

## Gepanty drugiej generacji w leczeniu migreny – analiza wyników randomizowanych badań kontrolowanych

### Second-generation gepants in the treatment of migraine – a review of the findings of randomised controlled trials

Centrum Medyczne NeuroProtect, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Marcin Kopka, Centrum Medyczne NeuroProtect, ul. Klauzyny 16C, 01-684 Warszawa, e-mail: marcin.kopka@wp.pl

#### ORCID iD

Marcin Kopka  <https://orcid.org/0000-0002-5092-088X>

#### Streszczenie

Leczenie farmakologiczne migreny może być doraźne (abortywne) lub prewencyjne (profilaktyczne), a chorzy z częstymi napadami mogą wymagać obu form terapii. Celami leczenia doraźnego są szybkie i trwałe przerwanie napadu, zapobieżenie nawrotom oraz powrót chorego do funkcjonowania sprzed napadu. Z kolei leczenie prewencyjne ma na celu zmniejszenie częstości i nasilenia napadów, a także skrócenie czasu ich trwania. Peptyd związany z genem kalcytoniny (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) jest neuropeptydem odgrywającym istotną rolę w patofizjologii migreny. Pierwszym antagonistą receptora CGRP badanym u chorych na migrenę był olcegepant. Chociaż w badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność antagonistów CGRP w leczeniu migreny, dalsze prace nad nimi zostały wstrzymane z uwagi na obawy dotyczące toksycznego wpływu na wątrobę. W ostatnich kilku latach opracowano nową generację gepantów. Skuteczność rimegepantu i ubrogepantu w leczeniu doraźnym oraz atogepantu i rimegepantu w profilaktyce migreny potwierdzono w randomizowanych badaniach trzeciej fazy kontrolowanych placebo. Najczęstszymi objawami ubocznymi związanymi z leczeniem były nudności i zaparcia. Nie odnotowano dotąd objawów ubocznych ze strony układu sercowo-naczyniowego ani wątroby. Antagoniści receptora CGRP nie obkurczają naczyń. Gepanty mogą być podawane pacjentom ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, u których przeciwwskazane są tryptany. Wyniki badań skuteczności i bezpieczeństwa stosowania antagonistów CGRP są obiecujące – istnieje nadzieja, że poszerzą one możliwości efektywnego doraźnego i prewencyjnego leczenia migreny.

**Słowa kluczowe:** migrena, CGRP, leczenie

#### Abstract

Pharmacological treatment of migraine may be either acute (abortive) or preventive (prophylactic), though patients with frequent migraine attacks may require both. The aim of acute treatment is to treat attacks quickly and consistently, prevent recurrences, and restore patients to normal functioning. The goal of preventive migraine therapy is to reduce the frequency, duration, and severity of attacks. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a neuropeptide which plays a critical role in migraine pathophysiology. The first CGRP antagonist studied in patients with migraine was olcegepant. Despite the fact that the efficacy of CGRP antagonists in the treatment of migraine has been demonstrated in clinical trials, further research on CGRP antagonists has been suspended due to safety concerns related to their toxic effects on the liver. In recent years, new-generation gepants have been developed. The efficacy of rimegepant and ubrogepant as acute migraine medications, as well as atogepant and rimegepant as migraine preventives, has been confirmed in randomised placebo-controlled phase three studies. The most commonly reported treatment-related emergent adverse events of gepants include nausea and constipation. No cardiovascular or hepatic adverse events have emerged so far. CGRP antagonists do not exhibit vasoconstrictive properties. Gepants may be used in patients with cardiovascular diseases when triptans are contraindicated. The results of studies investigating the efficacy and tolerability of CGRP antagonists are promising and it is hoped that in the future they will broaden the range of abortive and prophylactic options for the management of migraine.

**Keywords:** migraine, CGRP, treatment

## WSTĘP

**M**igrena definiowana jest jako nawracający ból głowy, który przejawia się napadami bólu o pulsującym charakterze trwającymi od 4 do 72 godzin, z towarzyszącymi nudnościami i/lub nadwrażliwością na hałas i/lub światło, nasilającymi się podczas zwykłej aktywności fizycznej [Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018].

Leczenie migreny może być doraźne (abortywne) albo prewencyjne (profilaktyczne). Celami leczenia abortywnego są szybkie i trwałe przerwanie napadu, zapobieżenie nawrotom oraz powrót chorego do funkcjonowania sprzed napadu. Z kolei leczenie prewencyjne ma na celu zmniejszenie częstości i nasilenia napadów, a także skrócenie czasu ich trwania. Chorzy z częstymi napadami mogą wymagać obu form terapii. Chociaż wprowadzenie selektywnych agonistów receptora serotoninowego 5-HT (tryptanów) rozszerzyło możliwości leczenia objawowego migreny, szacuje się, że odsetek chorych, u których nie można ich stosować, zwiększa się z 11% przed 40. rokiem życia do 34% po 60. roku życia (Lipton *et al.*, 2013). Z terapią tryptanami, opioidami czy niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi wiążą się zła tolerancja, niedostateczna skuteczność i ryzyko wystąpienia polekowego bólu głowy (*medication overuse headache*, MOH) (Goadsby i Holland, 2018).

Większość leków podawanych doustnie w prewencji napadów ma wskazania do stosowania w innych schorzeniach i nie była opracowywana z myślą o leczeniu migreny (American Headache Society, 2019). Konieczne jest zatem poszukiwanie skuteczniejszych i lepiej tolerowanych metod terapii o odmiennych mechanizmach działania, niepowodujących skurczu naczyń.

Coraz więcej danych potwierdza istotną rolę peptydu związanego z genem kalcytoniny (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) w patofizjologii migreny (Kopka, 2022).

## ANTAGONIŚCI RECEPTORA CGRP, CZYLI GEPANTY

Pierwszymi lekami skierowanymi przeciwko receptorowi CGRP byli jego antagoniści – gepanty. W odróżnieniu

od tryptanów nie obkurczają one tętnic wieńcowych (Chan *et al.*, 2010). Pierwszym antagonistą receptora CGRP badanym u chorych na migrenę był olcegepant (BIBN4096BS), a pierwszym antagonistą w postaci doustnej – telcagepant (MK-0974) (Doods *et al.*, 2000; Ho *et al.*, 2008a). Odsetek chorych, u których po przyjęciu telcagepantu zmniejszyło się nasilenie dolegliwości, był wyższy niż w przypadku placebo i porównywalny z obserwowanym w przypadku ryzatryptanu czy zolmitryptanu (Ho *et al.*, 2008a, 2008b). Badania nad gepantami, mimo zachęcających wyników, przerwano z uwagi na istotnie podwyższone wartości transaminaz i obawy dotyczące możliwego toksycznego działania leków na wątrobę (Ho *et al.*, 2014). Po kilku latach opracowano drugą generację gepantów, do których zaliczamy atogepant, rimegepant i ubrogepant. Celem niniejszego artykułu jest omówienie bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania nowszych gepantów – zarówno w leczeniu napadów, jak i w profilaktyce migreny – na podstawie wyników randomizowanych badań kontrolowanych.

## SKUTECZNOŚĆ GEPANTÓW W LECZENIU NAPADÓW MIGRENY

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rimegepantu i ubrogepantu w leczeniu napadów migreny oceniano w randomizowanych, wielośrodkowych, podwójnie zaślepionych badaniach trzeciej fazy (Croop *et al.*, 2019; Dodick *et al.*, 2019; Lipton *et al.*, 2018, 2019a, 2019b). Włączano do nich dorosłych pacjentów z migreną rozpoznaną co najmniej rok wcześniej, zgodnie z trzecią edycją International Classification of Headache Disorders [Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018], z początkiem choroby przed 50. rokiem życia, doświadczających miesięcznie 2–8 napadów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Według rekomendacji IHS głównym punktem końcowym w ocenie skuteczności leków stosowanych w napadach migreny jest ustąpienie bólu po 2 godzinach (Tfelt-Hansen *et al.*, 2012). Rimegepant w dawce 75 mg jako lek doraźny oceniano w trzech badaniach trzeciej fazy (Croop *et al.*, 2019; Lipton *et al.*, 2018, 2019a). Po 2 godzinach odsetki chorych, u których uzyskano ustąpienie bólu, wynosiły od 19,2% do 21%,

Badanie	Gepant	Ustąpienie bólu po 2 godz. [% chorych (dawka) vs placebo]	Ustąpienie objawów towarzyszących po 2 godz. [% chorych (dawka) vs placebo]
ACHIEVE I (Dodick <i>et al.</i> , 2019)	Ubrogepant	19,2% (50 mg) vs 21,2% (100 mg) vs 11,8% $p = 0,002$ dla 50 mg i $p < 0,001$ dla 100 mg	38,6% (50 mg) vs 37,7% (100 mg) vs 27,8% $p = 0,002$ dla 50 mg i $p = 0,002$ dla 100 mg
ACHIEVE II (Lipton <i>et al.</i> , 2019b)	Ubrogepant	20,7% (25 mg) vs 21,8% (50 mg) vs 14,3% $p = 0,03$ dla 25 mg i $p = 0,01$ dla 50 mg	34,1% (25 mg) vs 38,9% (50 mg) vs 27,4% $p = 0,07$ dla 25 mg i $p = 0,01$ dla 50 mg
STUDY 301 (Lipton <i>et al.</i> , 2018)	Rimegepant	19,2% (75 mg) vs 14,2% $p = 0,03$	36,6% (75 mg) vs 25,2% $p = 0,002$
STUDY 302 (Lipton <i>et al.</i> , 2019a)	Rimegepant	19,6% (75 mg) vs 12% $p < 0,001$	37,6% (75 mg) vs 25,2% $p < 0,001$
STUDY 303 (Croop <i>et al.</i> , 2019)	Rimegepant	21% (75 mg) vs 11% $p < 0,0001$	35% (75 mg) vs 27% $p < 0,0009$

Tab. 1. Skuteczność gepantów drugiej generacji w leczeniu napadów migreny w randomizowanych badaniach klinicznych trzeciej fazy

a odsetki pacjentów, u których ustąpiły objawy towarzyszące – od 35% do 37,6%. W każdym z badań rimegepant okazał się istotnie skuteczniejszy od placebo. Potwierdzono to również w metaanalizie ww. prac (Gao *et al.*, 2020).

Ubrogepantowi stosowanemu w leczeniu napadów migreny poświęcono dwa badania trzeciej fazy (Dodick *et al.*, 2019; Lipton *et al.*, 2019b). W jednym z nich lek podawany w dawkach 50 mg lub 100 mg był skuteczniejszy od placebo w eliminowaniu zarówno bólu, jak i objawów towarzyszących po 2 godzinach od zastosowania. Ból głowy ustąpił u 20% chorych leczonych ubrogepantem i 12% przyjmujących placebo, a objawy towarzyszące migrenie – u 38% osób w grupie ubrogepantu i 28% w grupie placebo (Dodick *et al.*, 2019). W drugim badaniu ubrogepant podawano w dawkach 25 mg lub 50 mg. Ustąpienie bólu stwierdzono u 20,7% (25 mg) i 21,8% (50 mg) pacjentów leczonych ubrogepantem, z kolei ustąpienie objawów towarzyszących – u 34,1% (25 mg) i 38,9% (50 mg). Ubrogepant w dawce 50 mg okazał się istotnie skuteczniejszy od placebo w odniesieniu do bólu i objawów towarzyszących, natomiast w dawce 25 mg – tylko w odniesieniu do bólu (Lipton *et al.*, 2019b).

Dane dotyczące skuteczności gepantów w leczeniu napadów migreny podsumowano w tab. 1.

### SKUTECZNOŚĆ GEPANTÓW W PROFILAKTYCE MIGRENY EPIZODYCZNEJ

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atogepantu i rimegepantu w prewencji napadów u pacjentów z migreną epizodyczną również oceniano w randomizowanych, wielośrodkowych, podwójnie zaślepionych badaniach trzeciej fazy (Ailani *et al.*, 2021; Croop *et al.*, 2021). Włączano do nich dorosłych chorych z potwierdzonym co najmniej od roku rozpoznaniem migreny – zgodnym z International Classification of Headache Disorders [Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018] i ustalonym przed 50. rokiem życia. Uczestnicy badań doświadczali co najmniej 4 napadów migreny w miesiącu przez ostatnie 3 miesiące. Wykluczano chorych, u których – według danych z wywiadu – nie uzyskano poprawy po co najmniej dwóch próbach leczenia profilaktycznego. Głównym punktem końcowym była zmiana liczby dni z migreną w miesiącu w ciągu 12 tygodni terapii (Ailani *et al.*, 2021; Croop *et al.*, 2021).

Do pierwszego badania włączono 741 osób, które randomizowano do grupy leczonej rimegepantem ( $n = 370$ ) lub

przyjmującej placebo ( $n = 371$ ). Średnia wieku badanych wynosiła 41,2 roku. Większość stanowiły kobiety (83%) i osoby rasy białej (82%). Uczestnicy mogli stosować w profilaktyce migreny jeden inny lek (poza antagonistą CGRP) w stałej dawce 3 miesiące przed włączeniem i podczas badania. Średnia miesięczna liczba dni z migreną zmniejszyła się w grupie leczonej o 4,3, a w kontrolnej – o 3,5. Ponadto odsetek chorych, u których uzyskano co najmniej 50-procentową redukcję liczby dni z migreną, był w grupie rimegepantu wyższy niż w grupie placebo (49% vs 41%). Między grupami nie odnotowano istotnych różnic w zakresie stosowanych doraźnie leków przeciwbólowych (Croop *et al.*, 2021).

Do drugiego badania włączono 910 chorych, których randomizowano do grupy placebo ( $n = 223$ ) lub grup atogepantu w dawkach 10 mg ( $n = 222$ ), 30 mg ( $n = 230$ ) i 60 mg ( $n = 235$ ). Średnia wieku badanych wynosiła 41,6 roku. Większość stanowiły kobiety (88,8%) i osoby rasy białej (83,4%). Średnia liczba dni z migreną w miesiącu na początku badania wynosiła od 7,5 do 7,9. W ciągu 12 tygodni zmniejszyła się w grupach leczonych atogepantem w dawkach 10 mg, 30 mg i 60 mg odpowiednio o 3,7, 3,9 i 4,2 dnia, natomiast w grupie placebo – o 2,5 dnia. Ponadto odsetek chorych, u których liczba dni z migreną spadła o co najmniej 50%, był w grupach atogepantu istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej (55,6–60,8% vs 29%) (Ailani *et al.*, 2021).

Atogepant i rimegepant okazały się skuteczne w porównaniu z placebo pod względem odsetka chorych odpowiadających na leczenie oraz redukcji średniej liczby dni z migreną, co podsumowano w tab. 2.

### PROFIL BEZPIECZEŃSTWA GEPANTÓW U CHORYCH Z MIGRENĄ

W przywołanych badaniach leczenie gepantami było dobrze tolerowane, a profil działań niepożądanych – podobny jak w grupach placebo (Ailani *et al.*, 2021; Croop *et al.*, 2019, 2021; Dodick *et al.*, 2019; Lipton *et al.*, 2018, 2019a, 2019b). Najczęściej raportowanymi objawami ubocznymi okazały się nudności i zawroty głowy. Większość objawów ubocznych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Odsetki chorych rezygnujących z udziału w badaniach były niskie. Podwyższone enzymy wątrobowe odnotowano u podobnego odsetka pacjentów w grupach rimegepantu i placebo (2,4% vs 2,2%) (Lipton *et al.*, 2019a). Nie obserwowano objawów hepatotoksyczności, występujących podczas

Badanie	Gepant	Średnia redukcja liczby dni z migreną w miesiącu	Odsetek chorych, u których średnia liczba dni z migreną zmniejszyła się o min. 50%
ADVANCE (Ailani <i>et al.</i> , 2021)	Atogepant	–3,7 dnia (10 mg), –3,9 dnia (30 mg), –4,2 dnia (60 mg), –2,5 dnia (placebo) $p < 0,001$ dla 10 mg, 30 mg i 60 mg	55,6% (10 mg), 58,7% (30 mg), 60,8% (60 mg), 29% (placebo) $p < 0,001$ dla 10 mg, 30 mg i 60 mg
Croop <i>et al.</i> , 2021	Rimegepant	–4,3 dnia (75 mg), –3,5 dnia (placebo) $p = 0,0099$	49% (75 mg), 41% (placebo) $p = 0,044$

182 Tab. 2. Skuteczność gepantów drugiej generacji w profilaktyce migreny epizodycznej w randomizowanych badaniach klinicznych trzeciej fazy

stosowania gepantów poprzedniej generacji (Croop *et al.*, 2021). Nie zostały również spełnione kryteria uszkodzenia wątroby związanego z lekiem (Temple, 2006). Długotrwałe bezpieczeństwo atogepantu i ubrogepantu potwierdzono w przedłużonych, otwartych fazach badań rejestracyjnych (Ailani *et al.*, 2020; Ashina *et al.*, 2023). Nie odnotowano objawów ubocznych nieraportowanych wcześniej (Klein *et al.*, 2022). Ubrogepant i rimegepant metabolizowane są głównie przez enzymy cytochromu CYP3A4 i nie powinny być stosowane z jego silnymi inhibitorami (Kopka, 2018; Sangalli i Brazzoli, 2023).

## PODSUMOWANIE

Skuteczność i bezpieczeństwo gepantów zarówno w leczeniu napadów, jak i w profilaktyce migreny potwierdzono w randomizowanych, wielośrodkowych, podwójnie zaślepionych badaniach trzeciej fazy (Ailani *et al.*, 2021; Croop *et al.*, 2019, 2021; Dodick *et al.*, 2019; Lipton *et al.*, 2018, 2019a, 2019b).

Zgodnie z przedstawionymi ostatnio wynikami badania pierwszej fazy nie wykazano istotnych interakcji farmakologicznych między ubrogepantem podawanym doraźnie w leczeniu napadów a atogepantem stosowanym w profilaktyce migreny (Blumenfeld *et al.*, 2023).

Dotychczas nie publikowano wyników badań *head-to-head* porównujących skuteczność gepantów drugiej generacji i tryptanów. Chociaż w jednym z badań poza rimegepantem stosowano sumatryptan (w dawce 100 mg), nie zostało one zaprojektowane z mocą statystyczną pozwalającą na porównanie skuteczności (Lipton *et al.*, 2018b). Tfelt-Hansen i Loder (2019) porównali pośrednio skuteczność tryptanów oraz innych form leczenia abortywnego migreny. Analizowali zysk terapeutyczny (*therapeutic gain*), czyli różnicę między odsetkiem chorych uzyskujących ustąpienie bólu w ciągu 2 godzin po zastosowaniu aktywnej terapii i placebo. W przypadku tryptanów był on wyższy niż w przypadku rimegepantu (16–32% vs 5–8%) i porównywalny z obserwowanym po niesterydowych lekach przeciwzapalnych (13–14%) (Tfelt-Hansen i Loder, 2019). Zgodnie z wynikami pośredniej metaanalizy 64 podwójnie zaślepionych randomizowanych badań kontrolowanych większość tryptanów dawała chorym znacznie większe szanse na uwolnienie się od bólu niż lasmiditan, rimegepant i ubrogepant (różnice między gepantami a lasmiditanem nie były istotne statystycznie). Z kolei ryzyko wystąpienia objawów ubocznych okazało się większe po lasmiditanie i tryptanach niż po rimegepancie czy ubrogepancie (Yang *et al.*, 2021). Porównanie skuteczności tryptanów i gepantów jest celem toczących się obecnie badań.

Ze względu na brak działania naczynioskurczowego gepanty mogą być alternatywą terapeutyczną u chorych z przeciwwskazaniami do przyjmowania tryptanów. Biorąc pod uwagę inne mechanizmy działania, mogą też okazać się skuteczne u pacjentów nieuzyskujących odpowiedzi po tryptanach. Ponadto częstsze doraźne stosowanie leków

przeciwbólowych (również tryptanów) zwiększa ryzyko polekowego bólu głowy (Goadsby i Holland, 2018). Odpowiedź na pytanie, czy może on wystąpić także po gepantach, jest przedmiotem dyskusji (van Hoogstraten i Maassen-VanDenBrink, 2019). Regularne podawanie ubrogepantu w przedklinicznym modelu migreny u szczurów nie powodowało skórnej allodynii ani zmian neuroplastycznych w zakończeniach nerwu trójdzielnego (Navratilova *et al.*, 2020). Wyciągnięcie ostatecznych wniosków na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe z uwagi na stosunkowo krótki czas trwania badań klinicznych oraz brak oceny ryzyka MOH (Lo Castro *et al.*, 2021). Konieczne są dalsze badania – również w celu ustalenia, czy w razie braku skuteczności jednego gepantu warto zastosować inny. Ponadto nie wiadomo, czy połączenie gepantu z tryptanem przyniosłoby dodatkowe korzyści.

Gepanty są jedyną klasą leków wykorzystywaną zarówno w abortywnym leczeniu migreny, jak i w profilaktyce migreny epizodycznej.

## Konflikt interesów

*Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

## Piśmiennictwo

- Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ et al.; ADVANCE Study Group: Atogepant for the preventive treatment of migraine. *N Engl J Med* 2021; 385: 695–706.
- Ailani J, Lipton RB, Hutchinson S et al.: Long-term safety evaluation of ubrogepant for the acute treatment of migraine: phase 3, randomized, 52-week extension trial. *Headache* 2020; 60: 141–152.
- American Headache Society: The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2019; 59: 1–18.
- Ashina M, Tepper SJ, Reuter U 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: 79–88.
- Blumenfeld AM, Boipally R, De Abreu Ferreira R et al.: Phase Ib, open-label, fixed-sequence, drug-drug interaction, safety, and tolerability study between atogepant and ubrogepant in participants with a history of migraine. *Headache* 2023; 63: 322–332.
- Chan KY, Edvinsson L, Eftekhari S et al.: Characterization of the calcitonin gene-related peptide receptor antagonist telcagepant (MK-0974) in human isolated coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 334: 746–752.
- Croop R, Goadsby PJ, Stock DA 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; 394: 737–745.
- Croop R, Lipton RB, Kudrow D et al.: Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 51–60.
- Dodick DW, Lipton RB, Ailani J et al.: Ubrogepant for the treatment of migraine. *N Engl J Med* 2019; 381: 2230–2241.
- Doods H, Hallermayer G, Wu D et al.: Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 420–423.

- Gao B, Yang Y, Wang Z et al.: Efficacy and safety of rimegepant for the acute treatment of migraine: evidence from randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2020; 10: 1577.
- Goadsby PJ, Holland PR: Migraine therapy: current approaches and new horizons. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 271–273.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
- Ho TW, Connor KM, Zhang Y et al.: Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 2014; 83: 958–966.
- Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW et al.: Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008a; 372: 2115–2123.
- Ho TW, Mannix LK, Fan X et al.; MK-0974 Protocol 004 study group: Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008b; 70: 1304–1312.
- van Hoogstraten WS, MaassenVanDenBrink A: The need for new acutely acting antimigraine drugs: moving safely outside acute medication overuse. *J Headache Pain* 2019; 20: 54.
- Klein B, Miceli R, Severt L et al.: Evaluation of the long-term safety and tolerability of oral atogepant 60 mg once daily for preventive treatment of migraine: a phase 3, 40-week, multicenter extension to the advance trial (P3-2.001). *Neurology* 2022; 98 (18 Supplement): 1753.
- Kopka M: Antagoniści CGRP w leczeniu napadów migreny. *Aktualn Neurol* 2018; 18: 99–102.
- Kopka M: Rola CGRP w patofizjologii migreny. *Neurol Prakt* 2022; 4: 7–10.
- Lipton RB, Buse DC, Fanning KM et al.: Cardiovascular contraindications to triptans in the migraine population: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Cephalalgia* 2013; 33 (8 Suppl): 17–18.
- Lipton R, Coric V, Stock E et al.: Rimegepant 75 mg, an oral calcitonin gene-related peptide antagonist, for the acute treatment of migraine: two phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Cephalalgia* 2018; 38: 140–141.
- Lipton RB, Croop R, Stock EG et al.: Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med* 2019a; 381: 142–149.
- Lipton RB, Dodick DW, Ailani J et al.: Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the ACHIEVE II randomized clinical trial. *JAMA* 2019b; 322: 1887–1898.
- Lo Castro F, Guerzoni S, Pellesi L: Safety and risk of medication overuse headache in lasmiditan and second-generation gepants: a rapid review. *Drug Healthc Patient Saf* 2021; 13: 233–240.
- Navratilova E, Behravesh S, Oyarzo J et al.: Ubrogapant does not induce latent sensitization in a preclinical model of medication overuse headache. *Cephalalgia* 2020; 40: 892–902.
- Sangalli L, Brazzoli S: Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeted treatments – new therapeutic technologies for migraine. *Future Pharmacol* 2023; 3: 117–131.
- Temple R: Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 241–243.
- Tfelt-Hansen P, Loder E: The Emperor's new gepants: are the effects of the new oral CGRP antagonists clinically meaningful? *Headache* 2019; 59: 113–117.
- Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N et al.; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee: Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia* 2012; 32: 6–38.
- Yang CP, Liang CS, Chang CM et al.: Comparison of new pharmacologic agents with triptans for treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2128544.