1,22 DMM con atogepant 10 mg, -1,38 DMM con atogepant 30 mg y -1,66 DMM con atogepant 60 mg; en el caso de los pacientes con migraña crónica, la reducción de la media de DMM fue superior con atogepant 30 mg BID (-2,24 frente a -1,66 con una dosis única de 60 mg).

Además, el fármaco también se probó superior a placebo en las principales variables secundarias de eficacia, reduciendo de forma significativa la frecuencia de días con dolor de cabeza y la necesidad de emplear medicación analgésica frente al ataque agudo de migraña, con una probabilidad también significativamente superior a placebo de alcanzar una reducción de al menos el 50 % en los DMM.

Más recientemente, se han publicado los datos de un estudio de fase 3b, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos en pacientes con migraña episódica refractarios a entre 2 y 4 líneas de tratamiento preventivo previo (Tassorelli *et al.*, 2024). Se aleatorizó (1:1) a 315 parti-

cipantes para recibir atogepant 60 mg una vez al día o placebo y, tras 12 semanas de tratamiento, atogepant se asoció con una reducción de la media de DMM de 2,4 días en comparación con placebo, siendo este resultado estadísticamente significativo ($p < 0,0001$).

Respecto al mantenimiento de la eficacia en el tiempo, se dispone de datos de exposición de hasta 52 semanas procedentes del estudio MD-01, un fase 3, multicéntrico, aleatorizado y abierto, en el que los pacientes tratados con atogepant 60 mg/día mostraron una tendencia creciente de respuesta. Durante el primer mes de tratamiento, el 60 %, el 37 % y el 21 % de los pacientes alcanzaron una reducción media de DMM del 50 %, del 75 % y del 100 %, respectivamente. En el último mes (semanas 49-52), estos porcentajes aumentaron hasta el 84 %, el 70 % y el 48 %, respectivamente (Ashina *et al.*, 2023).

En relación con el posicionamiento de atogepant, no se han realizado comparaciones directas entre el nuevo fármaco y otros tratamientos disponibles en profilaxis de la migra-

ña. Sin embargo, se ha realizado una comparación indirecta –de menor robustez intrínseca– en una revisión sistemática y metaanálisis en red mostró que todos los tratamientos profilácticos estudiados (todos ellos dirigidos a CGRP e incluyendo los anticuerpos monoclonales fremanezumab, galcanezumab, erenumab y eptinezumab y los fármacos orales atogepant y rimegepant) redujeron los DM en comparación con placebo (Haghdoost et al, 2023). La mayor reducción media de DMM se observó con fremanezumab y galcanezumab (-2,3 días) y la menor, con rimegepant 75 mg una vez al día en días alternos (-0,8 días); con atogepant 60 mg una vez al día, la reducción fue de -1,35 días en comparación con placebo, por lo que parece que podría ser más eficaz que rimegepant en la profilaxis de la migraña, pero menos eficaz que los anticuerpos monoclonales.

Como su predecesor rimegepant (de comercialización reciente en España), el perfil de seguridad de atogepant parece favorable en el uso tanto a corto como a largo plazo (1 año), con una incidencia de eventos adver-

sos hasta similar a placebo (en torno al 55 %) a los 3 meses de uso, siendo muy poco habituales los eventos graves (1 %). Los eventos adversos más frecuentes con atogepant fueron náuseas (8 %), estreñimiento (7 %), infecciones respiratorias y nasofaringitis (4 % ambas). A diferencia de lo observado con otros miembros de la familia de los “gepantes” en investigación (concretamente, con telcagepant), durante el desarrollo clínico no se han detectado eventos que puedan sugerir una especial preocupación respecto a la hepatotoxicidad de atogepant.

En definitiva, se trata del segundo antagonista oral de los receptores de CGRP, tras rimegepant, con el que comparte mecanismo de acción. Con su uso como preventivo, reduce de manera moderada los días mensuales con migraña en comparación con placebo, pero sin contar con indicación adicional como tratamiento agudo, característica diferencial de rimegepant. Su perfil de seguridad parece benigno, al igual que el de otras moléculas dirigidas al CGRP, pero, pese a la ausencia de compara-

ciones directas que arrojarían mayor certidumbre, no parece más eficaz que los anticuerpos monoclonales empleados en su misma indicación. Su financiación restringida a una cuarta línea y solo en pacientes con al menos 8 días de migraña al mes –misma indicación financiada que los anticuerpos monoclonales– limitará su uso a una reducida proporción de pacientes. Por todo lo anterior, atogepant no parece constituir un avance significativo en la profilaxis de la migraña.

Valoración

Atogepant

▼AQUIPTA® (AbbVie)

Grupo Terapéutico (ATC): N02CD07. ANTAGONISTAS DEL LIGANDO PÉPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA (CGRP).

Indicaciones autorizadas: profilaxis de la migraña en adultos que tengan al menos 4 días de migraña al mes.

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Rimegepant	Vydura	Pfizer	2024

Bibliografía

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica de Aquipta® (atogepant). 2023. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231750001/FT_1231750001.html.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de atogepant (Aquitpa®) en profilaxis de la migraña en adultos que tengan al menos 4 días de migraña al mes. IPT-239/V1/08022024. 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-239-Aquipta-atogepant.pdf>.
- Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, Guo H, Miceli R, Severt L et al.** Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *N Engl J Med.* 2021; 385(8): 695-706. DOI: 10.1056/NEJMoa2035908.
- Ashina M, Tepper SJ, Reuter U, Blumenfeld AM, Hutchinson S, Xia J et al.** Once-daily oral atogepant for the long-term preventive treatment of migraine: Findings from a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. *Headache.* 2023; 63(1): 79-88. DOI: 10.1111/head.14439. Errata en: *Headache.* 2024; 64(3): 329. DOI: 10.1111/head.14691.
- Caballero Portero P.** Eptinezumab (Vyberti®) en profilaxis de la migraña. *Panorama Actual Med.* 2023; 47(466): 913-20.
- Caballero Portero P, Fernández Moriano C.** Lasmiditán (Raybow®) y rimegepant (Vydura®) en migraña. *Panorama Actual Med.* 2024; 48(471): 194-204.
- Díaz García Ó, Dévora Figueroa C, Díez González LM, Fernández del Pozo de Salamanca MB.** Farmacología del sistema nervioso. En: *Trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019. p. 1-120.

European Medicines Agency (EMA). Aquipta®. European Public Assessment Report (EPAR). 2023. EMA/CHMP/326142/2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aquipta-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Haghdoost F, Puledda F, Garcia-Azorin D, Huessler EM, Messina R, Pozo-Rosich P. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia.* 2023; 43(4):3331024231159366. DOI: 10.1177/03331024231159366. Errata en: *Cephalalgia.* 2024; 44(6):3331024241255216. DOI: 10.1177/03331024241255216.

Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, Goadsby PJ, Lipton RB, Reuter U et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 402(10404): 775-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01049-8. Errata en: *Lancet.* 2023; 402(10404): 774. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01812-3. Errata en: *Lancet.* 2023; 402(10410): 1328. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02236-5.

Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P, Lanteri-Minet M, Sacco S, Nežádal T et al. Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2024; 23(4): 382-92. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00025-5.