



## (21688) AQUIPTA, AbbVie AG

### Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2024

#### 1 Zulassung Swissmedic

AQUIPTA wurde von Swissmedic per 6. März 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Prophylaktische Behandlung der Migräne bei Erwachsenen, sofern diese indiziert ist.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Wirkmechanismus<sup>1</sup>**

Atogepant ist ein Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Rezeptorantagonist, der die Bindung von CGRP an den Rezeptor blockiert und der CGRP-Rezeptorfunktion entgegenwirkt. CGRP ist ein Neuropeptid, das mit der Pathophysiologie der Migräne in Zusammenhang gebracht wurde. Im trigeminovaskulären System moduliert CGRP die nozizeptive Signalgebung und Entzündung und fungiert zusätzlich als Vasodilatator.

##### **Standard of Care<sup>2,3</sup>**

Migräne ist eine Erkrankung, in deren Mittelpunkt starke Kopfschmerzen stehen. Diese sind normalerweise verbunden mit Übelkeit und/oder Licht- und Geräuschempfindlichkeit. Eine Differentialdiagnose der Migräne ohne Aura kann schwierig sein, denn die Symptome lassen sich nicht immer eindeutig von sporadischen episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp unterscheiden. Es wird zwischen episodischer und chronischer Migräne unterschieden. Der Unterschied zwischen diesen beiden Formen besteht im Wesentlichen in der Häufigkeit der Migränekopfschmerzen pro Monat:

Episodische Migräne: Wiederkehrende Kopfschmerzerkrankung, die sich in Attacken von 4 -72 Stunden Dauer an  $\leq$  15 Tagen/Monat manifestiert. Typische Kopfschmerzcharakteristika sind einseitige Lokalisation, pulsierender Charakter, mäßige bis starke Intensität, Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten und das begleitende Auftreten von Übelkeit und/oder Licht- und Lärmüberempfindlichkeit.

Chronische Migräne: Migränekopfschmerzen, die an  $\geq$  15 Tage/Monat über  $\geq$  3 Monate auftreten, ohne dass ein Medikamentenübergebrauch besteht.

---

<sup>1</sup> Fachinformation AQUIPTA

<sup>2</sup> AWMF S1-Guideline «Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne (Version 6.0, 18. Oktober 2022)

<sup>3</sup> IHS Classification ICHD-3

Es wird zwischen akuten und prophylaktischen Therapien unterschieden. Folgende Therapien können in der Schweiz zur Prophylaxe der Migräne eingesetzt werden [Tabelle 1]:

Tabelle 1: Migräneprophylaktika<sup>4</sup>

Wirkstoff	Zulassung Kopfschmerz	Vergütung	Kopfschmerzart
Antidepressiva			
Amitriptylin	Ja	Ja	Migräneprophylaxe
Duloxetin	Nein	Nein	-
Venlafaxin	Nein	Nein	-
Antikonvulsiva			
Lamotrigin	Nein	Nein	-
Topiramat	Ja	Ja	Migräneprophylaxe, Akuttherapie nicht untersucht
Valproat	Nein	Nein	-
Betablocker und blutdrucksenkende Medikamente			
Bisoprolol	Nein	Nein	-
Candesartan	Nein	Nein	-
Lisinopril	Nein	Nein	-
Metoprolol	Ja	Ja	Migräneprophylaxe
Propranolol	Ja	Ja	Migräneprophylaxe
CGRP-Antikörper			
Erenumab	Ja	Ja	Migräneprophylaxe
Fremanezumab	Ja	Ja	Migräneprophylaxe
Galcanezumab	Ja	Ja	Migräneprophylaxe
Eptinezumab	Ja	Ja	Migräneprophylaxe
CGRP-Antagonist			
Rimegepant	Ja	Ja	Vergütung ist auf die Prophylaxe der episodischen Migräne beschränkt
Atogepant	Ja	Nein*	Migräneprophylaxe
Weitere			
Toxinum botulinicum A	Ja	Nein	Migräneprophylaxe (chronische Migräne)

\* wird mit vorliegender Verfügung neu in die SL aufgenommen.

## Studienlage

Die Wirksamkeit und Sicherheit von AQUIPTA wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, multi-zentrischen, Placebo kontrollierten Phase-III Studien untersucht. Die ADVANCE<sup>5</sup> Studie schloss Patienten mit einer episodischen Migräne ein, die PROGRESS<sup>6</sup> Studie Patienten mit einer chronischen Migräne. In einer weiteren open-label Follow-up Studie, welche Patienten der ADVANCE Studie mit-einschloss, wurde die Langzeitsicherheit von AQUIPTA bei der episodischen Migräne beurteilt (309-OLEX<sup>7</sup>). Weitere (noch) nicht publizierte Studien gemäss Zulassungsinhaberin:

- NCT04686136: Follow-up der Phase 3 PROGRESS Studie. Daten erwartet Q4/2024/Q1 2025.
- NCT04740827: ELEVATE-Studie: Prävention der episodischen Migräne bei Patienten mit vorgängigem Versagen von 2-4 Klassen von konventionellen oralen Migräneprophylaktika. (Posterdaten präsentiert am "Annual Meeting of American Academy of Neurology 2023" und am "Congress of the European Academy of Neurology 2023" in Budapest)

<sup>4</sup> Schweizerische Kopfwehgesellschaft, Therapieempfehlung für primäre Kopfschmerzen, Auflage 10.1

<sup>5</sup> Ailani J. et al. (2021). Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. The New England Journal of Medicine, Aug 19;385(8):695-706. doi: 10.1056/NEJMoa2035908

<sup>6</sup> Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet, 2023 Jul 26;S0140-6736(23)01049-8. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01049-8

<sup>7</sup> Klein B. et al. (2022). Safety and tolerability results of atogeptant for the preventative treatment of episodic migraine from a 40-week, open-label multicenter extension of the phase 3 ADVANCE trial. Cephalgia, Jan;43(1):3331024221128250. doi: 10.1177/03331024221128250

- NCT05748483: TEMPLE-Studie: Direktvergleichende Studie gegenüber Topiramat. Voraussichtliche Veröffentlichung der Daten Q2 2026).

**Studie 1 – (NCT03777059) ADVANCE (episodische Migräne)**

**Ailani J. et al. (2021). Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. The New England Journal of Medicine, Aug 19;385(8):695-706. doi: 10.1056/NEJMoa2035908**

Design:

Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie über 12 Wochen bei Patienten mit episodischer Migräne. Die Studie war in 3 Phasen aufgebaut: Beobachtungs- (4 Wochen), doppelblinde Behandlungs-(12 Wochen) und Follow-up-Phase (4 Wochen). Insgesamt wurden 8 Besuchstermine durchgeführt. [Überlegenheitsstudie]

Intervention:

Die Studie schloss 910 Teilnehmer ein. Die Wirksamkeitsanalyse wurde in einer modifizierten Intention-to-treat Analyse (mITT<sup>8</sup>), welche 837 Teilnehmer einschloss, durchgeführt:

- AQUIPITA 10 mg (n=214): einmal täglich während 12 Wochen
- AQUIPITA 30 mg (n=223): einmal täglich während 12 Wochen
- AQUIPITA 60 mg (n=222): einmal täglich während 12 Wochen
- Placebo (n=214): einmal täglich während 12 Wochen

Die Randomisierung wurde stratifiziert nach vorgängiger oraler Therapie zur Migräneprophylaxe (Antiepileptika, trizyklische Antidepressiva, β-Blocker, Kalziumkanal-blocker, ACE-Hemmer, SNRI).

Die Teilnehmer erfassten folgende Daten zur Wirksamkeit in einem elektronischen Tagebuch: Kopfschmerzdauer, Charakterisierung der Kopfschmerzen, weitere Symptome, Einnahme von Medikamenten sowie weitere gesundheitsbezogene Daten anhand von Fragebögen.

Die Akutbehandlung von Kopfschmerzen (d.h. Triptane, Ergotaminderivate, NSAR, Paracetamol und Opioide) war den Patienten erlaubt. Die Einnahme von Migräneprophylaktika war 30 Tage vor Studienbeginn sowie während der Studie nicht erlaubt.

Von den ursprünglich 910 randomisierten Teilnehmer schlossen 88.5% der Patienten die 12-wöchige doppelblinde Phase ab.

Der primäre Endpunkt musste statistische Signifikanz erfüllen, damit die sekundären Endpunkte gemäß vordefinierter Hierarchie getestet wurden.

**Relevante Einschlusskriterien:**

- Erwachsene zwischen 18-80 Jahren,
- 4-14 Migränetage pro Monat 3 Monate vor dem 1. Studienbesuch,
- 4-14 Migränetage pro Monat in der 28-tägigen Screening-Periode,
- Mindestens 1 Jahr vorgängige Migräne mit oder ohne Aura, definiert gemäß den ICHD-3-Kriterien für chronische Migräne,
- Erstes Migräneauftreten vor dem 50. Altersjahr.

**Relevante Ausschlusskriterien:**

- Diagnose einer chronischen Migräne,
- Neue, tägliche, persistierende Kopfschmerzen,
- Trigeminale autonome Cephalgia,
- Schmerzhafte kraniale Neuropathie,
- Durchschnittlich 15 Kopfschmerztage pro Monat über 3 Monate vor dem 1. Studienbesuch oder während der 28-tägigen Screening-Periode,

---

<sup>8</sup> mITT: modifizierte Intention-to-treat Analyse schloss Patienten ein, die mind. 1 Dosis AQUIPITA oder Placebo erhalten haben, auswertbare Tagebuchdaten in der Baseline-Periode und mind. eine 4-Wochen post-Baseline Periode an Tagebuchdaten (Woche 1-4,5-8,9-12) aufwiesen.

- Ungenügendes Ansprechen auf mehr als 4 orale Migräne prophylaktika, wovon 2 eine anderen Wirkmechanismus haben mussten,
- Patienten mit Opioid oder Barbiturat Einnahmen an mehr als 2 Tagen pro Monat, Triptane oder Ergotamine an 10 oder mehr Tagen pro Monat, einfache Analgetika an 15 oder mehr Tagen pro Monat 3 Monate vor dem 1. Studienbesuch oder während der 28-tägigen Screening-Periode,
- Barbiturate waren 30 Tage vor der Screening-Periode nicht mehr gestattet und waren während der Studiendauer nicht erlaubt,
- Teilnehmer mit klinisch relevanten Erkrankungen (endokrin, kardiovaskulär, neurologisch) wurden aus der Studie ausgeschlossen.

#### Baselinecharakteristika:

Das mittlere Alter der Patienten betrug 41.6 Jahre (18 bis 73 Jahre), 88.9% waren weiblich, 83.5% waren weißer Herkunft. 99.3% nahmen Medikamente zur Akuttherapie, 70.3% nahmen zuvor eine Migräne prophylaxe ein. Die mittlere Migränehäufigkeit bei Baseline betrug 7.4 Migränetage pro Monat während den letzten 3 Monaten und war in allen Behandlungsarmen vergleichbar.

#### Primärer Endpunkt:

Die durchschnittliche Veränderung der mittleren Anzahl monatlicher Migränetage (MMD) gegenüber Baseline während der 12-wöchigen Behandlungsphase betrug für Atogepant 10 mg -3.7 Tage, -3.9 Tage für Atogepant 30 mg, -4.2 Tage für Atogepant 60 mg und -2.5 Tage für Placebo. Der durchschnittliche Unterschied gegenüber Placebo war in allen 3 Atogepant-Behandlungsarmen statistisch signifikant ( $p<0.001$ ) [Abbildung 1]

End Point	Placebo (N = 214)	Atogepant, 10 mg (N = 214)	Atogepant, 30 mg (N = 223)	Atogepant, 60 mg (N = 222)
<b>Primary efficacy end point</b>				
Migraine days per month				
Mean no. of days at baseline	7.5±2.4	7.5±2.5	7.9±2.3	7.8±2.3
Change from baseline in mean no. of days across the 12-wk treatment period	-2.5±0.2	-3.7±0.2	-3.9±0.2	-4.2±0.2
Difference vs. placebo (95% CI)		-1.2 (-1.8 to -0.6)	-1.4 (-1.9 to -0.8)	-1.7 (-2.3 to -1.2)
Adjusted P value		<0.001	<0.001	<0.001

Abbildung 1: Primärer Wirksamkeitsendpunkt ADVANCE Studie [Ailani J. et al. (2021)]

#### Sekundäre Endpunkte:

Es wurden 6 sekundäre Endpunkte definiert, welche nach vordefinierter Hierarchie getestet wurden. Der Unterschied gegenüber Placebo über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum war in allen 3 Atogepant-Behandlungsarmen statistisch signifikant ( $p<0.001$ ), mit Ausnahme der Ergebnisse für die Baseline-Score-Veränderung im Bereich „tägliche Aktivität“ des AIM-Ds<sup>9</sup> sowie im Bereich „körperliche Beeinträchtigung“ des AIM-Ds jeweils für die 10 mg Dosierung ( $p=0.09$ ). (Testung Nr.5 und 6 im der Testhierarchie). [Abbildung 2]

<sup>9</sup> AIM-D: Activity Impairment in Migraine-Diary. Tagebuch, welches die Auswirkung von Migräne bewertet und aus zwei Bereichen besteht: Leistung der täglichen Aktivität und der körperlichen Beeinträchtigung.

End Point	Placebo (N=214)	Atogepant, 10 mg (N=214)	Atogepant, 30 mg (N=223)	Atogepant, 60 mg (N=222)
<b>Secondary efficacy end points</b>				
Headache days per month				
Mean no. of days at baseline	8.4±2.6	8.4±2.8	8.8±2.6	9.0±2.6
Change from baseline in mean no. of days across the 12-wk treatment period	-2.5±0.2	-3.9±0.2	-4.0±0.2	-4.2±0.2
Difference vs. placebo (95% CI)		-1.4 (-2.0 to -0.8)	-1.5 (-2.1 to -0.9)	-1.7 (-2.3 to -1.1)
Adjusted P value		<0.001	<0.001	<0.001
Days of use of medication for the treatment of migraine attacks per month				
Mean no. of days at baseline	6.5±3.1	6.6±3.0	6.7±3.0	6.9±3.2
Change from baseline in mean no. of days across the 12-wk treatment period	-2.4±0.2	-3.7±0.2	-3.7±0.2	-3.9±0.2
Difference vs. placebo (95% CI)		-1.3 (-1.8 to -0.8)	-1.3 (-1.8 to -0.8)	-1.5 (-2.0 to -1.0)
Adjusted P value		<0.001	<0.001	<0.001
≥50% Reduction in 3-mo average of mean no. of migraine days per month — no. (%)	62 (29.0)	119 (55.6)	131 (58.7)	135 (60.8)
Odds ratio vs. placebo (95% CI)		3.1 (2.0 to 4.6)	3.5 (2.4 to 5.3)	3.8 (2.6 to 5.7)
Adjusted P value		<0.001	<0.001	<0.001
Score on Role Function-Restrictive domain of MSQ†				
Mean monthly score at baseline	46.8±19.7	44.9±21.4	44.0±19.6	46.8±20.4
Change from baseline in score at wk 12	20.4±1.6	30.3±1.6	30.5±1.6	31.2±1.6
Difference vs. placebo (95% CI)		9.9 (5.4 to 14.4)	10.1 (5.7 to 14.5)	10.8 (6.4 to 15.2)
Adjusted P value		<0.001	<0.001	<0.001
Score on Performance of Daily Activities domain of AIM-D‡				
Mean monthly score at baseline	15.2±8.3	15.5±8.9	16.9±8.0	15.9±8.3
Change from baseline in mean monthly score across the 12-wk treatment period	-6.1±0.5	-7.3±0.5	-8.6±0.5	-9.4±0.5
Difference vs. placebo (95% CI)		-1.2 (-2.6 to 0.2)	-2.5 (-3.9 to -1.2)	-3.3 (-4.7 to -2.0)
Adjusted P value		0.09	<0.001	<0.001
Score on Physical Impairment domain of AIM-D‡				
Mean monthly score at baseline	11.2±8.1	11.7±8.5	13.0±8.0	11.6±7.9
Change from baseline in mean monthly score across the 12-wk treatment period	-4.0±0.4	-5.1±0.4	-6.0±0.4	-6.5±0.4
Difference vs. placebo (95% CI)		-1.1 (-2.3 to 0.1)	-2.0 (-3.2 to -0.8)	-2.5 (-3.7 to -1.3)
Adjusted P value		0.09	0.002	<0.001

Abbildung 2: Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte ADVANCE Studie [Ailani J. et al. (2021)]

#### Langzeiteffekt<sup>10</sup>:

„[...] Bei Patienten mit episodischer Migräne, welche AQUIPTA 60 mg einmal täglich erhielten, wurde die Wirksamkeit bis zu 1 Jahr aufrechterhalten. 68.4% der Patienten schlossen die Behandlungsphase ab. Die Verringerung der mittleren Anzahl monatlicher Migränetage (Methode der kleinsten Quadrate) betrug im ersten Monat -3.8 Tage und verbesserte sich im letzten Monat auf eine mittlere Verringerung (Methode der kleinsten Quadrate) von -5.2 Tagen. 84%, 70% beziehungsweise 48% der Patienten gaben in Woche 49-52 eine Verringerung der Anzahl monatlicher Migränetage um ≥ 50%, ≥75% respektive 100% an. [...]“

#### Studie 2 – (NCT03855137) PROGRESS (chronische Migräne)

Pozo-Rosich P. et al. (2023), Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet, 2023 Jul 26;S0140-6736(23)01049-8. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01049-8

#### Design:

Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie bei Patienten mit chronischer Migräne. Die Studie war in 3 Phasen aufgebaut: Beobachtungs- (4 Wochen), doppelblinde Behandlungs-(12 Wochen) und Follow-up-Phase (4 Wochen). Insgesamt wurden 8 Besuchstermine durchgeführt. [Überlegenheitsstudie]

#### Intervention:

778 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Die Wirksamkeitsanalyse wurde in einer modifi-

<sup>10</sup> Fachinformation AQUIPTA

zierten Intention-to-treat Analyse (mITT<sup>11</sup>), welche 755 Teilnehmer einschloss, durchgeführt (Non-EU Protokoll):

- Atogepant 30 mg (n=253): 2-mal täglich während 12 Wochen
- Atogepant 60 mg (n=256): einmal täglich während 12 Wochen
- Placebo (n=246): einmal täglich während 12 Wochen

Die Randomisierung wurde wie folgt stratifiziert: Region, Medikamentenübergebrauch in der Akuttherapie, vorgängige effektive Therapie mit Migräneprophylaktika und vorgängige ungenügende Therapie mit Migräneprophylaktika (ungenügende Wirkung auf 0 oder 1 Medikament mit gleichem Wirkmechanismus/ ungenügende Wirkung auf 2-4 Medikamente mit unterschiedlichem Wirkmechanismus).

Die Wirksamkeitsanalyse im EU-Protokoll wurde in der off-treatment Hypothetical Estimand (OTHE) Population<sup>12</sup> durchgeführt und umfasste 760 Patienten. Die Resultate in der OTHE-Population waren konsistent mit den Resultaten in der mITT Population.

Die Teilnehmer erfassten folgende Daten zur Wirksamkeit in einem elektronischen Tagebuch: Kopfschmerzdauer, Charakterisierung der Kopfschmerzen, weitere Symptome, Einnahme von Medikamenten sowie weitere gesundheitsbezogene Daten anhand von Fragebögen.

15% der Patienten nahmen eine begleitende Migräne prophylaxe (Amitriptylin, Propanolol, Topiramat). Dies war erlaubt, sofern die Dosis während mindestens 12 Wochen vor der 1. Visite sowie während der ganzen Studienphase stabil blieb. Die Akutbehandlung von Kopfschmerzen war erlaubt (d.h. Triptane, Ergotaminderivate, NSAR, Paracetamol und Opioide). Der Gebrauch von Gepants zur Akutbehandlung war nicht gestattet.

Der primäre Endpunkt musste statistische Signifikanz erfüllen, damit die sekundären Endpunkte gemäß vordefinierter Hierarchie getestet wurden.

Relevante Einschlusskriterien:

- Erwachsene zwischen 18-80 Jahren,
- Mindestens 1 Jahr chronische Migräne gemäß ICHD-3-Kriterien,
- Mindestens 15 Kopfschmerztage pro Monat 3 oder mehr Monate vor dem Screening,
- Mindestens 15 Kopfschmerztage (inkl. 8 Migränetage) in der 4-wöchigen Screening-Phase gemäß elektronischem Kopfschmerztagebuch,
- Erstes Migräneauftreten vor dem 50. Altersjahr,
- Haben während mindestens 20 Tage während der 28-tägigen Screening Periode das elektronische Kopfschmerztagebuch ausgefüllt.

Relevante Ausschlusskriterien:

- Neue, tägliche, persistierende Kopfschmerzen,
- Trigeminale autonome Cephalgia (bspw. Cluster Kopfschmerzen),
- Schmerzhafte kraniale Neuropathie,
- Ungenügendes Ansprechen auf mehr als 4 Migräneprophylaktika, wovon 2 einen anderen Wirkmechanismus haben mussten,
- Patienten mit Opioid oder Barbiturat Einnahmen an mehr als 4 Tagen pro Monat in den 3 Monaten vor dem 1. Studienbesuch oder während der Screening-Periode,
- Barbiturate waren 30 Tage vor der Screening-Periode und während der Studiendauer nicht erlaubt,

---

<sup>11</sup> mITT: modifizierte Intention-to-treat Analyse schloss Patienten ein, die mind. 1 Dosis AQUIPTA oder Placebo erhielten, auswertbare Tagebuchdaten in der Baseline-Periode und mind. eine 4-Wochen post-Baseline Periode an Tagebuchdaten (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12) während der doppelblinden Behandlungsperiode aufwiesen.

<sup>12</sup> OTHE: off-treatment Hypothetical Estimand Population schloss Patienten ein, die mind. 1 Dosis AQUIPTA oder Placebo erhielten, auswertbare Tagebuchdaten während der Baseline-Periode und mind. eine auswertbare 4-Wochen post-Baseline Periode an Tagebuchdaten (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12) während der Behandlungsperiode oder Nachbeobachtungszeit aufwiesen.

- Teilnehmer mit klinisch relevanten Erkrankungen (endokrin, kardiovaskulär, neurologisch) wurden aus der Studie ausgeschlossen.

#### Baselinecharakteristika:

Das mittlere Alter der Patienten betrug 42.1 Jahre (zwischen 18 und 74), 87% waren weiblich und 59% waren weißer Herkunft. Die mittlere Migränehäufigkeit bei Baseline betrug 18.6 Migränetage pro Monat und war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

#### Primärer Endpunkt:

Die durchschnittliche Veränderung der mittleren Anzahl monatlichen Migränetage (MMD) gegenüber Baseline während der 12-wöchigen Behandlungsphase betrug für Atogepant 30 mg -7.5 Tage, -6.9 Tage für Atogepant 60 mg sowie -5.1 Tage für Placebo. Die Veränderung (kleinste-Quadrat-Mittelwert) gegenüber Placebo war in beiden Atogepant-Behandlungsarmen statistisch signifikant. [Abbildung 3]

	Placebo (n=246)	Atogepant 30 mg twice a day (n=253)	Atogepant 60 mg once a day (n=256)
<b>Primary efficacy endpoint</b>			
Monthly migraine days			
Baseline	18.9 (4.8); 18.0 (16.0 to 22.6)	18.6 (5.1); 18.0 (15.0 to 22.0)	19.2 (5.3); 19.0 (15.0 to 24.0)
Change from baseline, least squares mean (SE)	-5.1 (0.4)	-7.5 (0.4)	-6.9 (0.4)
Atogepant vs placebo, LSMD (95% CI)	..	-2.4 (-3.5 to -1.3)	-1.8 (-2.9 to -0.8)
Adjusted p value	..	<0.0001	0.0009

Abbildung 3: Primärer Wirksamkeitsendpunkt PROGRESS [Pozo-Rosich P. et al. (2023)]

#### Sekundäre Endpunkte:

Es wurden 6 sekundäre Endpunkte definiert und gemäß vordefinierter Hierarchie getestet.

Der Unterschied gegenüber Placebo (kleinste-Quadrat-Mittelwert) war für alle definierten sekundären Endpunkte in beiden Atogepant-Behandlungsarmen statistisch signifikant. [Abbildung 4]

	Placebo (n=246)	Atogepant 30 mg twice a day (n=253)	Atogepant 60 mg once a day (n=256)
<b>Secondary efficacy endpoints</b>			
Monthly headache days			
Baseline	21.4 (4.1); 21.0 (18.0 to 25.0)	21.1 (4.1); 20.7 (18.0 to 24.6)	21.5 (4.3); 21.0 (18.0 to 25.9)
Change from baseline, least squares mean (SE)	-5.1 (0.4)	-7.4 (0.4)	-7.0 (0.4)
LSMD (95% CI)	..	-2.3 (-3.4 to -1.3)	-1.9 (-2.9 to -0.8)
Adjusted p value	..	<0.0001	0.0009
Monthly acute medication use days			
Baseline	15.4 (7.0); 16.0 (11.4 to 20.0)	14.5 (7.2); 15.0 (10.0 to 19.0)	15.5 (7.4); 16.0 (10.0 to 20.5)
Change from baseline, least squares mean (SE)	-4.1 (0.4)	-6.7 (0.4)	-6.2 (0.4)
LSMD (95% CI)	..	-2.6 (-3.6 to -1.6)	-2.1 (-3.1 to -1.1)
Adjusted p value	..	<0.0001	0.0009
≥50% reduction in 3-month average of monthly migraine days, n (%)	64 (26%)	108 (43%)	105 (41%)
Odds ratio vs placebo (95% CI)	..	2.1 (1.4 to 3.1)	2.0 (1.4 to 3.0)
Adjusted p value	..	0.0003	0.0009
Role function-restrictive domain score of MSQ v2.1			
Mean monthly score at baseline	43.6 (19.0)	44.0 (19.0)	43.6 (18.9)
Change from baseline in score at week 12	17.2 (1.4)	25.1 (1.4)	23.3 (1.4)
LSMD vs placebo (95% CI)	..	8.0 (4.3 to 11.6)	6.1 (2.5 to 9.8)
Adjusted p value	..	0.0003	0.0009
Performance of daily activities domain score of AIM-D			
Mean monthly score at baseline	29.5 (13.7)	29.3 (15.1)	31.2 (16.5)
Change from baseline in score across the 12-week treatment period	-9.4 (0.7)	-14.3 (0.7)	-12.8 (0.7)
LSMD vs placebo (95% CI)	..	-4.8 (-6.7 to -2.9)	-3.4 (-5.3 to -1.5)
Adjusted p value	..	0.0003	0.0009

Physical impairment domain score of AIM-D			
Mean monthly score at baseline	25.2 (13.5)	25.4 (15.4)	27.1 (16.6)
Change from baseline in score across the 12-week treatment period	-7.9 (0.7)	-12.1 (0.7)	-10.6 (0.7)
LSMD vs placebo (95% CI)	..	-4.2 (-6.0 to -2.4)	-2.7 (-4.5 to -1.0)
Adjusted p value	..	0.0003	0.0025

Abbildung 4: Sekundäre Endpunkte Non-EU Protokoll PROGRESS-Studie [Pozo-Rosich P. et al. (2023)]

## Sicherheit / Verträglichkeit

### Studie 1 - ADVANCE

Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen war in den Atogepant-Gruppen und Placebo vergleichbar (52.2% bis 53.7% Atogepant, 56.8% Placebo). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in den Atogepant-Gruppen waren Verstopfung (6.9% bis 7.7% vs. 0.5% Placebo), Übelkeit (4.4% bis 6.1% vs. 1.8% Placebo) und obere Atemwegsinfekte (3.9% bis 5.7% vs. 4.5% Placebo). In der Placebo-Gruppe waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse Infekte der oberen Atemwege (4.5%), Harnwegsinfektionen (3.6%) und Nasopharyngitis (3.6%). 2 Patienten unter Atogepant 10 mg, 2 Patienten unter Atogepant 30 mg, 1 Patient unter Atogepant 60 mg sowie 5 Patienten in der Placebo-Gruppe wiesen erhöhte ALT- und AST Werte auf ( $\geq 3$  x des oberen normalen Grenzwertes). In der Atogepant 10 mg Behandlungsgruppe wurden 2 Fälle von schweren unerwünschten Ereignissen berichtet (Asthma, Opticusneuritis).

In der open-label Extension Studie (309-OLEX<sup>13</sup>) über 40 Wochen, welche Patienten der ADVANCE Studie einschloss, wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt.

### Studie 2 - PROGRESS

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren in der Atogepant-Gruppe Verstopfung (11% Atogepant 30 mg Behandlungsarm, 10% Atogepant 60mg Behandlungsarm, 3% Placebo) und Übelkeit (8% Atogepant 30 mg Behandlungsarm, 10% Atogepant 60 mg Behandlungsarm, 4% Placebo). Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren über alle Behandlungsgruppen niedrig (5% Atogepant 30 mg Behandlungsarm, 3% Atogepant 60 mg Behandlungsarm, 4% Placebo). Die häufigsten Arzneimittelbezogenen unerwünschten Wirkungen, welche zum Studienabbruch führten, waren in der Atogepant-Gruppe Übelkeit und Blähungen, sowie Migräne in der Placebogruppe.

Es wurden 5 Fälle (2 Atogepant 30 mg Behandlungsarm, 2 Atogepant 60 mg Behandlungsarm, 1 Placebo) von erhöhten ALT- und AST Werten registriert ( $\geq 3$  x des oberen normalen Grenzwertes). Diese wurden jedoch durch ein externes „hepatic adjudication committee“ als nicht behandlungsbezogen erachtet.

Auszug aus der Fachinformation:

„[...] Die Sicherheit von AQUIPTA wurde bei 2'657 Migränepatienten untersucht, die mindestens eine Dosis AQUIPTA erhielten. Davon wurden 1'225 Patienten mindestens 6 Monate lang und 826 Patienten mindestens 12 Monate lang mit AQUIPTA behandelt.[...]\”

„[...] Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren Übelkeit (7%), Verstopfung (7%) und Fatigue/Somnolenz (5%). Die meisten unerwünschten Wirkungen waren leichter oder mittelschwerer Natur. Die am häufigsten zu einem Behandlungsabbruch führende unerwünschte Wirkung war Übelkeit (0,6%).[...]\”

## Medizinische Leitlinien

### European Headache Federation (EHF) (2022)<sup>14</sup>

Atogepant wird in der Leitlinie der European Headache Federation nicht erwähnt. Monoklonale Antikörper, die auf den CGRP-Signalweg abzielen, werden für den Einsatz bei episodischer oder chronischer Migräne empfohlen.

<sup>13</sup> Klein B. et al. (2022). Safety and tolerability results of atogepant for the preventative treatment of episodic migraine from a 40-week, open-label multicenter extension of the phase 3 ADVANCE trial. Cephalgia, Jan;43(1):3331024221128250. doi: 10.1177/03331024221128250

<sup>14</sup> Sacco, S., et al., European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. J Headache Pain, 2022. 23(1): p. 67

Eine Aktualisierung der Stellungnahme wurde im April 2024 veröffentlicht:

**Andrew C. et al. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update (Headache: The journal of Head and Face Pain, Volume 64, Issue 4, April 2024, p. 331-468**

*„[...] The evidence for the efficacy, tolerability, and safety of CGRP-targeting migraine preventive therapies (the monoclonal antibodies: erenumab, fremanezumab, galcanezumab, and eptinezumab, and the gepants: rimegepant and atogepant) is substantial, and vastly exceeds that for any other preventive treatment approach. The evidence remains consistent across different individual CGRP-targeting treatments and is corroborated by extensive “real-world” clinical experience. The data indicates that the efficacy and tolerability of CGRP-targeting therapies are equal to or greater than those of previous first-line therapies and that serious adverse events associated with CGRP-targeting therapies are rare.[...]"*

*„[...] Acknowledging these potential benefits, we recognize that the CGRP- targeting preventive therapies are significantly more expensive on a yearly basis than most of the previously established therapies, and some argue that this expense is a primary consideration in clinical decision-making. It is not our intention to justify the cost of the CGRP-targeting preventive therapies, and the AHS continues to encourage approaches to lowering costs of treatments of all kinds.[...]"*

### **Therapieempfehlungen für primäre Kopfschmerzen. Schweizerische Kopfwehgesellschaft 2021, Auflage 11.1**

Es werden Antidepressiva, Antikonvulsiva, Betablocker und blutdrucksenkende Medikamente, s.c. CGRP-monoklonale Antikörper (Erenumab, Fremenezumab, Galcanezumab), CGRP-Antagonisten (Rimegepant, Atogepant), Kalziumantagonisten, sowie Substanzen wie Magnesium oder Botulinum-Toxin Typ für die chronische Migräne ohne Angabe von Prioritäten empfohlen.

#### **Antidepressiva**

Amitriptylin*	10-75 mg/d
Duloxetin	30-60 mg/d
Trimipramin	10-25 mg/d
Venlafaxin	75-150 mg/d

#### **Antikonvulsiva**

Lamotrigin (mit Aura)	25-200 mg/d
Topiramat*	75-100 mg/d
Valproat	500-1500 mg/d

**Cave:** Topiramat und Valproat teratogen, sichere Antikonzeption zwingend erforderlich

#### **Blutdrucksenkende Medikamente**

Bisoprolol	5-10 mg/d
Metoprolol*	50-200 mg/d
Propranolol*	40-240 mg/d
Candesartan	8-16 mg/d
Lisinopril	20 mg/d

#### **Calcium-Antagonisten**

Flunarizin**	(5-)10 mg/d, nicht > als 6 Monate
--------------	-----------------------------------

#### **CGRP- Antagonisten**

Rimegepant	75 mg (jeden 2. Tag)
Atogepant	10-60 mg/d

#### **Natürliche Substanzen**

Coenzym Q10	3x100 mg/d
Magnesium	2x300 mg/d
Melatonin	3 mg/d
Pestwurz	2x75 mg/d
Riboflavin (Vitamin B2)	2x200 mg/d

#### **CGRP-Antikörper**

(nur durch die Neurologin/den Neurologen verschreibbar)

Eptinezumab*	100 mg/3Mt oder 300 mg/3Mt
Erenumab*	70 oder 140 mg/Mt
Fremenezumab*	225 mg/Mt oder 675 mg/3Mt
Galcanezumab*	120 mg/Mt (Loading Dose 240 mg)

#### **Therapie der chronischen Migräne**

Botulinum Toxin Typ A*	155 E
CGRP/Rezeptor Antikörper*	vgl. oben
Topiramat*	100-200 mg/d

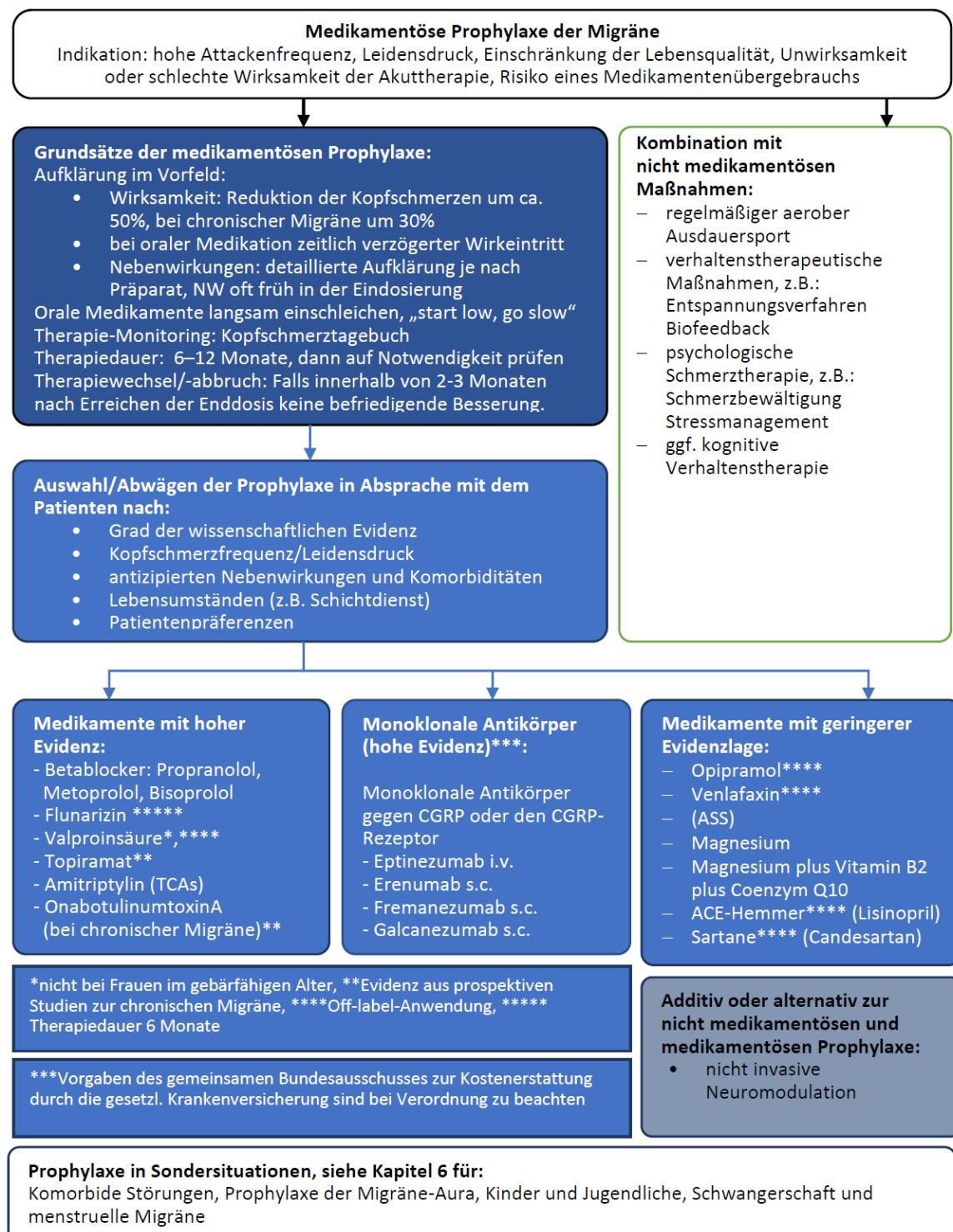
\*in der Schweiz zugelassen zur Migränebehandlung

\*\*Produktion eingestellt

### **Die AWMF S1-Guideline «Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne»**

(Registernummer 030/057, Stand 18.10.2022, gültig bis 31.12.2026) bildet folgendes Behandlungsschema zur Prophylaxe der Migräne ab:

Abbildung 2. Medikamentöse Prophylaxe der Migräne



Gepante der 2. Generation werden noch nicht im Behandlungsschema berücksichtigt.

Zu Atogepant wird in der Leitlinie folgendes erwähnt:

„[...] Atogepant – ein weiteres Gepant der 2. Generation wird derzeit nur für die Prophylaxe der Migräne untersucht. Es befindet sich in Europa im Zulassungsverfahren. [...]“

Rimegepant ist ein weiters Gepant der 2. Generation und in Deutschland für die Prophylaxe der episodischen Migräne zugelassen jedoch noch nicht verfügbar (Stand 12/2022).

**UptoDate** (last updated 16.04.2024)

### Preventive treatment of episodic migraine in adults

„[...] First-line agents – For most patients with episodic migraine ( $\leq 14$  headache days per month) who have an indication for preventive therapy (see 'Indications' above), we suggest initial treatment with amitriptyline, venlafaxine, one of the beta blockers (metoprolol or propranolol), topiramate, or one of the calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonists.

Approximately half of patients given any of these drugs will have a 50 percent reduction in the frequency of headache, but the doses required may lead to intolerable side effects for some medications. The choice among preventive agents of similar efficacy should be individualized according to patient-specific characteristics, comorbid conditions, medication side effect profile, medication cost, and patient values and preferences.

We include CGRP antagonists (erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab, rimegepant, atogepant) among first-line options, in agreement with a 2024 position statement from the American Headache Society. Evidence of efficacy, safety, and tolerability of these agents has been established in several clinical trials, meta-analyses, and postapproval open-label cohort studies. They may provide earlier benefit than other preventive agents, and the formulations given by injection may also be helpful for those who have difficulty complying with preventive medications that require daily dosing. They may also be used for those with marked disability from frequent migraine who do not respond to or cannot tolerate other options. However, cost or insurance approval may limit access to these agents as first-line therapy for some patients.

Second-line agents – We suggest the use of second-line agents for the prevention of episodic migraine for patients with a contraindication to or inadequate response (after at least eight weeks at a therapeutic dose) of two or more first-line drugs. These include other antihypertensives such as candesartan, lisinopril, verapamil, valproate, venlafaxine, memantine, and gabapentin. [...]“

**Uptodate** (last updated 26.04.2024)

### Chronic Migraine

„[...] The choice among migraine prophylactic agents depends upon individual patient factors and comorbid conditions (table 5). (See 'Pharmacotherapy' above and 'Choosing an agent' above.)

- For patients with chronic migraine who desire pharmacologic treatment, we suggest a trial with one of the first-line prophylactic migraine medications (Grade 2C). First-line prophylactic agents are propranolol, amitriptyline, topiramate, and CGRP antagonists (eg, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab, or atogepant). (See 'First-line agents' above.)
- For patients with chronic migraine who have failed treatment with at least two first-line agents, options include onabotulinumtoxinA injections, occipital nerve blocks, candesartan, venlafaxine, valproic acid and its derivatives, verapamil, other beta blockers, gabapentin, magnesium, riboflavin, or other tricyclic antidepressants. While comparative efficacy studies are lacking, botulinum toxin and occipital nerve blocks (ONBs) have the most evidence of efficacy in placebo-controlled studies in these patients. (See 'Second- and third-line agents' above.)
- Third-line agents for those who fail treatment with first- and second-line agents include feverfew, tizanidine, memantine, pregabalin, cyproheptadine, and zonisamide. (See 'Second- and third-line agents' above.) [...]“

### Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien mit anderen Migränetherapeutika wie beispielsweise den "klassischen" oralen Migräneprophylaktika oder den monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor vor.

Arzneimitteltherapie hält folgendes fest [Arzneimitteltherapie.de 2022, Stand 29. Januar 2022]:

„[...] In der Prophylaxe der episodischen Migräne erreichten die Präparate [Eptinezumab, Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab] gemeinsam eine mittlere Reduktion der monatlichen Migränetage von -3.45 (95% KI  $\pm 0.24$ ), während mit Placebo in diesen Studien eine Reduktion von -2.12 (95% KI  $\pm 0.41$ ) erreicht wurde. Zur Prophylaxe der chronischen Migräne ergab sich eine Reduktion von -5.93 (94% KI  $\pm 1.00$ ) Tagen gegenüber -3.75 (95% KI  $\pm 1.23$  Tage). [...]“

„[...] In den Studien zur Prophylaxe der episodischen Migräne erzielten die mAK eine 50%-Responder-rate von 44.68% (95% CI ± 3.72) versus Placebo 32.67% (95% CI ± 4.40). Bei der chronischen Migräne betrug die 50% Responderrate 41.76% (95% CI ± 7.7) für mAK versus 23.93% (95% CI ± 9.10) für Placebo. [...]“

Von der Zulassungsinhaberin wurden folgende drei Metaanalysen eingereicht:

- Haghdoost et al<sup>15</sup> (2023) schlussfolgerten in einer Metaanalyse mit den CGRP-monoklonalen Antikörper Erenumab, Eptinezumab, Fremenezumab und Galcanezumab, sowie mit den kleinen Molekülen der CGRP-Antagonisten Ato- und Rimegepant, dass diese effektiver als Placebo sind. Die Unterschiede zwischen den Wirkstoffen sind jedoch gering.
- Messina et al.<sup>16</sup> (2023) kamen zum Schluss, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit von CGRP mAbs (Erenumab, Eptinezumab, Fremenezumab, Galcanezumab) und niedermolekularen CGRP-Rezeptorantagonisten (Atogepant, Rimegepant) sichere und gut verträgliche Migräneprophylaktika sind. Atogepant und Galcanezumab (EMGALTY) zeigten im Vergleich zu Placebo, Eptinezumab (VYEPTI) und Fremenezumab (AJOVY) die grösste Wahrscheinlichkeit behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse.
- Lampl et al.<sup>17</sup> (2022) halten in ihrer Metaanalyse fest, dass die CGRP mAbs die höchste Wirksamkeit und niedrigste Inzidenz von unerwünschten Wirkungen verglichen mit Placebo zeigten, gefolgt von niedermolekularen CGRP-Rezeptorantagonisten. Ältere Substanzklassen, scheinen weniger wirksam zu sein und verzeichnen ein höheres Risiko an unerwünschten Wirkungen.

Die Zulassungsinhaberin erwähnt ausserdem die Studiendaten von Tassorelli et al<sup>18</sup>, welche am American Headach Society Meeting im Juni 2023 präsentiert wurden. Die Studie vergleicht indirekt Atogepant und Rimegepant anhand einer MAIC-Analyse (MAIC=matching-adjusted indirect comparison). Atogepant erreichte eine grösse Reduktion an durchschnittlichen Migränetagen pro Monat gegenüber Rimegepant. (-1.65 gegenüber -1.5). Inwiefern diese Daten eine Überlegenheit gegenüber Rimegepant aufzeigen vermögen, ist unklar.

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Atogepant zeigt in den beiden Zulassungsstudien ADVANCE und PROGRESS eine signifikante Reduktion der durchschnittlichen Anzahl Migränetage pro Monat (primärer Endpunkt) gegenüber Placebo in der 12-wöchigen Behandlungsphase bei episodischer (Atogepant 10 mg -3.7 Tage, -, -4.2 Tage für Atogepant 60 mg und -2.5 Tage für Placebo; p<0.001) und chronischer Migräne (-6.9 Tage für Atogepant 60 mg sowie -5.1 Tage für Placebo; p=0.0009).

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren Übelkeit (7%), Verstopfung (7%) sowie Fatigue/Somlonenz (5%), Gewichtsabnahme und gelegentlich erhöhte ALT/AST-Werte.

Wichtig ist zu erwähnen, dass die pivotalen Studien wesentliche Patientengruppen mit klinisch relevanten kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen wie ischämische Herzkrankung, Herzrhythmus- oder Reizleitungsstörungen, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke, Herzinsuffizienz, unkontrollierter Bluthochdruck ausschlossen. Direkte Vergleichsstudien zu andren Substanzen zur Migräneprophylaxe fehlen. Die direktvergleichende Studie gegenüber Topiramat wird im Q2 2026 und die Resultate der Follow-up PROGRESS Studie werden voraussichtlich Q4 2024/ Q1 2025 erwartet.

<sup>15</sup> Haghdoost et al. 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. Cephalgia 2023, Vol. 43(4) 1-14.

<sup>16</sup> Messina et al. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: A systematic review and network meta-analysis. Cephalgia 2023, Vol. 43(3) 1-14.

<sup>17</sup> Lampl et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. The Journal of Headache and Pain. (2023),24:56. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01594-1>

<sup>18</sup> Tassorelli et al. Comparative Efficacy, Quality of Life, and Safety/Tolerability of Atogepant and Rimegepant in Migraine Prevention:A Matching-Adjusted Indirect Comparison. Präsentiert am American Headache Society Annual Meeting im Juni 2023

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Die empfohlene Dosis für Migräneprophylaxe beträgt 60 mg Atogepant einmal täglich. Bei schwerer Niereninsuffizienz, terminalem Nierenversagen und bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP3A4-/OATP-Inhibitoren wird die Dosis auf einmal täglich 10 mg reduziert. AQUIPTA 60 mg sowie AQUIPTA 10 mg werden in der Packungsgrösse von 28 Tabletten angeboten.

#### **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

##### **Swissmedic (Verfügung Gutheissung vom 06. März 2024)**

Der Indikationswortlaut wurde von Swissmedic liberaler gewählt als derjenige der EMA, welche den Einsatz von AQUIPTA nach mindestens 4 Migränetage pro Monat vorsieht.

#### **EMA Assessment Report (EMA/CHAMP/326142/2023 22.Juni 2023)**

Das allgemeine Nutzen-/Risiko-Profil wurde von der EMA als positiv bewertet.

##### **3.3. Favourable effects**

*„[...] Efficacy of atogepant in prevention of episodic and chronic migraine was demonstrated based on statistically significant and clinically relevant results obtained across primary and secondary endpoints in both pivotal trials. The favourable outcome further translates into early onset of effect within the first month of treatment and persistence of effect over 52-week duration. Robustness of data was demonstrated across relevant subgroups per baseline disease burden (mean monthly MDs), and prevalent medication overuse, resp. concomitant prophylactic treatment in CM participants. [...]“*

##### **3.4 Uncertainties and limitations about favourable effects**

*„[...] Given the overall positive efficacy results, there is little uncertainty about the favourable effects of atogepant in the targeted population. However, there is some concern related to the choice of the dosing interval proposed for the atogepant 60 mg standard daily dose that is to be taken as a single dose (QD), while numerically more favourable results were obtained for the atogepant 30 mg BID dose arm. [...]“*

*„[...] Despite numerically more favourable results for the 30 mg BID dose arm across primary and secondary endpoints, the applicant's posology strategy is to confine to the uniform 60 mg once daily dosing schedule in order to provide a simple and convenient posology scheme. This is assumed to best promote patient compliance, which is an established challenge in migraine prevention. [...]“*

##### **3.5 Unfavourable effects**

*„[...] Overall safety data as obtained from RCTs point to a rather favourable safety profile of atogepant. Concerns about hepatic safety of atogepant, however, have arisen after receipt of a post-marketing report of possible DILI that was observed in a female patient during the first months of marketing in the US. Overall exposure to atogepant is sufficiently large. A total of N=3230 unique participants (including 604 healthy volunteers, 656 participants with CM, and 1970 EM patients) were exposed to at least 1 dose of atogepant during clinical development. With regard to the duration of exposure, the minimum requirements as specified per ICH E1 Guidance are fulfilled. [...]“*

##### **3.6 Uncertainties and limitations about unfavourable effects**

###### **Hepatic safety**

*„[...] The fact that the overall frequency of liver enzyme elevations was not increased in atogepant patients as compared to patients receiving placebo in the PCS dataset, or to subjects receiving SOC in LT study 302 is providing reassurance. In line with results obtained from the DILIsym model (including *in vitro* tests of mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and alterations in bile acid homeostasis) atogepant is not considered to intrinsically induce hepatotoxicity. [...]“*

##### **FDA**

Im „Integrated Review“ zieht die FDA folgende Bilanz:

*„[...] The Applicant has clearly demonstrated the efficacy of atogepant for the proposed indication in two 12-week placebo-controlled, double-blind, parallel-arm clinical trials that enrolled adult migraine patients with 14 or fewer headache days per month. [...]“*

*„[...] The safety database for atogepant was adequate for the proposed dosing regimens and the intended patient population. Overall, atogepant has a favorable safety profile, and the safety findings can be adequately addressed in labeling and by routine and enhanced pharmacovigilance. Common adverse reactions associated with treatment include constipation, nausea, fatigue, and decreased appetite. Enhanced pharmacovigilance will be requested for serious gastrointestinal toxicity, based on a signal for such events in the CGRP antagonist class, along with a theoretical risk based on the presence of CGRP receptors in the gastrointestinal system. There was no evidence to suggest the presence of an ischemic risk with atogepant, also a theoretical concern with CGRP antagonists; however, enhanced pharmacovigilance for such events will be requested, consistent with the approach taken to all approved drugs of this class. Although there was no signal of serious hepatotoxicity, increases in liver function tests associated with atogepant treatment have been observed and will be described in labeling. Enhanced pharmacovigilance will also be requested for liver injury events. [...]“*

*„[...] Based upon review of all available efficacy and safety data, the benefits of atogepant clearly outweigh the risks for the preventive treatment of episodic migraine in adults. [...]“*

#### **Beurteilung durch ausländische Institute**

**IQWiG und G-BA** (Abfrage 03.Mai 2024): keine Beurteilung vorhanden.

**NICE** (Abfrage 20. September 2023): Beurteilung ausstehend. Publikation erwartet am 15. Mai 2024.

#### **SMC (08. September 2023)**

*„[...] Indication under review: for the prophylaxis of migraine in adults who have at least 4 migraine days per month.*

*SMC restriction: for patients with chronic and episodic migraine who have had prior failure on three or more migraine preventive treatments. Atogepant provides an additional treatment choice in the therapeutic class of calcitonin gene-related peptide (CGRP) inhibitors. [...]“*

#### **HAS (06. Dezember 2023)**

*Place dans la stratégie thérapeutique :*

*„[...] AQUIPTA (atogépant) constitue une option médicamenteuse chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, après échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire établie, avec antécédent récent (< 6 mois) de syndrome coronarien aigu ou AVC/AIT, ou HTA). Dans les autres situations cliniques incluant les patients avec moins de 8 jours de migraine par mois, naïfs de traitement ou en échec à un seul traitement prophylactique, ainsi que les patients avec atteinte cardiovasculaire, AQUIPTA (atogépant) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique. [...]“*

#### *Service médical rendu*

*„[...] IMPORTANT uniquement dans le traitement préventif de la migraine chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire établie, avec antécédent récent (< 6 mois) de syndrome coronarien aigu ou AVC/AIT, ou HTA), INSUFFISANT pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM, au regard des alternatives disponibles. [...]“*

*„[...] Amélioration du Service Médical Rendu*

*Compte tenu :*

- *de la démonstration de la supériorité de l'atogépant 60 mg et 10 mg uniquement par rapport au placebo dans la migraine épisodique et la migraine chronique, et en particulier au cours d'une étude chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques, avec une quantité d'effet modérée sur la variation du nombre de jours de migraine par mois entre l'inclusion et à 12 semaines pour l'atogépant 60 mg uniquement (critère de jugement principal) : -2,4 jours, chez des patients ayant 9 jours de migraine par mois en moyenne à l'inclusion,*

- de la démonstration de la supériorité par rapport au placebo en termes de qualité de vie (critères de jugement secondaires hiérarchisés) chez des patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques avec une quantité d'effet correspondant à une variation de 17,9 points sur 100 sur le sous-score du domaine restrictif du questionnaire MSQ (version 2.1), chez des patients ayant un score à l'inclusion de 42,3 points, et variation de -6,4 points sur 78 sur le score d'impact de la migraine HIT-6 chez des patients ayant un score à l'inclusion de 64,5 points,
- des données de tolérance robustes disponibles à court terme et des incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment en termes de risques cardiovasculaires dans un contexte où les patients atteints de maladies cardiovasculaires sévères étaient exclus des études,
- de l'absence de données robustes par rapport à un comparateur actif dans un contexte où la totalité des patients de l'étude ELEVATE était en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques oraux antérieurs, dont la majorité à 2 traitements prophylactiques (56,0%)
- et malgré le besoin médical dans cette population atteinte de migraine sévère dont la qualité de vie est particulièrement altérée.[...]"

**NCPE** (Abfrage 25. Oktober 2023):

„[...] Prophylaxis of migraine in adults who have at least 4 migraine days per month.

A full HTA is recommended to assess the clinical effectiveness and cost effectiveness of atogepant for this indication on the basis of the proposed price relative to currently available therapies.\*

*\*This recommendation should be considered while also having regard to the criteria specified in the Health (Pricing and Supply of Medical Goods) Act 2013. [...]"*

**CADTH** (14. Juni 2023)

Die Beurteilung von CADTH basiert auf drei Studien zur Prophylaxe episodischer Migräne (ADVANCE, CGP-MD-01 und ELEVATE):

„[...] CADTH recommends that Qulipta be reimbursed by public drug plans for the prevention of episodic migraine, if certain conditions are met. [...]“

„[...] In addition to following the pre-existing criteria for other CGRP inhibitors, Qulipta should not be used in combination with other CGRP inhibitors. Qulipta should only be reimbursed if the cost is reduced such that the total treatment cost of Qulipta does not exceed the total treatment cost of the least costly CGRP inhibitor reimbursed for the preventive treatment of episodic migraine in adults. [...]“

Die Beurteilung zur Prophylaxe der chronischen Migräne ist noch nicht vorhanden.

### **Expertengutachten**

Die Zulassungsinhaberin hat zwei Expertengutachten eingereicht:

Unter anderem wird die Notwendigkeit von Basistherapien mit neuartigen/anderen Mechanismen erwähnt, die über die alten oralen Migräne Prophylaxen hinaus eingesetzt werden können. Zudem wird die hohe Wirksamkeit der bereits zugelassenen CGRP-Antikörper erwähnt, welche auch bei therapierefraktärer Migräne ihre Wirksamkeit aufzeigen. Es wird jedoch auf die parenterale Verabreichungsart und den damit verbundenen Nebenwirkungen hingewiesen. Eine orale CGRP-Antagonisten Therapie wäre daher wünschenswert. Weiter wird darauf verwiesen, dass es wichtig sei, den administrativen Aufwand für die Verschreibung und Weiterführung einer Prophylaxe mit Atogepant so gering wie möglich zu halten. Es wird daher von einer obligatorischen Therapiepause nach 12 Monaten abgeraten, wie auch von einer Einschränkung im Wechsel der Therapie, was aktuell nur aus Verträglichkeitsgründen erlaubt sei.

### **Medizinischer Bedarf**

Migräne ist eine der häufigsten Kopfschmerzformen. Die höchste Prävalenz besteht zwischen dem 20. und dem 50. Lebensjahr. Oft ist eine psychiatrische Komorbidität vorhanden. Bei einer chronischen Migräne manifestiert sich diese meist in der Form einer Depression. Darüber hinaus wird die Diagnose durch die Subjektivität der Kriterien einer Migräne stark beeinflusst, es fehlen klar definierte Laborparameter oder Ähnliches zur eindeutigen Diagnosestellung. Gemäß der S1 Leitlinie soll bei häufigen Migräneattacken bzw. Migräneattacken mit ausgeprägten Beschwerden oder anhaltender Aura, bei

erhöhtem Leidensdruck, bei einer Einschränkung der Lebensqualität, bei Unwirksamkeit oder schlechter Wirksamkeit der Akuttherapie sowie bei einem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs, neben der Vorbeugung durch Informationen und Verhaltensmodifikation eine medikamentöse Migräne prophylaxe angeboten werden. Ziel ist es, die Frequenz, Stärke und/oder Dauer der Attacken zu reduzieren.

Lange beschränkte sich die medikamentöse Prophylaxe der Migräne auf Therapien, die ursprünglich für andere Indikationen entwickelt wurden. Seit 2018 stehen monoklonale Antikörper (mAK) zur Blockade von CGRP oder des CGRP-Rezeptors zur Verfügung (AIMOVIG (Erenumab), AJOVY (Fremanezumab), EMGALITY (Galacanezumab), VYEPTI (Eptinezumab)). Mit der Zulassung von VYDURA (Rimegeptant) im Oktober 2023 kam in der Schweiz die neue orale Wirkstoffgruppe der Gepante (CGRP-Rezeptorantagoisten) dazu. AQUIPTA (Atogepant) ist der zweite Vertreter dieser neuen Wirkstoffklasse. Im Gegensatz zu VYDURA ist AQUIPTA zur Prophylaxe und nicht zur Akuttherapie der Migräne zugelassen. Es liegen keine direktvergleichenden Studien für AQUIPTA mit den Therapeialternativen vor.

### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die erforderlichen Dosisstärken und Packungsgrössen werden angeboten. Aufgrund des molekularen Angriffspunktes von Atogepant und der ähnlichen Wirkung im indirekten Vergleich sieht das BAG den Platz in der Therapie analog zu den Antikörpern gegen CGRP oder CGRP-Rezeptor, welche bereits in den Leitlinien erwähnt werden. Mit VYDURA (Rimegeptant) wurde per 1. Mai 2024 der erste Vertreter der neuen Wirkstoffgruppe der Gepante in die SL aufgenommen. Eine entsprechende Limitierung analog den Therapeialternativen, angepasst an die vorliegende Studienkriterien ist deshalb Voraussetzung zur Erfüllung des Kriteriums der Zweckmässigkeit.

### **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Tabletten, 10 mg, 28 Stk.	Fr. 372.70	Fr. 444.70
Tabletten, 60 mg, 28 Stk.	Fr. 372.70	Fr. 444.70

- mit einer befristeten Limitierung bis 31. Mai 2026:

*Befristete Limitation bis 31.05.2026*

*Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Die Erteilung der Kostengutsprache hat eine Dauer von 12 Monaten abzudecken.*

*Die Diagnosestellung, die Verordnung von AQUIPTA und die Verlaufskontrolle darf ausschliesslich durch einen Facharzt FMH der Neurologie erfolgen.*

*AQUIPTA einmal täglich eine Tablette wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit während mindestens eines Jahres vorbestehender chronischer Migräne (Baseline: Mindestens 15 Migränetage pro Monat und von unbehandelt mindestens 4h Dauer pro Tag lückenlos dokumentiert über mindestens 3 Monate) oder episodischer Migräne (Baseline: Mindestens 8 Migränetage pro Monat von unbehandelt mindestens 4h Dauer pro Tag lückenlos dokumentiert über mindestens 3 Monate mit Aura oder mit starker Schmerzintensität kombiniert mit starker Übelkeit/Erbrechen oder stark beeinträchtigender Photophobie oder Phonophobie) vergütet, sofern die Patienten auf mindestens zwei prophylaktische Therapien mit einem Betablocker, Kalziumantagonisten, Antikonvulsivum oder Amitriptylin die je während mindestens 3 Monaten eingesetzt wurden, unzureichend angekommen haben oder bei denen alle oben aufgeführten Migräneprophylaktika (mit Ausnahme von Kalziumantagonisten) kontraindiziert sind oder wenn diese Therapien (mit Ausnahme von Kalziumantagonisten) aufgrund von belegten, klinisch relevanten Nebenwirkungen abgebrochen werden musste. Ein unzureichendes Ansprechen gilt als belegt, wenn nach 3-monatiger Behandlung mit*

*einem Migräneprophylaktikum keine Reduktion der Migränetage um mindestens 50% gegenüber Therapiebeginn erzielt wurde.*

*Auf Verlangen müssen dem Vertrauensarzt des Krankenversicherers folgende Dokumente eingereicht werden:*

- Dokumentation der Therapiedauer vor der Behandlung mit AQUIPTA und des unzureichenden Ansprechens der Prophylaktika (z.B. anhand der Krankengeschichte oder Migränetagebuch)
- Vor Therapiebeginn: Migränetagebuch mindestens ab 3 Monate vor Therapie mit AQUIPTA
- Nach Therapiebeginn: Migränetagebuch nach 3, 6 und 12 Monaten der AQUIPTA Therapie.

*Kontrolle nach 3 Monaten:*

*- Die Behandlung mit AQUIPTA darf basierend auf einer Kontrolle durch den Facharzt FMH der Neurologie 3 Monate nach Therapiebeginn nur fortgesetzt werden, wenn die durchschnittliche Anzahl Migränetage pro Monat gegenüber dem Durchschnittswert der 3 Monate vor Therapiebeginn mit AQUIPTA reduziert wurde und diese Reduktion anhand eines Migränetagebuches belegt werden kann.*

*Kontrolle nach 6 Monaten:*

- Die Behandlung mit AQUIPTA darf basierend auf einer erneuten Kontrolle durch den Facharzt FMH der Neurologie 6 Monate nach Therapiebeginn nur fortgesetzt werden, wenn die durchschnittliche Anzahl Migränetage pro Monat gegenüber dem Durchschnittswert der 3 Monate vor Therapiebeginn mit AQUIPTA um mindestens 50% reduziert wurde und diese Reduktion anhand eines Migränetagebuches belegt werden kann.
- Die Reduktion um mindestens 50% der Migränetage ist dem Vertrauensarzt des Krankenversicherers schriftlich zu melden.

*Falls eine Therapie mit AQUIPTA nach 3 oder 6 Monaten infolge unzureichender Wirksamkeit abgebrochen werden muss, werden sämtliche weiteren Behandlungsversuche mit AQUIPTA oder mit einem anderen CGRP-Rezeptor-Antagonisten od. CGRP-Inhibitor (unabhängig vom Verabreichungsweg) nicht mehr erstattet.*

*Absetzen der Therapie nach 1 Jahr:*

*- Spätestens ein Jahr nach Therapiebeginn muss die Therapie abgesetzt werden. Erleidet der/die Patient(in) innerhalb von 6 Monaten nach Absetzen der Therapie einen Rückfall (mindestens 8 Migränetage in 30 Tagen), kann eine Wiederaufnahme einer CGRP-Rezeptor-Antagonisten od. CGRP-Inhibitor Therapie (unabhängig vom Verabreichungsweg) mittels erneuter Kostengutsprache für 12 Monate beantragt werden. Tritt der Rückfall nach 6 Monaten auf, muss der/die Patient(in) erneut die Kriterien wie bei der ersten Verschreibung erfüllen.*

*Nach dem 2. Therapiejahr und in den Folgejahren:*

*- Sowohl nach dem 2. Therapiejahr und in den Folgejahren muss eine Therapiepause wie oben angegeben eingehalten werden. Danach kann der/die Patient(in) die Therapie mit CGRP-Rezeptor-Antagonisten od. CGRP-Inhibitoren (unabhängig vom Verabreichungsweg) wieder aufnehmen, wenn er/sie die Kriterien erneut erfüllt. Dies kann solange fortgesetzt werden, wie die Therapie noch notwendig und wirksam ist.*

*• mit Auflagen:*

- Die Aufnahme erfolgt befristet auf 2 Jahre. Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegerüsts ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung d.h. bis zum 7. Termin 2025 der EAK die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) des Arzneimittels erneut beurteilen kann. Im Rahmen des NA Gesuches nach Befristung sind u.a. auch die Resultate der Verlängerungsstudie über ein Jahr einzureichen.
- Bei Überprüfung der Wirtschaftlichkeit von AQUIPTA 12 Monate nach SL-Aufnahme gilt es die Marktverteilung (Market-share) in der Schweiz zwischen AQUIPTA 10 mg, 28 Stk. und 60 mg 28 Stk. zu prüfen. Dabei hat die Zulassungsinhaberin die aktuellen Verkaufszahlen einzurichten. Das BAG sieht allenfalls vor, bei Bedarf Massnahmen festzulegen respektive ein Flat-

Pricing gemäss Gewichtung der Markverteilung der beiden Dosisstärken umzusetzen, damit das Kriterium der Wirtschaftlichkeit gewährleistet bleibt.

- Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme in die SL bzw. Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Zulassungsinhaberin soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwähnung in Kapitel 1.3.4 der Verfügung sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zu widerhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.

**5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Mai 2026.**