

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rimegepant (VYDURA®)

PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Chemische Struktur des Wirkstoffs Rimegepant	6
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Rimegepant als CGRP-Rezeptorantagonist.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat (<i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>)
CGRP	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>
CLR	<i>Calcitonin Receptor-Like Receptor</i>
CSD	Kortikale Streudepolarisation (<i>Cortical Spreading Depression</i>)
EEIG	<i>European Economic Interest Grouping</i>
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EU	Europäische Union
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
inkl.	Inklusive
K _i	Inhibitorische Konstante
mg	Milligramm
MOH	Medikamenten-Übergebrauchs-Kopfschmerz (<i>Medication-Overuse Headache</i>)
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
pM	Picomolar
PKA	<i>Protein Kinase A</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RAMP1	<i>Receptor Activity-Modifying Protein 1</i>
RCP	<i>Receptor Component Protein</i>
z. B.	Zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Rimegepant
Handelsname:	VYDURA®
ATC-Code:	N02CD06
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19831330	EU/1/22/1645/003	75 mg	16 x 1 Lyophilisat zum Einnehmen ^a in perforierter Einzeldosis-Blisterpackung
EU: Europäische Union; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer a: Das Lyophilisat zum Einnehmen wird auf oder unter die Zunge gelegt. Es löst sich im Mund auf und kann ohne Flüssigkeit eingenommen werden.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Migräne ist eine häufig auftretende, episodisch bis chronisch verlaufende, multifaktorielle Erkrankung mit heterogener Krankheitsausprägung. Es kommt, teils bedingt durch eine erbliche Prädisposition in Kombination mit Verhaltens- und Umweltfaktoren, zu Veränderungen in der sensorischen Reizverarbeitung (1–3). Diese veränderte Reizverarbeitung führt dazu, dass bestimmte Reize von Migränepatient:innen als störend oder schmerzhaft wahrgenommen werden. Sie ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen, die durch wiederkehrende, häufig stark belastende Kopfschmerzen moderater bis starker Intensität mit Begleitsymptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Photophobie oder Phonophobie gekennzeichnet ist (4, 5). Weltweit sind mehr als 1 Milliarde Menschen von Migräne betroffen, was einer globalen Prävalenz von 14,1 % entspricht (6). Damit stellt sie die zweithäufigste Ursache von Behinderung und Beeinträchtigung des täglichen Lebens dar (7). Neue Therapeutika zur Akuttherapie und präventiven Behandlung der Migräne sind daher von großer Bedeutung, um den Leidensdruck der Betroffenen zu verringern.

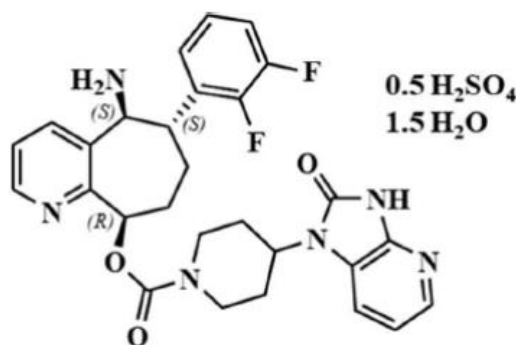


Abbildung 2-1: Chemische Struktur des Wirkstoffs Rimegepant

Chemischer Name: (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-1-piperidine-1-carboxylat hemisulfat sesquihydrat.

Quelle: (8)

Rimegepant (siehe Abbildung 2-1) ist als erstes Arzneimittel sowohl zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura als auch zur präventiven Behandlung episodischer Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migräneattacken pro Monat zugelassen und indiziert (9).

Rimegepant ist eine niedermolekulare Verbindung, die mit hoher Affinität und Spezifität an den humanen *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP)-Rezeptor bindet und dessen Funktionalität antagonisiert. Dadurch wird der CGRP-Signalweg blockiert, welcher eine grundlegende Rolle in der Migräne-Pathophysiologie spielt und im Folgenden beschrieben wird (10–12).

CGRP in der Pathophysiologie der Migräne

Eine Migräneattacke ist verbunden mit einer erhöhten neuronalen Aktivität in Kernen des Hirnstamms und Cortex (13). Im Zuge einer sich ausbreitenden kortikalen Streudepolarisierung (*Cortical Spreading Depression*, CSD) (14) kommt es zu einer abnormalen Aktivierung des trigeminovaskulären Systems und einer damit verbundenen Ausschüttung von vasoaktiven Neuropeptiden wie CGRP und *Substance P* aus zentralen und peripheren Nervenendigungen des Trigeminiervs (15, 16). Es gilt als weitgehend akzeptiert, dass das trigeminovaskuläre System, welches unter anderem mit einem Netz nozizeptiver Nervenfasern die intrakraniellen Gefäße der Hirnhäute innerviert, eine wichtige Rolle in der Entstehung der Migräne-assoziierten Kopfschmerzen und deren Begleitsymptomen spielt (17).

Serum-CGRP-Level sind bei Migränepatient:innen während einer Attacke erhöht (16, 18) und CGRP-Rezeptoren werden im trigeminovaskulären System breit exprimiert, inklusive von Mastzellen und glatten Muskelzellen der Hirnhautgefäße (11, 19). Die Aktivierung des trigeminovaskulären Systems führt durch die Wirkung des ausgeschütteten CGRP auf CGRP-Rezeptoren in vaskulären Endothel- und glatten Muskelzellen und meningealen Mastzellen in einen Prozess der neurogenen Entzündung. Dies führt zu einer Vasodilatation, einer erhöhten kapillären Permeabilität und einer gleichzeitigen Sensibilisierung von Schmerz- und Dehnungsrezeptoren in den Gefäßwänden (20). Dies führt zu einer erhöhten Erregbarkeit der Nervenzellen. Für Migränepatient:innen wird das Pulsieren des Blutes durch die Gefäße zu einem schmerzhaften Reiz, der den Migränekopfschmerz auslöst.

Die Rolle von CGRP und CGRP-Rezeptoren in der Pathophysiologie der Migräne wird untermauert durch Studien, die zeigen konnten, dass eine CGRP-Infusion bei Migränepatient:innen eine Migräneattacke auslöst (21–23). Damit übereinstimmend normalisiert sich der erhöhte CGRP-Spiegel nach einer akuten Behandlung mit Triptanen, welche die Aktivität des Trigemini durch eine Hemmung der Ausschüttung von Neuropeptiden wie CGRP blockiert. Dabei besteht ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Normalisierung des CGRP-Spiegels und dem Nachlassen der Migränesymptome (24, 25). Niedermolekulare CGRP-Rezeptorantagonisten (Gepante) wie Rimegepant haben sich in der akuten Migränebehandlung als klinisch wirksam gezeigt (26, 27). Im Gegensatz zu Triptanen binden Gepante direkt an den CGRP-Rezeptor und verhindern so die Weiterleitung des CGRP-Signals. Ihr Einsatz zielt auf eine Verbesserung der Migränesymptomatik durch die

folgenden möglichen Mechanismen: Blockierung neurogener Entzündungsreaktionen, Verringerung der Blutgefäßweite und Hemmung der Schmerzweiterleitung.

In der präventiven Behandlung der Migräne hat sich der CGRP-Signalweg ebenfalls als effektiver Angriffspunkt gezeigt (28, 29). Hierbei werden bereits monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor eingesetzt (30–32). Da Gepante als bislang erste Migräneakuttherapie nicht mit Medikamenten-Übergebrauchs-Kopfschmerz (*Medication-Overuse Headache*, MOH) in Verbindung gebracht werden (33, 34), können sie auch als präventive Behandlung eingesetzt werden.

Rimegepant ist ein selektiver und hochaffiner CGRP-Rezeptorantagonist

Rimegepant ist ein niedermolekularer (*Small Molecule*) CGRP-Rezeptorantagonist, welcher mit hoher Affinität (Inhibitorische Konstante $[K_i] = 32,9 \text{ pM}$) und Selektivität an den aus den beiden Untereinheiten CLR (*Calcitonin Receptor-Like Receptor*) und RAMP1 (*Receptor Activity-Modifying Protein 1*) bestehenden CGRP-Rezeptor bindet. Da CGRP an der Bindung an den Rezeptor gehindert wird, wird dessen Funktion so antagonisiert (siehe Abbildung 2-2). Die Effekte des vom Trigeminalganglion freigesetzten CGRP werden so blockiert: Es kommt zu einer Reduktion der CGRP-induzierten neurogenen Entzündungsreaktion und Vasodilatation sowie einer Hemmung der Schmerzweiterleitung an das trigeminale Ganglion und den trigeminalen Nukleus (10, 35–37).

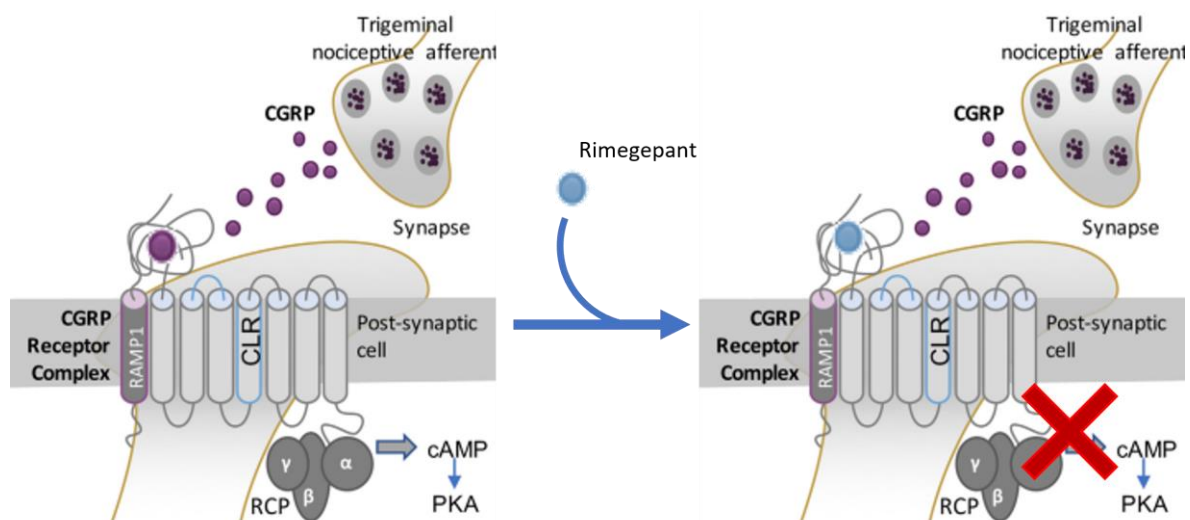


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Rimegepant als CGRP-Rezeptorantagonist

cAMP: Zyklisches Adenosinmonophosphat (*Cyclic Adenosine Monophosphate*); CGRP: *Calcitonin Gene-Related Peptide*; CLR: *Calcitonin Receptor-Like Receptor*; PKA: *Protein Kinase A*; RAMP1: *Receptor Activity-Modifying Protein 1*; RCP: *Receptor Component Protein*.

Quelle: Modifiziert nach (31).

Eine einmalige Einnahme von Rimegepant im Akutfall einer Migräneattacke unterbricht die Migräneattacke und lindert die Symptome (38). Wird der CGRP-Rezeptor über einen längeren Zeitraum blockiert, so werden auch die beschriebenen Mechanismen der übermäßigen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Aktivierung des trigeminovaskulären Systems vorgebeugt. Dies reduziert das Auftreten von Migräneattacken.

Rimegepant zeigt sich als erster Wirkstoff mit dualer Indikation schnell und effektiv wirksam und sicher – sowohl in der akuten als auch der präventiven Behandlung von Migräne (27, 38–40). Patient:innen einer Sicherheitsstudie berichteten von einer Reduktion ihres Gebrauchs anderer Schmerzmittel, wie z. B. nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), und einer Verbesserung ihrer Lebensqualität (41). Durch seine kurze Halbwertszeit von 11 Stunden (39) kann Rimegepant, wenn nötig, schnell abgesetzt werden. In einer Patientenbefragung gaben über 60 % der Befragten an, eine orale Behandlung in Form einer Tablette gegenüber Injektionen zu bevorzugen, auch wenn diese deutlich seltener erfolgen (42, 43). Die orale Formulierung von Rimegepant als Lyophilisat zum Einnehmen in Form einer Schmelztablette, welche ohne Flüssigkeit eingenommen werden kann, bietet daher einen Vorteil für Patient:innen, da andere CGRP-Signalweg-Antagonisten per Injektion oder Infusion verabreicht werden.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
VYDURA [®] wird angewendet zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.	nein	25.04.2022	A
VYDURA [®] wird angewendet zur präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben.	nein	25.04.2022	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“ inkl.: Inklusive Quelle: (9, 44)			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen stammen aus dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission vom 25.04.2022, dem Public Assessment Report der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) sowie der aktuell gültigen Fachinformation für VYDURA® (8, 9, 44, 45).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Darstellung der in den Abschnitten 2.1 und 2.2 geforderten Angaben wurden die Produktinformation und der Public Assessment Report der EMA sowie die aktuell gültige Fachinformation für VYDURA® (8, 9, 44) herangezogen und eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank PubMed durchgeführt.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Deutschland beruhen auf der Produktinformation und dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission sowie der aktuell gültigen Fachinformation für VYDURA® (8, 9, 44, 45).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev.* 2017; 97(2):553–622. doi:10.1152/physrev.00034.2015.
2. Olofsson IA. Migraine heritability and beyond: A scoping review of twin studies. *Headache.* 2024; 64(8):1049–58. doi:10.1111/head.14789.
3. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ.* 1995; 311(7004):541–4. doi:10.1136/bmj.311.7004.541.
4. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology.* 2003; 60(6):935–40. doi:10.1212/01.wnl.0000052998.58526.a9.
5. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome: An electronic diary study. *Neurology.* 2016; 87(3):309–13. doi:10.1212/WNL.0000000000002789.
6. Safiri S, Pourfathi H, Eagan A, Mansournia MA, Khodayari MT, Sullman MJM, et al. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *Pain.* 2022; 163(2):e293–e309. doi:10.1097/j.pain.0000000000002275.
7. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020; 396(10258):1204–22. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
8. European Medicines Agency (EMA). Vydura: EPAR - Public Assessment Report. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vydura-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriff am: 08.04.2025].
9. European Medicines Agency (EMA). Vydura : EPAR - Product Information. 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vydura-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 08.04.2025].
10. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol.* 2018; 14(6):338–50. doi:10.1038/s41582-018-0003-1.
11. Hay DL, Walker CS. CGRP and its receptors. *Headache.* 2017; 57(4):625–36. doi:10.1111/head.13064.
12. Chiang C-C, Schwedt TJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeted therapies as preventive and acute treatments for migraine—The monoclonal antibodies and gepants. In: *Update on Emerging Treatments for Migraine*: Elsevier; 2020. p. 143–170. doi:10.1016/bs.pbr.2020.06.019.
13. Hsiao F-J, Chen W-T, Pan L-LH, Liu H-Y, Wang Y-F, Chen S-P, et al. Dynamic brainstem and somatosensory cortical excitability during migraine cycles. *J Headache Pain.* 2022; 23(1):21. doi:10.1186/s10194-022-01392-1.

14. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9(11):637–44. doi:10.1038/nrneurol.2013.192.
15. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *J Neurosci*. 1987; 7(12):4129–36. doi:10.1523/JNEUROSCI.07-12-04129.1987.
16. Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, Franceschini M, Codini M, Glioti G, et al. Vasoactive Peptide Levels in The Plasma of Young Migraine Patients With and Without Aura Assessed Both Interictally and Ictally. *Cephalalgia*. 1995; 15(5):384–90. doi:10.1046/j.1468-2982.1995.1505384.x.
17. Haanes KA, Edvinsson L. Pathophysiological Mechanisms in Migraine and the Identification of New Therapeutic Targets. *CNS Drugs*. 2019; 33(6):525–37. doi:10.1007/s40263-019-00630-6.
18. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990; 28(2):183–7. doi:10.1002/ana.410280213.
19. Edvinsson L, Grell A-S, Warfvinge K. Expression of the CGRP Family of Neuropeptides and their Receptors in the Trigeminal Ganglion. *J Mol Neurosci*. 2020; 70(6):930–44. doi:10.1007/s12031-020-01493-z.
20. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. *Neuroscience*. 2009; 161(2):327–41. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.03.019.
21. Guo S, Vollesen AL, Olesen J, Ashina M. Premonitory and nonheadache symptoms induced by CGRP and PACAP38 in patients with migraine. *Pain*. 2016; 157(12):2773–81. doi:10.1097/j.pain.0000000000000702.
22. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002; 22(1):54–61. doi:10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x.
23. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2010; 30(10):1179–86. doi:10.1177/0333102410368444.
24. Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, Nemeth J, Szolcsanyi J, Bagdy G. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia*. 2005; 25(3):179–83. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.00836.x.
25. Sarchielli P, Pini LA, Zanchin G, Alberti A, Maggioni F, Rossi C, et al. Clinical-biochemical correlates of migraine attacks in rizatriptan responders and non-responders. *Cephalalgia*. 2005; 26(3):257–65. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.01016.x.
26. Connor KM, Shapiro RE, Diener H-C, Lucas S, Kost J, Fan X, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology*. 2009; 73(12):970–7. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b87942.
27. 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; 394(10200):737–45. doi:10.1016/S0140-6736(19)31606-X.

28. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13(11):1100–7. doi:10.1016/S1474-4422(14)70209-1.
29. Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology*. 2014; 83(11):958–66. doi:10.1212/WNL.0000000000000771.
30. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: Entwicklungsstufe: S1. 2022. Verfügbar unter: <https://dgn.org/leitlinie/therapie-der-migraneattacke-und-prophylaxe-der-migrane-2022>. [Zugriff am: 08.04.2025].
31. Schoenen J, Manise M, Nonis R, Gérard P, Timmermans G. Monoclonal antibodies blocking CGRP transmission: An update on their added value in migraine prevention. *Rev Neurol (Paris)*. 2020; 176(10):788–803. doi:10.1016/j.neurol.2020.04.027.
32. Orlando B, Egeo G, Aurilia C, Fiorentini G, Barbanti P. Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies: Key Lessons from Real-World Evidence. *Brain Sci* 2024. doi:10.3390/brainsci14090948.
33. Koonalintip P, Phillips K, Wakerley BR. Medication-Overuse Headache: Update on Management. *Life (Basel)* 2024. doi:10.3390/life14091146.
34. Vries T de, Al-Hassany L, MaassenVanDenBrink A. Evaluating rimegepant for the treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother*. 2021; 22(8):973–9. doi:10.1080/14656566.2021.1895749.
35. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*. 2019; 59(5):659–81. doi:10.1111/head.13529.
36. Durham PL. Inhibition of calcitonin gene-related peptide function: a promising strategy for treating migraine. *Headache*. 2008; 48(8):1269–75. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01215.x.
37. Durham PL. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache*. 2006; 46 Suppl 1(Suppl 1):S3-8. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00483.x.
38. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021; 397(10268):51–60. doi:10.1016/S0140-6736(20)32544-7.
39. Blair HA. Rimegepant: A Review in the Acute Treatment and Preventive Treatment of Migraine. *CNS Drugs*. 2023; 37(3):255–65. doi:10.1007/s40263-023-00988-8.
40. Conway C, Croop R, Dubowchik G, Coric V, Lipton R. Cardiovascular Safety of Rimegepant 75 mg in 3 Randomized Clinical Trials and Systematic Evaluations from In Vitro, Ex Vivo, and In Vivo Nonclinical Assays (2141). *Neurology* 2020. doi:10.1212/WNL.94.15_supplement.2141.
41. Johnston K, Harris L, Powell L, Popoff E, Coric V, L'Italien G, Schreiber CP. Monthly migraine days, tablet utilization, and quality of life associated with Rimegepant - post hoc

- results from an open label safety study (BHV3000-201). J Headache Pain. 2022; 23(1):10. doi:10.1186/s10194-021-01378-5.
42. Mitsikostas DD, Belesiotti I, Arvaniti C, Mitropoulou E, Deligianni C, Kasioti E, et al. Patients' preferences for headache acute and preventive treatment. J Headache Pain. 2017; 18(1):102. doi:10.1186/s10194-017-0813-3.
43. Hubig LT, Smith T, Chua GN, Lloyd AJ, Powell L, Johnston K, et al. A stated preference survey to explore patient preferences for novel preventive migraine treatments. Headache. 2022; 62(9):1187–97. doi:10.1111/head.14386.
44. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation VYDURA® 75 mg Lyophilisat zum Einnehmen. Stand: April 2025 2025.
45. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 25.4.2022 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Vydura - rimegepant" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2022. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220425155292/dec_155292_de.pdf. [Zugriff am: 08.04.2025].