

# Rimegepant v akutní léčbě migrény

*Migréna představuje častou a do jisté míry podceňovanou diagnózu, přestože výrazně snižuje kvalitu života postižených. Podle recentních dat přesahuje prevalence migrény 10 % populace. V posledním desetiletí se rozšířily terapeutické možnosti, a to i v prevenci migrenózních atak. Přínosem je i vstup gepantů na trh: zcela recentně byla schválena úhrada pro rimegepant pro akutní léčbu migrény.*

Migréna má velmi dlouhou historii léčby. Pravděpodobně nejstarší záznam obsahuje sumerská destička z doby mezi čtyřmi a třemi tisíci lety před našim letopočtem. Migrénu se údajně snažili léčit staří Egypťané (1200 př. n. l.). Detailně popsal migrénu se zrakovou auroou Hippokrates (kolem roku 400 př. n. l.). Termín migréna patrně pochází ze slova hemikranie, jehož autorství je přisuzováno Galénovi (kolem roku 200)<sup>1</sup>.

Éra moderního chápání patofyziologie a léčby migrény počíná s objevem calcitonin related peptide (CGRP) v osmdesátých letech 20. století<sup>2</sup>, ale než tento poznatek přinesl klinické výsledky, uplynulo více než 30 let. V 90. letech minulého století vstoupily do praxe agonisté **serotoninových receptorů 5-HT1B a 5-HT1D** – triptany, které se v akutní léčbě migrény doposud užívají. První studie s malými molekulami inhibujícími CGRP – gepanty – se datují kolem roku 2000, ale pro hepatotoxicitu byly ukončeny. Od roku 2018 se začínají používat monoklonální protilátky jako preventivní léčba, která je zaměřena buď proti receptoru pro CGRP, nebo proti ligandu CGRP. V prevenci migrény se po léta používají s ne zcela přesvědčivým efektem antikonvulziva, betablokátory, blokátory kalciových kanálů, antidepressiva a další – podrobně je léčba rozebrána na stránkách Czech Headache Society<sup>3</sup>.

## Malé molekuly inhibující CGRP – gepanty

Perorální inhibitory signalizace calcitonin gene related peptide (CGRP) prokázaly účinnost při akutní i preventivní léčbě migrény. Avšak první generace gepantů (kolem roku 2000), olcegepant a telcagepant, se do praxe nedostala pro hepatotoxicitu a nedostatečnou biologickou dostupnost po perorálním podání. Studie s nimi byly ukončeny v roce 2010<sup>4,5</sup>.

Současné gepanty druhé a třetí generace (atogepant, rimegepant) představují bezpečnou možnost léčby migrény. Stejně jako monoklonální protilátky jsou gepanty dostupné ve specializovaných centrech pro léčbu bolesti hlavy, kam lze pacienta se středně těžkou a těžkou migrénou doporučit (po vyplnění dotazníku MIDAS), rimegepant může být předepsán i mimo centra bolesti hlavy. Přesné informace poskytují stránky Czech Headache Society<sup>3</sup>.

## Rimegepant v klinických studiích a metaanalýzách

Na český trh vstupuje přípravek Vydura obsahující účinnou látku rimegepant (viz pozitivní vyjádření Státního ústavu pro kontrolu léčiv). Rimegepant patří do druhé generace gepantů, v EU byl schválen pro akutní léčbu migrény u dospělých i pro preventivní terapii epizodické migrény u dospělých pacientů s minimálně čtyřmi migrenózními atakami za měsíc<sup>6</sup>. Rimegepant je účinný i u pacientů, u nichž léčba triptany selhala<sup>7</sup>. Další výhodou rimegepantu je, že nezpůsobuje vazokonstrikci mozkových tepen, lze jej tedy užít i u pacientů s kardiovaskulárním rizikem (viz komentář).

## The New England Journal of Medicine

První zmínky o rimegepantu lze nalézt v odborné literatuře od roku 2019. Konkrétně The New England Journal of Medicine<sup>8</sup> uveřejnil výsledky multicentrické randomizované, dvojitě zaslepené studie fáze II, do níž bylo zařazeno 1 186 dospělých pacientů s alespoň roční anamnézou migrény a dvěma až osmi záchvaty migrény střední nebo těžké intenzity za měsíc. Celkový průměrný věk pacientů hodnocených z hlediska účinnosti byl 40,6 roku a 88,7 % tvořily ženy.



Jedna skupina (n = 594) užívala rimegepant perorálně v dávce 75 mg a druhá (n = 592) placebo v léčbě jediného záchvatu migrény. Primárními cílovými body byla úplná úleva od bolesti a od nejvíce obtěžujícího symptomu (jiného než bolest) identifikovaného pacientem, přičemž se hodnotil výsledek za dvě hodiny po podání rimegepantu nebo placebo.

V modifikované analýze intent-to-treat bylo 19,6 % pacientů, kteří byli bez bolesti za dvě hodiny po podání rimegepantu, a 12,0 % ve skupině s placebem (absolutní rozdíl 7,6 procentního bodu; 95% CI: 3,3–11,9;  $p < 0,001$ ). Bez svých nejběžnějších příznaků za dvě hodiny po podání rimegepantu bylo 37,6 % pacientů a 25,2 % ve skupině s placebem (absolutní rozdíl 12,4 procentního bodu; 95% CI: 6,9–17,9;  $p < 0,001$ ). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nevolnost a infekce močových cest. Léčba záchvatu migrény perorálním antagonistou CGRP – rimegepantem vedla ke srovnání s placebem k vyššímu procentu pacientů, kteří byli bez bolesti a bez nejběžnějších symptomů.

## Metaanalýza čtyř studií

Citované práci předcházela jediná studie, jejíž výsledky jsou dostupné pouze na stránkách Clinical Drug Experience Knowledgebase (Purdue University)<sup>10</sup>. Tuto studii zahrnul

do své metaanalýzy s třemi dalšími<sup>8,11,12</sup> Wang Qinghui s kolegy<sup>13</sup>.

Metaanalýza si kladla za cíl vyhodnotit klinickou účinnost a bezpečnost rimegepantu pro léčbu migrény u dospělých pacientů. Do analýzy byly zahrnuty pouze randomizované kontrolované studie (RCT) s hodnocením klinické odpovědi po léčbě ve smyslu úlevy od bolesti. Sekundárním cílem bylo riziko nežádoucích účinků. Souhrnná analýza vybraných čtyř klinických studií s celkem 4 230 pacienty s epizodickou migrénou potvrdila výsledky předchozích pozorování.

Metaanalýza zjistila, že rimegepant byl superiorní vůči placebo, pokud jde o zbavení bolesti za dvě hodiny po podání (OR = 1,84; 95% CI: 1,55–2,18) a zmírnění bolesti za dvě hodiny po podání (OR = 1,80; 95% CI: 1,59–2,04). Kromě toho měl rimegepant lepší účinky na zbavení bolesti než placebo za 2–24 hodin po aplikaci (OR = 2,44; 95% CI: 1,98–3,02) a zmírnění bolesti za 2–24 hodin (OR = 2,1; 95% CI: 1,85–2,40), a to i v době 2–48 hodin po podání rimegepantu bylo více pacientů bez bolesti (OR = 2,27; 95% CI: 1,82–2,84) a zmírnění bolesti udávalo v době 2–48 hodin více pacientů po podání rimegepantu (OR = 1,92; 95% CI: 1,66–2,23). Výskyt nežádoucích účinků byl u rimegepantu a placebo srovnatelný.

## Analýza klinických studií fáze III

Přehled informací o rimegepantu byl též publikován v časopise CNS Drugs<sup>14</sup>. V klíčových studiích fáze III byl rimegepant účinnější než placebo v úlevě od bolesti a nejběžnějších příznaků, když byl užíván podle potřeby k akutní léčbě migrény. Příznivé účinky rimegepantu na snížení frekvence migrény a zlepšení kvality života byly zachovány po delší dobu (až 52 týdnů). Rimegepant byl obecně dobře tolerován, v klinických studiích nebyly žádné známky hepatotoxicity nebo kardiovaskulární toxicity.

Výsledky souhrnných *post hoc* analýz studií fáze III s rimegepantem<sup>15,16</sup> byly v souladu s výsledky z jednotlivých studií<sup>17,18</sup>. Rimegepant vykazoval v akutní léčbě migrény vyšší účinnost než placebo, o čemž svědčí časná ( $\leq 2$  hodiny) a trvalá (2–48 hodin) úleva od bolesti a návrat k normální funkci<sup>19</sup>, úleva od nevolnosti za dvě hodiny po aplikaci<sup>16</sup> a redukce použití záchranné medikace 2–24 hodin po podání rimegepantu<sup>20</sup>. Rimegepant byl také významně účinnější než placebo bez ohledu na frekvenci záchvatů migrény ( $\leq 4$  nebo  $> 4$  záchvaty za měsíc)<sup>17</sup>, anamnézu selhání léčby triptany (selhal 1 nebo  $\geq 2$  triptany)<sup>15</sup> a bez ohledu na to, zda pacienti užívali či neužívali souběžně preventivní léky<sup>18</sup>.

Poznámka: V České republice má rimegepant stanovenou úhradu jen pro akutní léčbu migrény.

MUDr. Marta Šimůnková

## Literatura

- Mastík J. Migréna – nová mezinárodní klasifikace a moderní léčebné postupy. *Neurol pro Praxi* 2004;2:79–83.
- Amara SC. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNA encoding different polypeptide products. *Nature* 1982;298:240–244.
- <http://czech-headache.cz/lecba-migrény-2/MIDAS> – Anamnestický dotazník pro odesílání pacientů do center bolesti hlavy.
- Doods H. Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *Br J Pharmacol* 2000;129:420–423.
- Woodhead JL, et al. Comparing the Liver Safety Profiles of 4 Next-Generation CGRP Receptor Antagonists to the Hepatotoxic CGRP Inhibitor Telcagepant Using Quantitative Systems Toxicology Modeling. *Toxicological Sciences* 2022;188:108–116, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac051>.

6. Vydura. Souhrn údajů o přípravku. EU/1/22/1645/001
7. Lipton RB, et al. Rimegepant for the acute treatment“ subgroup analyses from 3 phase 3 clinical trials by number of triptans previously tried and failed. *Headache* 2021;61(suppl 1):144–145.
8. Lipton RB, et al. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. *N Engl J Med* 2019;381:142–149.
9. Jensen C, et al. Acute treatment with oral rimegepant 75 mg reduces migraine-related disability in adults with and without a history of triptan treatment failure: results from a oneyear, open-label safety study [abstract no. P2-2.002 plus poster 873]. *Neurology* 2022;98(18 Suppl.).
10. <https://cdek.pharmacy.purdue.edu/trial/NCT03235479/>
11. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, et al. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia* 2014;34:114–25. doi: 10.1177/0333102413500727
12. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomized, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:737–45. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31606-X
13. Wang Q, et al. Clinical efficacy and safety of rimegepant of migraine: a meta-analysis of randomized trials. *Front Neurol* 2023;14:1205778
14. Blair HA. Rimegepant: A Review in the Acute Treatment and Preventive Treatment of Migraine. *CNS Drugs* 2023;37:255–265.
15. Jensen C, et al. Rimegepant for the acute treatment of migraine in patients with a history of triptan treatment failure: pooled results from 3 phase 3 clinical trials [abstract no. 4914]. *Neurology* 2021;96(15 Suppl.).
16. McAllister P, et al. Rimegepant 75 mg demonstrates superiority to placebo on nausea freedom: results from a post hoc pooled analysis of 3 phase 3 trials in the acute treatment of migraine [abstract no. 2402]. *Neurology* 2020;94(15 Suppl.).
17. Levin M, et al. Rimegepant 75 mg is effective for the acute treatment of migraine regardless of attack frequency: results from 3 phase 3 trials [abstract no. 1212]. *Neurology* 2020;94(15 Suppl.).
18. Pavlovic J, et al. Rimegepant is effective for the acute treatment of migraine in subjects taking concurrent preventive medication: results from 3 phase 3 trials [abstract no. 2091]. *Neurology* 2020;94(15 Suppl.).
19. Pavlovic J, Dodick D, Friedman D, et al. Rimegepant 75 mg provides early and sustained relief of migraine with a single dose: results from 3 phase 3 clinical trials [abstract no. 2366]. *Neurology* 2020;94(15 Suppl.).
20. Smith T, McAllister P, Berman G, et al. Low rates of rescue Medication usage in subjects treated with a single dose of rimegepant 75 mg for the acute treatment of migraine: results from 3 phase 3 clinical trials [abstract no. 2342 plus poster]. *Neurology* 2021;96(15 Suppl.).

## Státní ústav pro kontrolu léčiv: vyjádření k přípravku Vydura (účinná látka rimegepant)

*Přípravek Vydura (obsahující léčivou látku rimegepant) je určen pro dospělé pacienty v akutní léčbě migrény s aurou nebo bez aury, u kterých předchozí léčba alespoň dvěma triptany nebyla dostatečně účinná, byla kontraindikovaná nebo ji pacienti netolerovali.*

### Vyjádření Ústavu k hodnocenímu přípravku v dané indikaci

Léčivý přípravek (dále jen „přípravek“) Vydura představuje přidanou hodnotu u omezené a definované skupiny dospělých pacientů v akutní léčbě migrény s aurou nebo bez aury, u kterých předchozí léčba alespoň dvěma triptany nebyla dostatečně účinná, byla kontraindikovaná nebo ji pacienti netolerovali oproti dostupné terapii nesteroidními antiflogistiky či neopioidními analgetiky. Přípravek má potenciál redukovat klinicky významné symptomy a zlepšit kvalitu života pacientů. Přípravek je významně nákladnější než dostupná hrazená standardní léčba (reprezentující NSAID, neopioidní analgetika apod.). Předložené analýzy prokázaly, že vyšší náklady jsou v akceptovatelné míře vyváženy vyššími přínosy pro pacienty. Proto Ústav přípravek posoudil jako nákladově efektivní léčbu. Zařazení přípravku do systému úhrad představuje podle shromážděných důkazů finanční dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění souladný s veřejným zájmem. Ústav proto vydává pozitivní hodnocení a navrhuje úhradu priznat.

### Podmínky úhrady

Rimegepant je hrazen u dospělých pacientů v akutní léčbě středně těžké a těžké migrény bez aury nebo s aurou (MIDAS skóre 11 bodů a více, tj. středně těžká až těžká migréna), s frekvencí 2 až 8 migrenózních dnů/měsíc (MMD), rezistentních na léčbu triptany (nedostatečná účinnost alespoň 2 různých triptanů a kombinace triptanu s nesteroidním antiflogistikem, vždy ve třech po sobě jdoucích atakách migrény) nebo tam, kde byla léčba triptany kontraindikovaná nebo ji pacienti netolerovali. Léčba rimegepantem je ukončena v případě nedostatečné účinnosti ve třech po sobě jdoucích záchvatech migrény. Definicí účinné léčby ataky migrény je zmírnění bolesti z těžké nebo střední na lehkou nebo žádnou během 2 hodin po podání léku a trvání zlepšení nejméně 24 hodin, s vymizením nebo trváním lehkých nebo bolestivých obtěžujících příznaků a bez významných nežádoucích účinků.

[www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)

**MIDAS** - Anamnestický dotazník pro odesílání pacientů do center bolesti hlavy

# Zátěž migrénou v České republice

*Data o výskytu migrény v České republice nebyla donedávna známa a prevalence se odhadovala podle celosvětových statistik. Jednou z prvních českých publikací, která výskyt migrény v ČR kvantifikuje, je práce Tomáše Nežádala<sup>1</sup>, z níž citujeme:*

Prevalence migrény se v populaci ČR pohybuje kolem 12 % (muži 7 %, ženy 16 %). Závažnou formou je chronická migréna, která má prevalenci 1,5–2,2 %, přičemž její podíl ze všech případů migrény činí 8 %. Její výskyt je závislý na pohlaví i věku. V produktivním věku mezi 20. a 50. rokem dosahuje prevalence u žen dvojnásobku až trojnásobku prevalence u mužů<sup>1,2</sup>. Migréna vede k tzv. disabilitě, což je označení pro neschopnost vykonávat práci nebo se účastnit obvyklých denních aktivit. V oblasti bolestí hlavy je její nejsnazší kvantifikací např. počet ztracených dní (v zaměstnání, v domácnosti nebo pro volnočasové aktivity) za poslední tři měsíce nebo ji lze vyjádřit pomocí škál k měření kvality života. V analýzách Global

Burden Diseases (GBD) provedených Světovou zdravotnickou organizací je používáno měřítko samotné disability vyjádřené pomocí YLDs (počet let s disabilitou). Podle výsledků GBD 2016 byla migréna druhou nejčastější příčinou disability (procento ze všech YLDs) a dokonce první příčinou disability ve věkové skupině do 50 let. Nejvíce zatěžující byly bolesti hlavy (migréna a tenzní typ bolesti hlavy) ve věkové skupině 35–40 let. Celosvětová věkově standardizovaná hodnota YLDs (YLDs/100 000 obyvatel) činila 777,6 (95% CI: 500,4–1 083,6) pro ženy a 422,3 (95% CI: 274,3–586,7) pro muže. Pro ČR byla podle GBD vypočtena hodnota prevalence migrény 1,7 milionu s 81 407 YLDs<sup>3</sup>.

## Literatura

1. Nežádala T. Stanovisko Sekce pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy České neurologické společnosti ČLS JEP k personálnímu a technickému vybavení Center pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy a ke způsobu organizace jejich sítě se zaměřením na biologickou léčbu migrény. *Cesk Slov Neurol N* 2022;85,118:263–265.
2. Řehulka P, Vrabel M, Nežádala T, et al. Socioekonomické dopady bolestí hlavy – příčiny a možnosti ovlivnění. *Cesk Slov Neurol N* 2020;83/116:499–503. doi: 10.14735/amcsnn2020499.
3. GBD 2016 Headache Collaborators Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018;17:954–976. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3.

## Komentář

Migréna je neurologické onemocnění se závažnými socioekonomickými dopady. Prevalence migrény u dospělých žen je 15–20 %, u mužů 6 %. Maximální výskyt nemoci je ve věkové kategorii 25–40 let, jedná se tedy o populaci v produktivním věku. Během těžkého záchvatu migrény není pacient schopen pracovat a velmi často buď z práce odchází, nebo není schopen ani do práce odjet. Účinná léčba záchvatu migrény je tedy velmi důležitá. Neléčený záchvat migrény může trvat až 72 hodin, tedy celé tři dny. Někdy dokonce přerůstá až ve status migrenosus, který již vyžaduje podání infuzní léčby ve zdravotnickém zařízení.

V letošním roce máme k dispozici vedle dobře známých triptanů i velmi účinnou molekulu rimegepant. Lék je účinný v případě migrény s aurou i bez aury. Jeho velkou výhodou je, že nezpůsobuje vazokonstrikci mozkových tepen, lze jej tedy užít i u pacientů s rizikem vzniku CMP, u pacientů s hypertenzí a pacientů s ICHS. Rovněž bude velmi užitečný u non-respondérů na triptany a u nemocných, kteří netolerují triptany. Těchto nemocných je poměrně hodně vzhledem k nežádoucím účinkům triptanů, jako jsou palpítace, úzkostné stavy a celková astenie

s únavou. Rimegepant tyto nežádoucí účinky nemá a jeho bezpečnostní profil je vynikající.

Jde o lyofilizovanou tabletu, která se rychle rozpustí v ústech a není třeba ji zapíjet vodou, lze ji tedy užít za jakékoli situace, například během cestování apod. Vstřebání léku ústní sliznicí zaručuje rychlý nástup účinku. Rovněž je třeba zmínit i delší dobu působení a pozornost zaslouží i to, že při jeho použití nedochází k rekurenci migrény během 24 hodin. Například u sumatriptanu bývá návrat migrény již po šesti hodinách.

Rimegepant tedy rozšiřuje paletu symptomatických léků pro mnoho dalších pacientů trpících migrénou. Úhrada pojišťovnou je zmíněna již v komentovaném článku, lze jej ale také předepsat pacientům, kteří si léčbu hradí sami, například v případě, že migréna se vyskytuje méně často, například jednou měsíčně.

MUDr. Eva Medová

Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy,  
Neurologická klinika FNKV Praha