

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atogepant (AQUIPTA®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.02.2025

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	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

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: Calcitonin-Gene-Related Peptide (CGRP)-Rezeptor-Antagonismus innerhalb des trigeminovaskulären Weges.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Adenylylcyase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CGRP	Calcitonin-Gen-Related-Peptide
CLR	Calcitonin-Rezeptor-ähnlichen-Rezeptor
CM	Chronische Migräne
EM	Episodische Migräne
mAb	Monoklonaler Antikörper
PKA	Proteinkinase A
PZN	Pharmazentralnummer
RAMP1	Rezeptoraktivitätsmodifizierendes Protein 1
RCP	Receptor component protein

Hinweis zur Verwendung geschlechtergerechter Sprache

In diesem Dossier wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint.

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:	Atogepant
Handelsname:	AQUIPTA®
ATC-Code:	N02CD07

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.

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19440747	EU/1/23/1750/001	10 mg	28 Tabletten
19440747	EU/1/23/1750/002	10 mg	98 Tabletten
19440753	EU/1/23/1750/003	60 mg	28 Tabletten
19440753	EU/1/23/1750/004	60 mg	98 Tabletten

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.

Atogepant ist ein potenter, selektiver Rezeptor-Antagonist, der die Bindung des Calcitonin-Gen-Related-Peptides (CGRP) an seinen Rezeptor inhibiert. Er wird gemäß Fachinformation einmal täglich oral angewendet und ist bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat angezeigt [1].

Zum besseren Verständnis des Wirkmechanismus wird im Folgenden zunächst ein kurzer Überblick über die Pathophysiologie der Migräne gegeben. Anschließend wird der Wirkmechanismus von CGRP-Rezeptor-Antagonisten und Atogepant beschrieben.

Pathophysiologie der Migräne

Migräne ist eine komplexe, chronische Erkrankung mit wiederkehrenden Attacken, die durch physiologische Dysregulation der sensorischen Verarbeitung sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem zu häufig einseitig pulsierend-pochenden Kopfschmerzen führt. Während einer Attacke leiden viele Patienten zudem an Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Geräuschempfindlichkeit und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen [2]. Unbehandelt kann die Dauer der Attacke zwischen 4 und 72 Stunden betragen [3].

Migräne wird je nach Anfallshäufigkeit als episodische Migräne (EM; < 15 Kopfschmerztage pro Monat [bei Ausschluss einer CM-Diagnose]) oder chronische Migräne (CM; \geq 15 Kopfschmerztage pro Monat über mehr als 3 Monate, mit Merkmalen eines Migränekopfschmerzes an \geq 8 Tage pro Monat) klassifiziert [3-5]. Patienten mit episodischer Migräne können eine chronische Migräne entwickeln. Ein adäquates Migränemanagement mit akuter und/oder präventiver Behandlung kann die Chronifizierung der Migräne jedoch verhindern [2, 5].

Die Rolle der CGRP-Rezeptoren bei Migräne

Die Migräne unterteilt sich in verschiedene Phasen (Prodromalstadium, Aura-Phase, Kopfschmerzphase und Postdrom) in denen spezifische physiologische Mechanismen in

bestimmten Hirnregionen auftreten. In der Kopfschmerzphase wurde die Aktivierung des trigeminovaskulären Systems und die Freisetzung des Vasodilatation-vermittelnden CGRP als der primäre pathogenetische Mechanismus für die Entstehung von Migräne identifiziert [5]. CGRP und sein Rezeptor kommen in den Blutgefäßen der Meningen und des Gehirns des Menschen vor. CGRP ist ein Neurotransmitter und starker Dilatator der zerebralen und peripheren Blutgefäße. Bei Migräne ist er an der Regulierung des kardiovaskulären Systems, der Modulation von Schmerzrezeptoren und Blutgefäßen, der Schmerzsignalübertragung, der Vasodilatation und der Vermittlung neurogener Entzündungen beteiligt [6]. Während eines Migräneanfalls wird CGRP aus nozizeptiven Endigungen freigesetzt [7]. Die Bindung des Neuropeptids CGRP an den CGRP-Rezeptor auf vaskulären glatten Muskelzellen führt zur Aktivierung der Adenylcyclase (AC) (Abbildung 2-1). Die AC katalysiert die Synthese von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP). cAMP wiederum aktiviert die Proteinkinase A (PKA). Die Aktivierung von PKA führt zu einem Kaliumausstrom, der eine Hyperpolarisation der glatten Gefäßmuskulatur und eine Vasodilatation bewirkt, welches schließlich zu einer Sensibilisierung der perivaskulären Nozizeptoren und unter anderen zu den mit Migräne verbundenen Kopfschmerzen führt [7].

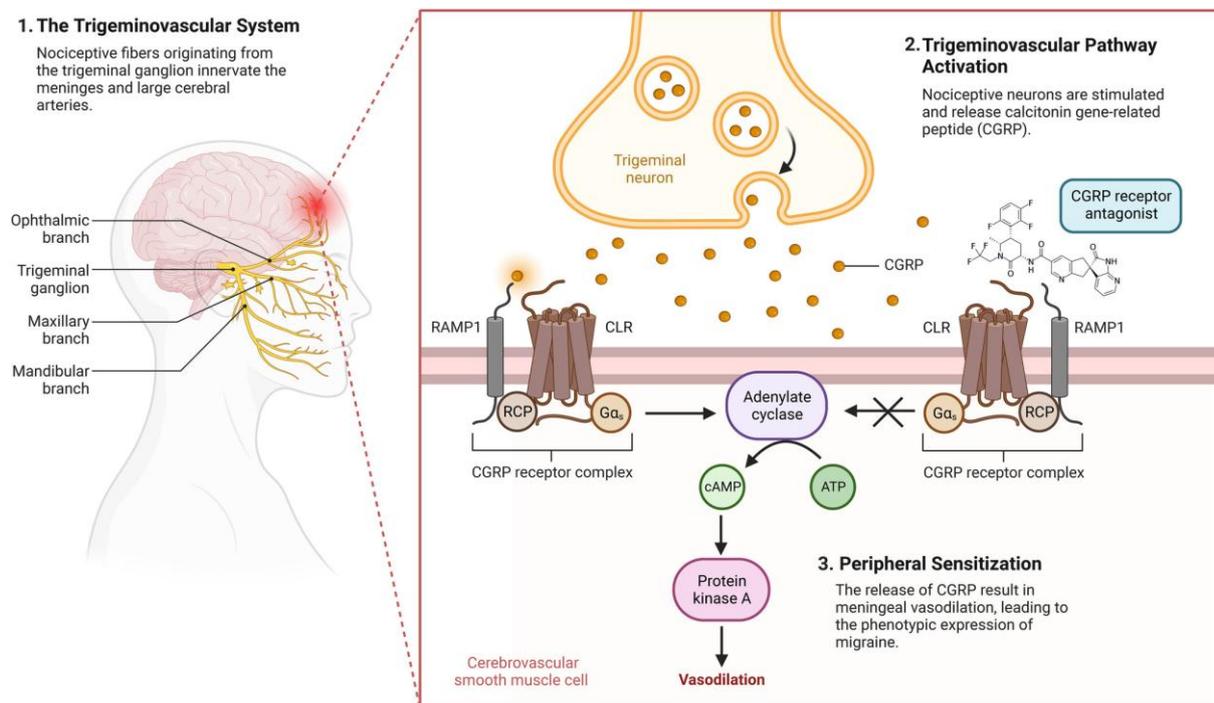


Abbildung 2-1: Calcitonin-Gen-Related Peptide (CGRP)-Rezeptor-Antagonismus innerhalb des trigeminovaskulären Weges

Der CGRP-Rezeptor-Komplex besteht aus dem Calcitonin-Rezeptor-ähnlichen-Rezeptor (CLR), dem Rezeptoraktivitätsmodifizierenden Protein 1 (RAMP1) und dem Receptor component protein (RCP). Die Bindung von CGRP an den CGRP-Rezeptor-Komplex auf den glatten Gefäßmuskelzellen führt durch die Aktivierung der AC, welche die Synthese von cAMP katalysiert zur Aktivierung der PKA und der damit verbundenen Vasodilatation sowie Sensibilisierung der perivaskulären Nozizeptoren [7].

Nach dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Forschung gibt es keine Heilung für Migräne. Daher liegt der Schwerpunkt der Migränebehandlung auf der Prophylaxe, um die Häufigkeit und Intensität der Attacken zu reduzieren. Therapien, die auf die Senkung des CGRP-Spiegels oder die Blockierung von CGRP-Rezeptoren abzielen, sind erfolgreiche Behandlungsmethoden für die akute und präventive Migränebehandlung. Der neue CGRP-Rezeptor-Antagonist Atogepant stellt durch seine schnelle Wirksamkeit und seine einfache, orale Anwendungsform eine vielversprechende Therapieoption dar [6].

Wirkmechanismus Atogepant

Aktuell sind in Deutschland drei monoklonale Antikörper gegen CGRP (Fremanezumab, Galcanezumab, Eptinezumab) und ein monoklonaler Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab) zugelassen [2]. Des Weiteren sind noch zwei CGRP-Rezeptor-Antagonisten, die so genannten Gepante (Rimegepant und Atogepant), zugelassen. Rimegepant und Atogepant zählen zu den Gepanten der zweiten Generation, die anders als die Gepante der ersten Generation keine Lebertoxizität aufweisen [8]. Rimegepant ist auf dem deutschen Markt bislang nicht verfügbar.

Atogepant senkt durch die Bindung an den CGRP-Rezeptor die Bindung des natürlichen CGRP-Liganden an seinen Rezeptor. Hierdurch verhindert Atogepant die CGRP-vermittelte Schmerzweiterleitung im zentralen Nervensystem und die CGRP-induzierte Vasodilatation in den meningealen Blutgefäßen, ohne zu einer Gefäßverengung zu führen [9, 10]. Da Atogepant, genau wie die anderen CGRP-gerichteten Therapeutika, nur begrenzt in das Gehirn eindringt und ein hohes Verteilungsvolumen aufweist, wirkt es hauptsächlich peripher, indem es die CGRP-Rezeptoren außerhalb der Blut-Hirn-Schranke hemmt [7]. Diese periphere Intervention ist ausreichend, um Migränekopfschmerzen und zentrale Migränesymptome zu verhindern. Atogepant wird zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat angewendet, einschließlich bei Patienten, bei denen frühere präventive Migränebehandlungen erfolglos waren. Der innovative Wirkstoff Atogepant zeichnet sich zudem sowohl durch sein unauffälliges Sicherheitsprofil als auch durch seine gute Verträglichkeit aus und verbessert somit die Alltagssituation einer breiten Bevölkerungsgruppe. Als orales Small Molecule differenziert sich das Sicherheitsprofil von Atogepant von selbst injizierbaren oder per Infusion verabreichten monoklonalen Antikörpern (mAb). Denn aufgrund seiner Eigenschaft als Small Molecule finden keine immunogenen Reaktionen statt (z. B. Bildung von neutralisierenden Anti-Drug-Antikörpern) und es kann mit einer langanhaltenden Wirksamkeit und Persistenz gerechnet werden [11]. In seiner Gesamtheit hebt sich Atogepant durch die genannten Eigenschaften, insbesondere die orale Darreichungsform, die geringe Halbwertszeit und langanhaltende Wirksamkeit von den bisher verfügbaren Therapiealternativen ab und stellt sowohl für therapie-naive als auch für therapieerfahrene Patienten eine wertvolle Therapieoption dar. Damit adressiert Atogepant den hohen therapeutischen Bedarf der bisher unzureichend versorgten Migränepatienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

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
AQUIPTA wird angewendet zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.	Nein	11.08.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Fachinformation von Aquipta[®] mit Stand vom 15.11.2024.

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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.

Die administrativen Angaben sowie die Angaben zum Anwendungsgebiet basieren auf der Fachinformation von Aquipta® sowie weiteren Zulassungsunterlagen.

Die Beschreibung der Pathophysiologie der Migräne sowie des Wirkmechanismus von Atogepant stammen aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen sowie aus Publikationen, die im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifiziert wurden.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Atogepant basiert auf Informationen aus der Fachinformation, relevanten Publikationen sowie internen Dokumenten von AbbVie.

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. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Aquipta® 10 mg/60 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 11/2024 [Zugriff: 20.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Diener H.-C., Förderreuther S., Kropp P. (2022): Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, DGN und DMKG, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [Zugriff: 19.12.2024]. URL: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/0_030057_LL_Migra%CC%88ne_2024_V6.3_1717579084651.pdf.
3. Parisi P, Belcastro V, Verrotti A, Striano P, Trenitè DK-N (2018): “Ictal epileptic headache” and the revised International Headache Classification (ICHD-3) published

- in Cephalalgia 2018, vol. 38 (1) 1–211: Not just a matter of definition! Epilepsy & Behavior; 87:243-5.
4. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB (2012): Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. Current pain and headache reports; 16:86-92.
 5. Rattanawong W, Rapoport A, Srikiatkachorn A (2022): Neurobiology of migraine progression. Neurobiology of Pain; 12:100094.
 6. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN (2018): CGRP as the target of new migraine therapies—successful translation from bench to clinic. Nature Reviews Neurology; 14(6):338-50.
 7. Boinpally R, Shebley M, Trugman JM (2024): Atogepant: Mechanism of action, clinical and translational science. Clinical and Translational Science; 17(1):e13707.
 8. Li D, Abreu J, Tepper SJ (2023): A Brief Review of Gepants. Curr Pain Headache Rep; 27(9):479-88.
 9. Bell IM (2014): Calcitonin gene-related peptide receptor antagonists: new therapeutic agents for migraine. Journal of medicinal chemistry; 57(19):7838-58.
 10. Rubio-Beltran E, Chan KY, Danser AJ, MaassenVanDenBrink A, Edvinsson L (2019): Characterisation of the calcitonin gene-related peptide receptor antagonists ubrogepant and atogepant in human isolated coronary, cerebral and middle meningeal arteries. Cephalalgia; 40(4):357-66.
 11. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L (2017): Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. Gut; 66(2):199-209.