

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

atogépant

AQUIPTA 10 mg et 60 mg,

comprimé

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 6 décembre 2023

- Migraine
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement 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).

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques de l'AMM.

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>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).</p> <p>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.</p>
Service médical rendu (SMR)	<p>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),</p> <p>INSUFFISANT pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM, au regard des alternatives disponibles.</p>
Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>

**Amélioration
du Service mé-
dical rendu
(ASMR)**

Pas de progrès dans la prise en charge dans le périmètre de remboursement retenu.

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'atogé pant 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'atogé pant 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,

la Commission considère que AQUIPTA (atogé pant) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) 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).

Sans objet dans les autres situations cliniques de l'AMM.

Population cible	La population cible est estimée à 16 800 patients.
Recommandations particulières	La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour AQUIPTA (atogé pant) dans le périmètre retenu, compte-tenu de l'avis favorable à la prise en charge dans un périmètre plus restreint que celui de l'AMM.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Etude ELEVATE (étude 304, patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques oraux antérieurs)	11
3.2.2 Etude ADVANCE (migraine épisodique, étude 301) ^{***} et étude PROGRESS (migraine chronique, étude 303)	15
3.2.3 Etude d'extension en ouvert de 52 semaines <i>versus</i> traitements prophylactiques oraux (étude 302, non publiée)	22
3.3 Profil de tolérance	24
3.3.1 Etudes cliniques	24
3.3.2 Plan de Gestion de Risques	27
3.4 Modification du parcours de soins	27
3.5 Programme d'études	28
4. Discussion	28
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	32
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	32
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	33
5.3 Service Médical Rendu	33
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	35
5.5 Population cible	35
5.6 Autres recommandations de la Commission	36

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Décembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
DCI (code ATC) Présentations concernées	atogépant (N02CD07) AQUIPTA 10 mg, comprimé – plaquette(s) PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 302 768 3 9) AQUIPTA 60 mg, comprimé – plaquette(s) PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 302 768 4 6)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ABBVIE SAS (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « AQUIPTA (atogépant) est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois ». Périmètre de l'indication concerné par la demande : « en traitement préventif de la migraine chez les adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques ». Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 11/08/2023 Spécificités (Plan de Gestion de Risques) Plan d'investigation pédiatrique (PIP) associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 60 mg d'atogépant une fois par jour. Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 et des OATP, la dose recommandée est de 10 mg d'atogépant une fois par jour.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antagoniste du récepteur du peptide lié au gène de la calcitonine (<i>calcitonin gene-related peptide</i> ou CGRP).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : en cours de prise en charge dans l'indication AMM au Royaume-Uni, Allemagne, Belgique, Espagne, Portugal et Italie et dans l'indication du traitement de la migraine chronique aux Pays-Bas. – Pour les Etats-Unis : prise en charge dans l'indication suivante : « <i>QULIPTA (atogépant) is a calcitonin gene-related peptide receptor antagonist indicated for the preventive treatment of episodic migraine in adults</i> ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 22 novembre 2023. • Date d'adoption : 6 décembre 2023.

- Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite, LA VOIX DES MIGRAINEUX)
- Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

De par sa symptomatologie clinique, la migraine est une maladie douloureuse et invalidante qui peut se traduire par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie notamment pour les patients souffrant de migraine sévère, ainsi que le soulèvent notamment les associations de patients. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe par ailleurs la migraine au 6^{ème} rang mondial des causes d'années de vie perdues pour incapacité (YLD - *years lost due to disability*)¹ en 2016.

La prévalence de la migraine est estimée à environ 12% des adultes de la population française² avec une prédominance féminine de trois femmes pour un homme (entre 15 et 18% des femmes affectées contre seulement 6% d'hommes)^{1,3}. Elle débute avant l'âge de 40 ans dans 90% des cas et est le plus fréquemment observée chez les jeunes adultes entre 30 et 40 ans².

Le diagnostic de la migraine est établi selon la classification de l'*International Headache Society* (IHS)⁴ actualisée en 2018 permettant de distinguer les sous-types de migraine suivants : migraine sans aura (environ 80% des crises⁵) et migraine avec aura (20 % des crises⁵), correspondant aux deux principaux sous-types existants et les autres sous-types plus rares.

Le diagnostic de migraine repose sur la triade symptomatique suivante³ :

- une évolution par crises récurrentes, séparées par des intervalles libres de toute douleur,
- des caractéristiques sémiologiques propres,
- un examen clinique normal.

La migraine sans aura est caractérisée par au moins 5 crises de céphalée durant entre 4 et 72 heures et avec au moins deux des caractéristiques suivantes⁴ :

- unilatérale,
- pulsatile,
- modérée ou sévère,
- aggravée par des activités physiques de routine,

et associée à au moins une des manifestations cliniques suivantes :

- nausées et/ou vomissements,
- photophobie et phonophobie.

¹ Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Céphalées. Disponible sur : <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> (consulté en ligne le 23/08/2022).

² INSERM. Migraine. Une maladie de mieux en mieux connue. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine> (consulté en ligne le 22/08/2022).

³ Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G et al. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain*.2014;15:2.

⁴ Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition Cephalalgia 2018.38:1–211.

⁵ Société Française d'Etude des Migraines et Céphalées (SFEMC).

La migraine avec aura est caractérisée par des symptômes visuels, sensitifs et/ou des troubles de l'élocution et du langage apparaissant progressivement sur plusieurs minutes et durant chacun moins d'une heure⁶.

La migraine chronique se définit par la survenue d'une céphalée durant plus de 15 jours par mois depuis plus de 3 mois avec au moins 8 jours de migraine^{6,7}. En France, une étude en population générale adulte a estimé la prévalence de la migraine chronique à 1,7%⁷. Il est à noter que la migraine est une maladie sous-diagnostiquée avec 30 à 45% des patients n'ayant jamais consulté pour leur migraine et ayant recours à l'automédication^{8,9}.

La prise en charge de la migraine repose sur le traitement des crises par des molécules non spécifiques (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]) ou spécifiques de la migraine (triptans principalement). Selon la symptomatologie des crises (fréquence et sévérité) et leur impact sur la vie quotidienne, un traitement de fond peut être instauré. Les molécules ayant l'AMM en traitement prophylactique de la migraine et étant utilisées en première intention sont les bêta-bloquants (métoprolol et propranolol) et le topiramate^{9,10}. A noter que le topiramate a fait l'objet d'un récent signal de risque de survenue de troubles du spectre autistique et de déficience intellectuelle chez les enfants exposés pendant la grossesse¹¹ et fait par conséquent l'objet d'une contre-indication de prescription dans la migraine chez la femme enceinte ainsi que chez la femme en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode de contraception hautement efficace dans l'attente des conclusions de l'évaluation européenne^{12,13}. L'amitriptyline (spécialité LAROXYL) dispose également d'une indication dans le traitement de fond de la migraine chez l'adulte. Cette indication n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission à ce jour. Les récentes recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées¹⁰ positionnent l'amitriptyline comme traitement de première ligne de la migraine épisodique en cas de traitement inapproprié avec les bêta-bloquants.

En situation d'échec à ces traitements, les traitements de recours en prophylaxie de la migraine sont les suivants :

- les traitements oraux disposant d'une AMM en traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxetorone, flunarizine) mais étant utilisés en traitement de recours uniquement, en raison de leur profil de tolérance notamment⁹,
- les anticorps anti-CGRP (érenumab [AIMOVIG], galcanézumab [EMGALITY], frémanézumab [AJOVY] et eptinézumab [VYEPTI]) constituant des alternatives chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux

⁶ Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition Cephalgia 2018.38:1–211.

⁷ Lanteri-Minet M, Demarquay G, Alchaar H. et al. Management of chronic daily headache in migraine patients: medication overuse headache and chronic migraine. French guidelines (French Headache Society, French Private Neurologists Association, French Pain Society). Rev Neurol. 2014;170:162-76

⁸ AMELI. Migraine : les symptômes, les facteurs déclenchants, l'évolution. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/migraine/symptomes-facteurs-declenchants-evolution> (consulté en ligne le 22/08/2022).

⁹ ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques – Recommandations. Octobre 2002

¹⁰ Ducros A, de Gaalon S, Roos C et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. Rev Neurol (Paris). 2021;177:734-52.

¹¹ Bjørk M-H, Zoega H, Leinonen M K et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. JAMA Neurol. 2022 Jul 1;79(7):672-681.

¹² <https://ansm.sante.fr/actualites/topiramate-risque-de-troubles-neurodeveloppementaux-chez-les-enfants-exposes-in-utero-et-rappel-des-regles-dutilisation-chez-les-femmes> (consulté en ligne le 26/09/2022)

¹³ https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=637 (consulté en ligne le 26/09/2022).

traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire^{14,15,16,17}. Il est à noter qu'à ce jour, ces 4 spécialités sont toutes inscrites sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (Journal Officiel du 2 octobre 2019 pour AIMOVI (g) (érén) (mab), du 20 janvier 2021 pour EMGALITY (galcanézumab), du 7 avril 2021 pour AJOVY (frémanézumab) et du 9 janvier 2023 pour VYEPTI (eptinézumab)). En revanche, aucune spécialité n'est inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (à noter que la spécialité VYEPTI n'a sollicité une inscription uniquement sur la liste collectivité),

- la spécialité BOTOX (toxine botulinique A) disposant d'une extension d'indication récente spécifiquement dans la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours de migraine par mois) ayant été récemment évaluée par la Commission (avis de la Commission de Transparence du 17 novembre 2021¹⁸) ; cette spécialité constitue une option médicamenteuse en traitement prophylactique de la migraine chronique chez des patients adultes n'ayant pas répondu ou étant intolérants aux autres traitements prophylactiques oraux de la migraine et est inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (Journal Officiel du 4 janvier 2022).

D'autres molécules sont également utilisées hors AMM dans le traitement de fond de la migraine^{8,1} avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (élevé à modéré) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium), bêta-bloquants (aténolol, nébivolol, timolol) et candésartan.

2.2 Prise en charge actuelle

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'indication AMM

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre du remboursement sollicité :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre du remboursement sollicité

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Traitements de recours oraux				
SANMIGRAN, comprimé enrobé (pizotifène) Centre Spécialités Pharmaceutiques	Traitement de fond de la migraine.	17/05/2017 (RI)	Modéré	Sans objet
NOCERTONE**, comprimé pelliculé sécable (oxetorone fumarate)	Traitement de fond de la migraine.	21/09/2016 (Réévaluation et RI)	Modéré	Sans objet

¹⁴ Avis de la Commission de la Transparence de AIMOVI (g) (érén) (mab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908652/fr/aimovigerenumab (consulté en ligne le 18/09/2023).

¹⁵ Avis de la Commission de la Transparence de EMGALITY (galcanézumab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18378_EMGALITY_PIC_INS_AvisDef_CT18378.pdf (consulté en ligne le 18/09/2023).

¹⁶ Avis de la Commission de la Transparence de AJOVY (frémanézumab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18526_AJOVY_PIC_INS_AvisDef_CT18526.pdf (consulté en ligne le 18/09/2023).

¹⁷ Avis de la Commission de la Transparence de VYEPTI (eptinézumab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19851_VYEPTI_PIC_INS_AvisDef_CT19851.pdf (consulté en ligne le 18/09/2023).

¹⁸ Avis de la Commission de la Transparence de BOTOX (toxine botulinique de type A). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19367_BOTOX_EI_PIC_AvisDef_CT19367.pdf (consulté en ligne le 23/08/2022).

Sanofi-Aventis France				
Traitements de recours injectables				
EMGALITY (galcanezumab) Lilly	Prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.	24/06/2020 (Inscription)	<ul style="list-style-type: none"> – Important uniquement chez les patients 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 (infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave). – Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM. 	ASMR V chez les patients 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 (infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave).
AIMOVIG (érenumab) Novartis Pharma		30/03/2022 (Réévaluation)	Important uniquement chez les patients 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 un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).	ASMR V 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 un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien)
AJOVY (frémanezumab) Teva Santé		14/09/2022 (Réévaluation)	<ul style="list-style-type: none"> – Important uniquement 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 (maladie cardiovasculaire ou ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique). – Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM. 	[...] ASMR V 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 (maladie cardiovasculaire ou ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).
VYEPTI (eptinezumab) Lundbeck		05/10/2022 (Inscription)	<ul style="list-style-type: none"> – Important uniquement dans le traitement préventif de la migraine chez les patients 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 un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien), – Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM. 	ASMR V dans le traitement préventif de la migraine chez les patients 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 un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).

BOTOX (toxine botulinique de type A) Allergan France	Traitement prophylactique de la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois, dont au moins 8 jours de migraine par mois) chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine.	17/11/2021 (Extension d'indication)	Modéré	ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle en traitement prophylactique de la migraine chronique chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine.
---	--	--	--------	--

Les autres CCP dans le périmètre de l'AMM disposant d'une AMM et recommandés comme traitement de première et seconde intention sont :

- dans le traitement de fond de la migraine : les spécialités LOPRESSOR LP (métoprolol) et génériques, SELOKEN LP (métoprolol) et génériques, les spécialités génériques à base de propranolol,
- dans le traitement prophylactique de la migraine après une évaluation minutieuse des alternatives thérapeutiques possibles : la spécialité EPITOMAX (topiramate) et génériques.

A noter que les spécialités LAROXYL (amitriptyline), comprimé pelliculé et solution buvable, disposent d'une AMM dans la même situation clinique que AQUIPTA (atogépan), en traitement de fond de la migraine de l'adulte, mais n'ont pas été évaluées par la Commission à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement dans cette indication par le laboratoire (laboratoire TEOFARMA).

A noter que la spécialité SIBELIUM (flunarizine, laboratoires JANSSEN CILAG), comprimé sécable, indiquée dans le traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées n'est plus commercialisée depuis le 31/10/2023.

Un autre anti-CGRP, la spécialité VYDURA (rimégépan, antagoniste du récepteur du CGRP) administrable par voie orale, dispose d'une AMM depuis le 25 avril 2022 dans la même situation clinique que AQUIPTA (atogépan), à savoir dans la prophylaxie de la migraine épisodique chez les adultes qui présentent au moins quatre crises de migraine par mois mais n'a en revanche pas été évalué par la Commission à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement dans cette indication par le laboratoire (laboratoire PFIZER).

D'autres molécules ne disposant pas d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine sont citées dans les récentes recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (élevé à modéré) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium), bêta-bloquants (aténolol, nébivolol, timolol) et candésartan.

➔ Traitements non-médicamenteux

Certaines thérapies telles que la relaxation et les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress peuvent être utilisées chez certains patients.

2.3 Couverture du besoin médical

Compte-tenu de la prévalence de la migraine sévère (≥ 8 jours de migraine par mois), de son caractère invalidant avec un impact sur la qualité de vie, et des molécules actuellement disponibles après échec d'au moins deux traitements prophylactiques, il persiste un besoin de disposer d'alternatives en prophylaxie de la migraine ayant une meilleure efficacité et dont les effets indésirables sont moindres, et permettant une amélioration de la qualité de vie. Le besoin médical est donc considéré comme partiellement couvert.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de AQUIPTA (atogépan) repose sur :

- Trois études cliniques de phase III contrôlées *versus* placebo, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentriques, réalisées chez des patients adultes atteints de migraine chronique et/ou épisodique pendant 12 semaines de traitement :
 - L'étude ELEVATE (étude 304¹⁹), évaluant l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'atogépan oral administré une fois par jour à la dose de 60 mg en prophylaxie de la migraine épisodique chez des **patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques oraux antérieurs**,
 - L'étude ADVANCE (étude 301^{20,21,22,23}) évaluant l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'atogépan oral administré une fois par jour aux doses de 10 mg, 30 mg (**posologie hors AMM**) et 60 mg en prophylaxie de la migraine épisodique,
 - L'étude PROGRESS (étude 303²⁴), évaluant l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'atogépan oral administré aux doses de 30 mg deux fois par jour (**posologie hors AMM**) et de 60 mg une fois par jour en prophylaxie de la migraine chronique,
- Deux études de suivi de la tolérance à long terme en ouvert :
 - Une étude d'extension (étude 302, non publiée) de l'étude de dose CGP-MD-01 (non décrite dans le présent avis) évaluant la tolérance et la sécurité d'emploi de l'atogépan oral administré une fois par jour à la dose de 60 mg par rapport aux traitements prophylactiques oraux de la migraine, en prophylaxie de la migraine épisodique pendant 52 semaines,
 - Une étude d'extension (étude 309, non publiée) de l'étude ADVANCE évaluant la sécurité d'emploi et la tolérance à long terme de l'atogépan oral administré une fois par jour à la dose de 60 mg la prophylaxie de la migraine épisodique chez des patients adultes après 40 semaines de traitement.

¹⁹ L'étude de phase III ELEVATE n'a pas été prise en compte par l'EMA lors de l'évaluation de l'AMM européenne de AQUIPTA (atogépan) ; l'étude étant en cours au moment de l'évaluation.

²⁰ Ailani J., Lipton R.B., Goadsby P.J., et al. ADVANCE Study Group. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *N Engl J Med.* 2021. 19;385(8):695-706.

²¹ Lipton R.B., Pozo-Rosich P., Blumenfeld A.M., et al. Effect of Atogepant for Preventive Migraine Treatment on Patient-Reported Outcomes in the Randomized, Double-blind, Phase 3 ADVANCE Trial. *Neurology.* 2023. 21;100(8):e764-e777.

²² Schwedt T.J., Lipton R.B., Ailani J., et al. Time course of efficacy of atogépan for the preventive treatment of migraine: Results from the randomized, double-blind ADVANCE trial. *Cephalalgia.* 2022. 42(1):3-11.

²³ Lipton R.B., Pozo-Rosich P., Blumenfeld A.M., et al. Rates of Response to Atogépan for Migraine Prophylaxis Among Adults: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022. 1;5(6):e2215499.

²⁴ Pozo-Rosich P., Ailani J., Ashina M., et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10404):775-785.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ELEVATE (étude 304, patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques oraux antérieurs)²⁵

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'atogépant 60 mg administré par voie orale par rapport au placebo en termes d'efficacité dans la prophylaxie de la migraine épisodique chez des patients adultes en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques oraux antérieurs, après 12 semaines de traitement.

La durée de la phase randomisée en double-aveugle de l'étude a été de 12 semaines avec un suivi en ouvert pour la tolérance de 4 semaines.

L'étude a débuté le 05/03/2021 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 20/12/2022.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir par voie orale pendant 12 semaines :

- Groupe atogépant (N=157 patients) : 1 comprimé d'atogépant 60 mg par jour,
- Groupe placebo (N=158 patients) : 1 comprimé de placebo par jour.

Les traitements concomitants suivants étaient autorisés au cours de l'étude : aspirine (jusqu'à 325 mg/jour) pour la prophylaxie cardiovasculaire, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), à dose stable au cours des 60 jours précédant l'inclusion.

Les traitements pharmacologiques de secours de la crise migraineuse incluant triptans, dérivés d'ergot, opioïdes, analgésiques, AINS et antiémétiques étaient autorisés, ainsi que les traitements non pharmacologiques incluant psychothérapie, acupuncture, stimulation du nerf vague, etc..

Les traitements dont l'efficacité a été démontrée pour la prophylaxie de la migraine incluant amitriptyline ou nortriptyline, propranolol, métoprolol, aténolol, bisoprolol, timolol ou nadolol, topiramate, flunarazine, valproate ou divalproex, venlafaxine ou desvenlafaxine, lisinopril, candésartan n'étaient pas autorisés au cours des 30 jours précédant l'inclusion, ainsi que les traitements anti-CGRP injectables au cours de 6 mois précédant l'inclusion.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : région (Amérique du Nord, Europe et Asie/Pacifique), nombre de jours de migraine durant la période de sélection (4 à < 8 jours et ≥ 8 jours) et nombre de classes de traitements prophylactiques antérieurs ayant échoué (2 classes et > 2 classes).

²⁵ L'étude de phase III ELEVATE n'a pas été prise en compte par l'EMA lors de l'évaluation de l'AMM européenne de AQUIPTA (atogépant) ; l'étude étant en cours au moment de l'évaluation.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été la variation moyenne du nombre de jours de migraine par mois (JMM) au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion²⁶, dans la population *Off-Treatment Hypothetical Estimand*²⁷ (OTHE).

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha testés selon une séquence fixe ont été les suivants, dans la population OTHE²⁸ (dans l'ordre hiérarchique) :

1. Proportion de patients répondeurs, la réponse étant définie par une réduction d'au moins 50% du nombre de JMM au cours des 12 semaines de traitement,
2. Variation moyenne du nombre de jours de céphalée par mois (JCM) au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion,
3. Variation moyenne du nombre de jours d'utilisation de traitements de la crise migraineuse au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion,
4. Variation du sous-score du domaine restrictif du questionnaire *Migraine-Specific Quality-of-life questionnaire* (MSQ version 2.1)²⁹ à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion,
5. Variation du score total *Headache Impact Test 6 items*³⁰ (HIT-6) à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion.

Population de l'étude

Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 18 à 80 ans inclus, avec un diagnostic de migraine avec ou sans aura depuis au moins 1 an (selon les critères de l'*International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition* [ICHD-3]) et être âgés de moins de 50 ans lors de l'apparition de la migraine, avec des antécédents de 4 à 14 JMM en moyenne au cours des 3 mois précédant la visite de sélection (selon le jugement de l'investigateur) et de 4 à 14 jours de migraine au cours des 4 semaines de la période de sélection, et satisfaire les 2 critères suivants :

- être en échec à 2 à 4 classes de traitements prophylactiques oraux suivants³¹ : propranolol, métoprolol, aténolol, bisoprolol, timolol ou nadolol, topiramate, flunarizine, valproate ou

²⁶ La valeur à l'inclusion correspond au nombre de jours de migraine au cours des 28 jours précédant la randomisation.

²⁷ La population *Off-Treatment Hypothetical Estimand* (OTHE) correspond à l'ensemble des patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement, ayant des données évaluables au cours de la phase de sélection et ayant au moins une donnée évaluable au cours d'une période de 4 semaines suivant l'inclusion (soit semaines 1 à 4 ; 5 à 8, ou 9 à 12) au cours des périodes de traitement en double-aveugle et de suivi, quel que soit le traitement reçu par les patients (traitement de l'étude ou non). Il s'agit de la population d'analyse retenue pour l'AMM européenne.

²⁸ Pour les Etats-Unis, les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été analysés dans la population mITT, correspondant à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement ayant des données évaluables au cours de la phase de sélection et ayant au moins une donnée évaluable au cours d'une période de 4 semaines suivant l'inclusion (semaines 1 à 4 ; 5 à 8, et 9 à 12) au cours de la période en double-aveugle.

De plus, deux autres critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été définis au protocole pour les Etats-Unis, remplaçant le critère « score total HIT-6 », à savoir : sous-scores mensuels du domaine de performance des activités quotidiennes et du domaine des troubles physiques du questionnaire AIM-D au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.

²⁹ Le questionnaire *Migraine-Specific Quality-of-life questionnaire* (MSQ) version 2.1 est un auto-questionnaire composé de 14 items répartis en 3 domaines (domaines restrictif, préventif et émotionnel) évaluant l'impact de la migraine sur les fonctionnements physique et émotionnel du patient. Le domaine restrictif (MSQ-RFR) mesure l'impact fonctionnel de la migraine en termes de limitation sur les relations humaines et les activités professionnelles. Il est composé de 7 items, scorés chacun de 1 (jamais) à 6 (tout le temps). Le score total du domaine varie de 0 à 100 points.

³⁰ Le questionnaire *Headache Impact Test 6 items* (HIT-6) est un auto-questionnaire spécifique mesurant l'impact fonctionnel lié à la migraine. Il est composé de 6 items, scorés chacun de 0 (jamais) à 6 (tout le temps). Le score total varie de 36 (impact nul) à 78 (impact maximal). Un score HIT-6 \geq 60 correspond à un impact majeur.

³¹ L'échec à un traitement prophylactique de la migraine est à la discrétion de l'investigateur. Il pouvait être lié à :

- l'efficacité du traitement : dans ce cas, l'échec est défini comme l'absence de réduction significative de la fréquence des jours de migraine après un essai adéquat d'au moins 2 mois à des doses thérapeutiques généralement acceptées, selon le jugement de l'investigateur et l'entretien avec le patient au cours des 7 dernières années précédant la sélection,

- la tolérance du traitement : dans ce cas, l'échec est défini comme l'interruption d'un traitement médicamenteux pour événements indésirables.

divalproate de sodium, amitriptyline ou nortriptyline, venlafaxine ou desvenlafaxine, lisinopril, candésartan, médicaments disposant d'une AMM locale (oxétorone ou pizotifène),

- et être en échec à au moins un des traitements suivants : propranolol ou métoprolol, topiramate, flunarizine, amitriptyline.

Ne pouvaient être inclus dans l'étude, les patients avec une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire cliniquement significative y compris (mais sans s'y limiter) : cardiopathie ischémique cliniquement significative, anomalies du rythme ou de la conduction cardiaque ou facteurs de risque de torsade de pointes, infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire (AIT) ou accident vasculaire cérébral (AVC) dans les 6 mois précédant la visite de sélection et insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification *New York Heart Association* (NYHA) et hypertension (PAS > 160 mmHg ou PAD > 100 mmHg aux visites de sélection ou de randomisation).

Un total de 540 patients a été sélectionné et parmi eux 315 ont été randomisés, correspondant à la population ITT, dont 157 patients dans le groupe atogéant 60 mg et 158 patients dans le groupe placebo. Trois cent cinq patients constituaient la population mITT, avec 151 patients dans le groupe atogéant 60 mg et 154 patients dans le groupe placebo. Trois cent neuf patients constituaient la population OTHE, avec 154 patients dans le groupe atogéant 60 mg et 155 patients dans le groupe placebo. Un total de 8,3% (13/157) des patients du groupe atogéant 60 mg et 4,4% (7/158) des patients du groupe placebo ont arrêté l'étude, majoritairement pour déviation au protocole (2,5% au total) et événement indésirable (1,9% au total).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes de traitement. L'âge moyen des patients de l'étude était de 42,2 ans (min-max : 18 ; 68 ans) et la majorité (89,5%) des patients était des femmes. Le délai médian depuis le diagnostic de migraine était de 20,0 ans (min-max : 1 ; 53 ans). Au total, 62,0% (194/313) des patients avaient une migraine sans aura.

Le nombre moyen (ET) de JMM au cours des 3 derniers mois était de 9,4 (2,4) et le nombre moyen (ET) de jours mensuels avec prise d'un traitement de la crise était de 7,6 (3,2) jours. Le nombre moyen (ET) de JCM au cours des 3 derniers mois était de 10,1 (2,4). Le pourcentage de patients atteints de migraine sévère (≥ 8 JMM) à l'inclusion était de 76,7% (237/309).

A l'inclusion, un total de 99,0% (310/313) des patients a eu recours à un traitement antérieur de la crise migraineuse, dont majoritairement : triptan (81,5%) et AINS (64,9%).

La totalité (100,0%) des patients de l'étude a reçu un traitement prophylactique antérieur de la migraine. Les patients ont rapporté un échec aux traitements prophylactiques oraux antérieurs suivants : topiramate (74,4%), amitriptyline (53,0%), propranolol (29,4%), métoprolol (21,7%), valproate (16,9%), flunarazine (16,6%), cinnarizine (12,8%), venlafaxine (9,3%), candésartan et iprazochrome (5,4%) et nortriptyline (2,9%). **Un échec de traitement à deux classes de traitement prophylactiques antérieurs a été rapporté dans 56,0% (173/309³²) des cas, à trois classes de traitement dans 35,3% (109/309) des cas et 4 classes de traitements dans 8,7% (27/309) des cas.** Les motifs d'échec au traitement étaient dus à un manque d'efficacité dans 87,4% (270/309) des cas et à des événements indésirables dans 56,3% (174/309) des cas.

A l'inclusion, dans la population OTHE, le nombre moyen (ET) de JMM était de 9,1 (2,3) jours dans le groupe atogéant 60 mg *versus* 9,3 (2,4) jours dans le groupe placebo, le nombre moyen (ET) de JCM était respectivement de 9,9 (2,4) jours *versus* 10,1 (2,4) jours, le nombre moyen (ET) de jours d'utilisation de traitements de la crise migraineuse respectivement de 7,5 (3,0) jours *versus* 7,7 (3,4) jours, le sous-score moyen (ET) du domaine restrictif du questionnaire MSQ version 2.1 respectivement de

³² Patients en échec de traitement pour lesquels le nombre de classes de traitements prophylactiques antérieurs en échec est renseigné.

42,3 (16,1) points *versus* 43,1 (15,9) points et le score moyen total HIT-6 respectivement de 64,4 (4,2) points *versus* 64,7 (4,4) points.

Résultats sur le critère de jugement principal (population OTHE)

La supériorité de l'atogépanant 60 mg a été démontrée par rapport au placebo sur la variation du nombre de JMM au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion, avec une différence moyenne des moindres carrés (ES) du groupe atogépanant *versus* placebo de -4,20 (0,39) *versus* -1,85 (0,39), soit une différence moyenne (ES) de -2,35 jours (IC95% [-3,19 ; -1,52] ; $p < 0,0001$) (supérieure à la taille de l'effet de -1,6 JMM prévue dans le calcul du nombre de sujet nécessaires).

Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion du risque alpha (population OTHE)

La supériorité de l'atogépanant 60 mg par rapport au placebo ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, les analyses ont été poursuivies sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés.

La supériorité de l'atogépanant 60 mg a été démontrée par rapport au placebo sur (atogépanant *versus* placebo) successivement sur :

- la proportion de patients répondeurs, correspondant aux patients ayant une réduction d'au moins 50% du nombre de JMM au cours des 12 semaines de traitement de 50,6% (78/154) *versus* 18,1% (28/155) ; OR=4,82 ; IC95% [2,85 ; 8,14] ; $p < 0,0001$ (proportions différentes de celles prévues de 59% pour le groupe atogépanant 60 mg et 30% pour le groupe placebo),
- la variation moyenne du nombre de JCM au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion : avec une différence moyenne des moindres carrés (ES) de -4,10 (0,43) *versus* -1,91 (0,42), soit une différence moyenne (ES) de -2,19 (0,44) jours (IC95% [-3,05 ; -1,32] ; $p < 0,0001$) (supérieure à la taille d'effet prévue de -1,6 JCM),
- la variation moyenne du nombre de jours d'utilisation de traitements de la crise migraineuse au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion : avec une différence moyenne des moindres carrés (ES) de -3,70 (0,36) *versus* -1,10 (0,36), soit une différence moyenne (ES) de -2,61 (0,38) jours (IC95% [-3,36 ; -1,86] ; $p < 0,0001$) (supérieure à la taille d'effet prévue de -1,4 jours),
- la variation du sous-score du domaine restrictif du questionnaire MSQ version 2.1 à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion (sur 100 points) : avec une différence moyenne des moindres carrés (ES) de 33,26 (2,07) *versus* 15,38 (2,05), soit une différence moyenne (ES) de 17,88 (2,31) points (IC95% [13,34 ; 22,42] ; $p < 0,0001$) (supérieure à la taille d'effet prévue de 10,9 points),
- la variation du score total HIT-6 à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion (sur 78 points) : avec une différence moyenne des moindres carrés (ES) de -10,56 (0,80) *versus* -4,14 (0,80), soit une différence moyenne (ES) de -6,42 (0,91) points (IC95% [-8,22 ; -4,63] ; $p < 0,0001$) (supérieure à la taille d'effet prévue de -3,9 points).

A noter que des résultats similaires ont été observés pour les critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés analysés dans la population mITT.

3.2.2 Etude ADVANCE (migraine épisodique, étude 301)^{33,34,35,36} et étude PROGRESS (migraine chronique, étude 303³⁷)

Etude ADVANCE (étude 301)		Etude PROGRESS (étude 303)
Schéma et objectif de l'étude		
Schéma	Etudes de phase III comparatives <i>versus</i> placebo, randomisées, en double-aveugle, multicentriques, chez des patients adultes atteints de migraine épisodique (étude ADVANCE) ou chronique (étude PROGRESS) après 12 semaines de traitement.	
Objectif	Démontrer la supériorité de l'atogépan 10 mg, 30 mg (posologie hors AMM) et 60 mg administré une fois par jour par rapport au placebo en termes d'efficacité et de tolérance dans la prophylaxie de la migraine épisodique.	Démontrer la supériorité de l'atogépan 30 mg administré 2 fois par jour (posologie hors AMM) et de l'atogépan 60 mg administré une fois par jour par rapport au placebo en termes d'efficacité et de tolérance dans la prophylaxie de la migraine chronique.
Etude	La durée de la phase randomisée en double-aveugle de l'étude a été de 12 semaines avec un suivi en ouvert pour la tolérance de 4 semaines. Les patients ayant complété la période en double-aveugle pouvaient être inclus dans une étude d'extension de 40 semaines (étude 309) pour les patients de l'étude ADVANCE ou dans des études d'extension de 56, 12 et 156 semaines (études 306, 311 ou 312) pour les patients de l'étude PROGRESS.	
Dates	L'étude a débuté le 14/12/2018 (1 ^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 06/07/2020.	L'étude a débuté le 14/03/2019 (1 ^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 21/04/2022.
Traitements reçus		
Traitement de l'étude	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1:1:1) pour recevoir par voie orale pendant 12 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> — Groupe atogépan 60 mg (N=235 patients) : 1 comprimé d'atogépan 60 mg par jour, — Groupe atogépan 30 mg (N=230 patients) : 1 comprimé d'atogépan 30 mg par jour (posologie hors AMM), — Groupe atogépan 10 mg (N=222 patients) : 1 comprimé d'atogépan 10 mg par jour, — Groupe placebo (N=223 patients) : 1 comprimé de placebo par jour. <p>La randomisation a été stratifiée selon le critère suivant : exposition antérieure à un traitement prophylactique de la migraine ayant démontré son efficacité (oui/non).</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1:1) pour recevoir par voie orale pendant 12 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> — Groupe atogépan 60 mg (N=262 patients) : 1 comprimé d'atogépan 60 mg par jour, — Groupe atogépan 30 mg (N=257 patients) : 1 comprimé d'atogépan 30 mg 2 fois par jour (posologie hors AMM), — Groupe placebo (N=259 patients) : 1 comprimé de placebo par jour. <p>La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : exposition antérieure à un traitement prophylactique de la migraine ayant démontré son efficacité (actuelle/antérieure/aucune), recours à un traitement de la crise migraineuse au cours de la période de sélection (oui/non), région (Amérique du Nord, Europe, Japon, Chine et autre).</p>

³³ Ailani J., Lipton R.B., Goadsby P.J., et al. ADVANCE Study Group. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *N Engl J Med.* 2021. 19;385(8):695-706.

³⁴ Lipton R.B., Pozo-Rosich P., Blumenfeld A.M., et al. Effect of Atogepant for Preventive Migraine Treatment on Patient-Reported Outcomes in the Randomized, Double-blind, Phase 3 ADVANCE Trial. *Neurology.* 2023. 21;100(8):e764-e777.

³⁵ Schwedt T.J., Lipton R.B., Ailani J., et al. Time course of efficacy of atogépan for the preventive treatment of migraine: Results from the randomized, double-blind ADVANCE trial. *Cephalalgia.* 2022. 42(1):3-11.

³⁶ Lipton R.B., Pozo-Rosich P., Blumenfeld A.M., et al. Rates of Response to Atogépan for Migraine Prophylaxis Among Adults: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022. 1;5(6):e2215499.

³⁷ Pozo-Rosich P., Ailani J., Ashina M., et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10404):775-785.

Etude ADVANCE (étude 301)		Etude PROGRESS (étude 303)	
		Pour les patients ayant une exposition actuelle ou antérieure à un traitement prophylactique, une autre stratification était réalisée selon le nombre de traitements de même mécanisme d'action ayant échoué (échec à 0 traitement ou ≥ 1 traitement de même mécanisme d'action/échec à 2 à 4 traitements de mécanismes d'action différents).	
Traitements concomitants	<p>Les traitements concomitants suivants étaient autorisés au cours de l'étude : aspirine pour la prophylaxie cardiovasculaire (jusqu'à 325 mg/jour), ISRS et ISRNA (à dose stable au cours des 60 jours précédant l'inclusion).</p> <p>Les traitements pharmacologiques de secours de la crise migraineuse incluant triptans, dérivés d'ergot, opioïdes, analgésiques, AINS et les antiémétiques étaient autorisés au cours de l'étude.</p> <p>Les traitements dont l'efficacité a été démontrée pour la prophylaxie de la migraine incluant amitriptyline ou nortriptyline, propranolol, métoprolol, aténolol, bisoprolol, timolol ou nadolol, topiramate, flunarazine, valproate ou divalproex, venlafaxine ou desvenlafaxine, lisinopril, candésartan, n'étaient pas autorisés au cours des 30 jours précédant la sélection, ainsi que les traitements anti-CGRP injectables au cours des 6 mois précédant la sélection.</p>		
	Sans objet.	Les patients recevant un traitement prophylactique de la migraine dont l'efficacité a été démontrée (amitriptyline, propranolol, topiramate, etc.) pouvaient être randomisés si, selon l'investigateur, la dose était stable et le traitement était toléré pendant au moins 12 semaines avant la visite de sélection, et le patient était capable de maintenir une dose stable au cours de l'étude, (évalué à chaque visite).	
Critères de jugement			
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal a été la variation moyenne du nombre de JMM au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.		
Critères de jugement secondaire hiérarchisés	<p>Les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha selon une approche graphique avec une correction pondérée de Bonferroni ont été les suivants, dans la population OTHE (dans l'ordre hiérarchique) :</p> <ol style="list-style-type: none"> Variation moyenne du nombre de JCM au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion, Variation moyenne du nombre de jours d'utilisation de traitements de la crise migraineuse au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion, Proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50% du nombre de JMM au cours des 12 semaines de traitement, 		
	<ol style="list-style-type: none"> Variation du sous-score moyen du domaine restrictif du questionnaire MSQ version 2.1 à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion, Variation du sous-score moyen mensuel du domaine de performance des activités quotidiennes du questionnaire Activity Impairment in Migraine-Diary (AIM-D)³⁸ au cours 	<ol style="list-style-type: none"> Variation du score total HIT-6 à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion, Variation du sous-score moyen du domaine restrictif du questionnaire MSQ version 2.1 à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion. 	

³⁸ Le questionnaire *Activity Impairment in Migraine-Diary* (AIM-D) est un questionnaire de 11 items évaluant l'impact de la migraine sur les activités quotidiennes. Il est composé de 2 domaines : performance des activités quotidiennes (7 items) et troubles physiques (4 items). Chaque item est scoré de 0 (pas du tout difficile) à 6 (je ne pouvais pas du tout le faire). Les scores bruts de chaque domaine sont ramenés à une échelle scorée de 0 à 100.

Etude ADVANCE (étude 301)		Etude PROGRESS (étude 303)	
	des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion,		
	6. Variation du sous-score moyen mensuel du domaine des troubles physiques du questionnaire AIM-D au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.		
Population de l'étude			
Critères d'inclusion	Les patients devaient être âgés de 18 à 80 ans inclus, avec un diagnostic de migraine épisodique avec ou sans aura (étude ADVANCE) ou de migraine chronique (étude PROGRESS) depuis au moins 1 an (selon les critères de l'ICHD-3) et être âgés de moins de 50 ans lors de l'apparition de la migraine,		
	Avec des antécédents de 4 à 14 JMM en moyenne au cours des 3 mois précédant la visite de sélection (selon le jugement de l'investigateur) et de 4 à 14 JMM au cours des 4 semaines de la période de sélection.	Avec des antécédents de plus de 15 JCM en moyenne au cours des 3 mois précédant la visite de sélection (selon le jugement de l'investigateur), plus de 15 JCM au cours des 4 semaines de la période de sélection et plus de 8 JMM qualifiés au cours de la période de sélection de 4 semaines.	
Critères d'exclusion	Patients avec une réponse inadéquate à plus de 4 traitements prophylactiques de la migraine (dont 2 avec des mécanismes d'action différents), avec une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire cliniquement significative y compris (mais sans s'y limiter) : cardiopathie ischémique cliniquement significative, anomalies du rythme ou de la conduction cardiaque ou facteurs de risque de torsade de pointes, infarctus du myocarde, AIT ou AVC dans les 6 mois précédant la visite de sélection, insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification NYHA et hypertension (PAS > 160 mmHg ou PAD > 100 mmHg aux visites de sélection et randomisation).		

3.2.2.1 Etude ADVANCE (étude 301)^{39,40,41,42}

Au total, 2 270 patients ont été sélectionnés et parmi eux, 910 ont été randomisés, correspondant à la population ITT. Huit cent soixante-treize patients constituaient la population MITT, avec respectivement 222 ; 223 et 214 patients dans les groupes atogéant 60 mg, 30 mg (posologie hors AMM) et 10 mg et 214 patients dans le groupe placebo. Huit cent quatre-vingt-deux patients constituaient la population OTHE, avec respectivement 226 ; 224 et 216 patients dans les groupes atogéant 60 mg, 30 mg (posologie hors AMM) et 10 mg et 216 patients dans le groupe placebo. Une proportion totale respectivement de 13,2% (31/235), 10,0% (23/230) et 13,1% (29/222) des patients des groupes atogéant 60 mg, 30 mg (posologie hors AMM) et 10 mg, et 9,9% (22/223) des patients du groupe placebo ont arrêté l'étude, majoritairement pour retrait du consentement (3,8% au total), événement indésirable (2,7% au total) et déviation au protocole (2,6% au total).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 4 groupes de traitement. L'âge moyen des patients de l'étude était de 41,6 ans (min-max : 18 ; 73 ans) et la majorité (88,8%) des patients était des femmes. Le délai médian depuis le diagnostic de migraine était de 21,2 ans (min-max : 1 ; 64 ans). Au total, 45,0% (406/902) des patients avaient une migraine sans aura.

³⁹ Ailani J., Lipton R.B., Goadsby P.J., et al. ADVANCE Study Group. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *N Engl J Med.* 2021. 19;385(8):695-706.

⁴⁰ Lipton R.B., Pozo-Rosich P., Blumenfeld A.M., et al. Effect of Atogepant for Preventive Migraine Treatment on Patient-Reported Outcomes in the Randomized, Double-blind, Phase 3 ADVANCE Trial. *Neurology.* 2023. 21;100(8):e764-e777.

⁴¹ Schwedt T.J., Lipton R.B., Ailani J., et al. Time course of efficacy of atogéant for the preventive treatment of migraine: Results from the randomized, double-blind ADVANCE trial. *Cephalalgia.* 2022. 42(1):3-11.

⁴² Lipton R.B., Pozo-Rosich P., Blumenfeld A.M., et al. Rates of Response to Atogéant for Migraine Prophylaxis Among Adults: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022. 1;5(6):e2215499.

Le nombre moyen (ET) de JMM au cours des 3 derniers mois était de 7,4 (2,5) et le nombre moyen (ET) de jours mensuels avec prise d'un traitement de la crise était de 6,7 (3,1) jours. Le nombre moyen (ET) de JCM au cours des 3 derniers mois était de 9,3 (2,7). Le pourcentage de patients atteints de migraine sévère (≥ 8 JMM) était de 44,8% (391/873).

A l'inclusion, un total de 99,3% (896/902) des patients a eu recours à un traitement antérieur de la crise migraineuse, dont majoritairement : barbituriques (63,2%), AINS (63,1%) et triptan (48,8%).

Un total de 70,3% (634/902) des patients a reçu un traitement prophylactique antérieur de la migraine. Les patients ont rapporté un échec aux traitements prophylactiques oraux antérieurs suivants : topiramate (35,4%), toxine botulinique (1,0%), propranolol/métoprolol, amitriptyline et topiramate (0,9%), anticorps anti-CGRP⁴³ (0,3%), traitements oraux et injectables (0,3%).

Un échec de traitement à une classe de traitement prophylactique antérieur a été rapporté dans 36,3% (320/882) des cas, deux classes de traitement dans 11,8% (104/882) des cas, trois classes de traitement dans 1,5% (13/882) des cas et quatre classes de traitement dans 0,3% (3/882) des cas. Les motifs d'échec au traitement étaient dus à un manque d'efficacité dans 33,7% (297/882) des cas et à des événements indésirables dans 23,2% (205/882) des cas.

A l'inclusion, dans la population OTHE, dans les groupes atogépant 60 mg, 30 mg (posologie hors AMM) et 10 mg et placebo :

- le nombre moyen (ET) de JMM était respectivement de 7,8 (2,3) ; 7,9 (2,3) et 7,5 (2,3) jours *versus* 7,5 (2,4) jours,
- le nombre moyen (ET) de JCM était respectivement de 9,0 (2,6) ; 8,8 (2,6) et 8,4 (2,8) jours *versus* 8,5 (2,6) jours,
- le nombre moyen (ET) de jours d'utilisation de traitements de la crise migraineuse était respectivement de 6,9 (3,2) ; 6,7 (3,1) et 6,6 (3,0) jours *versus* 6,5 (3,2) jours,
- le sous-score moyen (ET) du domaine restrictif du questionnaire MSQ version 2.1 était respectivement de 46,6 (20,3) ; 44,0 (19,6) et 44,9 (21,3) points *versus* 46,6 (19,8) points,
- le sous-score moyen (ET) mensuel du domaine de performance des activités quotidiennes du questionnaire AIM-D était respectivement de 15,9 (8,3) ; 17,0 (8,0) et 15,6 (8,9) points *versus* 15,2 (8,2) points,
- le sous-score moyen (ET) mensuel du domaine de performance des troubles physiques du questionnaire AIM-D était respectivement de 11,5 (7,8) ; 13,1 (8,1) et 11,6 (8,5) points *versus* 11,3 (8,1) points.

Résultats sur le critère de jugement principal (population OTHE)

La dose d'atogépant 30 mg étant hors AMM, seuls les résultats des doses de 60 mg et 10 mg d'atogépant sont présentés dans le présent avis.

La supériorité des 2 doses d'atogépant 60 mg et 10 mg a été démontrée par rapport au placebo sur la variation du nombre de JMM au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion :

- atogépant 60 mg : différence moyenne des moindres carrés (ES) du groupe atogépant 60 mg *versus* placebo de -4,1 (0,2) *versus* -2,5 (0,2), soit une différence moyenne (ES) de -1,7 (0,3) jours (IC95% [-2,23 ; -1,10] ; $p < 0,0001$) (supérieure à la taille d'effet prévue de -1,5 JMM),

⁴³ Les anticorps anti-CGRP comprenaient : érénumab, galcanézumab et frémanézumab.

- atogéphant 10 mg : différence moyenne des moindres carrés (ES) du groupe atogéphant 10 mg versus placebo de -3,7 (0,2) versus -2,5 (0,2), soit une différence moyenne (ES) de -1,2 (0,3) jours (IC95% [-1,79 ; -0,65] ; p<0,0001) (inférieure à la taille d'effet prévue de -1,5 JMM).

Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion du risque alpha (population OTHE)

La supériorité de l'atogéphant 60 mg et 10 mg par rapport au placebo ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, les analyses ont été poursuivies sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés.

La supériorité de l'atogéphant 60 mg et 10 mg a été démontrée par rapport au placebo sur les critères secondaires hiérarchisés suivants (atogéphant versus placebo) :

Tableau 2. Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude ADVANCE

Critère de jugement secondaire hiérarchisé	Atogéphant 60 mg (N=226)	Atogéphant 10 mg (N=216)	Placebo (N=216)
Critère n°1 : variation du nombre de JCM au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion			
Différence moyenne (ES)	-4,2 (0,2)	-3,9 (0,2)	-2,5 (0,2)
Taille de l'effet prévue	-1,5		-
Différence moyenne (ES) versus placebo [IC _{95%}] ; p	-1,7 (0,3) ; [-2,25 ; -1,04] ; p<0,0001	-1,4 (0,3) ; [-2,03 ; -0,81] ; p<0,0001	-
Critère n°2 : variation moyenne du nombre de jours d'utilisation de traitements de la crise migraineuse au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion			
Différence moyenne (ES)	-3,8 (0,2)	-3,7 (0,2)	-2,3 (0,2)
Taille de l'effet prévue	-1,2		-
Différence moyenne (ES) versus placebo [IC _{95%}] ; p	-1,4 (0,3) ; [-1,93 ; -0,94] ; p<0,0001	-1,3 (0,3) ; [-1,84 ; -0,84] ; p<0,0001	-
Critère n°3 : proportion de patients répondeurs			
N (%)	134 (59,3)	118 (54,6)	63 (29,2)
Taille de l'effet prévue	50,0%		33,0%
OR versus placebo [IC _{95%}] ; p	3,55 ; [2,39 ; 5,28] ; p<0,0001	2,91 ; [1,95 ; 4,33] ; p<0,0001	-
Critère n°4 : variation du sous-score du domaine restrictif du questionnaire MSQ version 2.1 à la 12ème semaine de traitement par rapport à l'inclusion (sur 100 points)			
Différence moyenne (ES)	31,0 (1,58)	29,9 (1,63)	20,0 (1,61)
Différence moyenne (ES) versus placebo [IC _{95%}] ; p	10,97 (2,22) ; [6,61 ; 15,33] ; p<0,0001	9,89 (2,25) ; [5,46 ; 14,32] ; p<0,0001	-
Critère n°5 : variation du sous-score moyen mensuel du domaine de performance des activités quotidiennes du questionnaire AIM-D au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion (sur 100 points)			
Différence moyenne (ES)	-9,13 (0,50)	-7,31 (0,50)	-6,05 (0,51)
Différence moyenne (ES) versus placebo [IC _{95%}] ; p	-3,07 (0,69) ; [-4,44 ; -1,71] ; p<0,0001	-1,26 (0,70) ; [-2,62 ; 0,11] ; p=NS	-

Aucune différence statistiquement significative n'ayant été démontrée entre les groupes atogéphant 10 mg et placebo sur le 5^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé du sous-score

mensuel du domaine de performance des activités quotidiennes du questionnaire AIM-D, l'analyse hiérarchique des critères de jugement suivants a été interrompue.

Des résultats similaires ont été observés pour l'ensemble des critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés analysés dans la population mITT pour l'atogépanant 60 mg et 10 mg.

Des analyses en sous-groupes pré-spécifiées au protocole selon l'exposition antérieure à un traitement prophylactique de la migraine ayant démontré son efficacité suggèrent des résultats similaires à ceux observés lors de l'analyse principale pour l'atogépanant 60 mg et 10 mg sur le critère de jugement principal et les trois premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés.

3.2.2.2 Etude PROGRESS (étude 303⁴⁴)

Un total de 1 489 patients a été sélectionné et parmi eux, 778 ont été randomisés. Sept cent cinquante-cinq patients constituaient la population mITT, avec respectivement 256 et 253 patients dans les groupes atogépanant 60 mg et 30 mg (posologie hors AMM) et 246 patients dans le groupe placebo. Sept cent soixante patients constituaient la population OTHE, avec respectivement 257 et 254 patients dans les groupes atogépanant 60 mg et 30 mg (posologie hors AMM) et 249 patients dans le groupe placebo. Une proportion totale respectivement de 11,1% (29/262) et 10,1% (26/257) des patients des groupes atogépanant 60 mg et 30 mg (posologie hors AMM), et de 11,2% (29/259) des patients du groupe placebo ont arrêté l'étude, majoritairement pour EI (4,1%) et retrait du consentement (3,9%).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 43,0 ans (min-max : 18 ; 74 ans) et la majorité (87,6%) des patients était des femmes. Le délai médian depuis le diagnostic de migraine était de 20,0 ans (min-max : 1 ; 60 ans). Au total, 59,8% (462/773) des patients avaient une migraine sans aura.

Le nombre moyen (ET) de JMM au cours des 3 derniers mois était de 16,0 (5,9) et le nombre moyen (ET) de jours mensuels avec prise d'un traitement de la crise était de 15,1 (7,2) jours. Le nombre moyen (ET) de JCM au cours des 3 derniers mois était de 21,1 (5,4). Le pourcentage de patients atteints de migraine sévère (≥ 8 JMM) n'était pas précisé (bien qu'étant un critère d'inclusion).

Un total de 98,3% (760/773) des patients a eu recours à un traitement antérieur de la crise migraineuse, dont majoritairement : triptan (72,2%), AINS (69,9%) et barbituriques (32,3%).

Un total de 80,2% (610/760) des patients avait reçu un traitement prophylactique antérieur de la migraine, 19,2% (146/760) n'en avait jamais reçu et 10,7% (81/760) en recevait un au cours de l'étude. Parmi les patients ayant précédemment reçu un traitement prophylactique antérieur de la migraine, 47,3% (289/610) des patients rapportaient aucun échec à un traitement prophylactique ou un échec à ≥ 1 traitement de même mécanisme d'action et **40,1% (245/610) des patients rapportaient un échec à 2 à 4 traitements de mécanisme d'action différents.**

A l'inclusion, dans la population OTHE, dans les groupes atogépanant 60 mg et 30 mg (posologie hors AMM) par rapport au groupe placebo :

- le nombre moyen (ET) de JMM était respectivement de 19,2 (5,3) et 18,6 (5,1) jours *versus* 19,0 (4,8) jours,
- le nombre moyen (ET) de JCM était respectivement de 21,5 (4,3) et 21,2 (4,2) jours *versus* 21,4 (4,1) jours,
- le nombre moyen (ET) de jours d'utilisation de traitement de la crise migraineuse était respectivement de 15,5 (7,4) et 14,5 (7,2) jours *versus* 15,3 (7,1) jours,

⁴⁴ Pozo-Rosich P., Ailani J., Ashina M., et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10404):775-785.

- le sous-score moyen (ET) du domaine restrictif du questionnaire MSQ version 2.1 était respectivement de 43,3 (18,6) et 43,9 (19,2) points *versus* 44,1 (19,3) points,
- le score moyen (ET) total du questionnaire HIT-6 de était 64,4 (5,0) et 64,3 (5,2) jours *versus* 63,8 (4,9) jours,

Résultats sur le critère de jugement principal (population OTHE)

La dose d'atogépan 30 mg administrée deux fois par jour étant hors AMM, seuls les résultats relatifs à la dose de 60 mg d'atogépan sont présentés dans le présent avis.

La supériorité de l'atogépan 60 mg a été démontrée par rapport au placebo sur la variation du nombre de JMM au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion : différence moyenne des moindres carrés (ES) du groupe atogépan 60 mg *versus* placebo de -6,8 (0,4) *versus* -5,1 (0,4), soit une différence moyenne (ES) de -1,7 (0,5) jours (IC95% [-2,72 ; -0,59] ; p=0,0024) (inférieure à la taille d'effet prévue de -2,0 JMM).

Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion du risque alpha (population OTHE)

La supériorité de l'atogépan 60 mg par rapport au placebo ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, les analyses ont été poursuivies sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés.

La supériorité de l'atogépan 60 mg a été démontrée par rapport au placebo sur (atogépan *versus* placebo) :

- la variation moyenne du nombre de JCM au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion : avec une différence moyenne des moindres carrés (ES) de -6,9 (0,4) *versus* -5,2 (0,4), soit une différence moyenne (ES) de -1,7 (0,5) jours (IC95% [-2,78 ; -0,67] ; p=0,0014) (inférieure à la taille d'effet prévue de -2,0 JCM),
- la variation moyenne du nombre de jours d'utilisation de traitements de la crise migraineuse au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion : avec une différence moyenne des moindres carrés (ES) de -6,2 (0,4) *versus* -4,1 (0,4), soit une différence moyenne (ES) de -2,1 (0,5) jours (IC95% [-3,1 ; -1,1] ; p<0,0001) (supérieure à la taille d'effet prévue de -1,8 jours),
- la proportion de patients répondeurs, correspondant aux patients ayant une réduction d'au moins 50% du nombre de JMM au cours des 12 semaines de traitement : 40,1% (103/257) *versus* 26,5% (66/249) ; OR=1,90 ; IC95% [1,29 ; 2,79] ; p=0,0011 (proportions différentes de celles prévues de 49% pour le groupe atogépan et 33% pour le groupe placebo),
- la variation du sous-score du domaine restrictif du questionnaire MSQ version 2.1 à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion (sur 100 points) : avec une différence moyenne des moindres carrés (ES) de 23,1 (1,4) *versus* 17,3 (1,4), soit une différence moyenne (ES) de 5,8 (1,8) points (IC95% [2,15 ; 9,41] ; p=0,0018),
- la variation du score total HIT-6 à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion (sur 78 points) : avec une différence moyenne des moindres carrés (ES) de -7,9 (0,5) *versus* -5,2 (0,5), soit une différence moyenne (ES) de -2,8 (0,7) points (IC95% [-4,14 ; -1,40] ; p<0,0001).

3.2.3 Etude d'extension en ouvert de 52 semaines *versus* traitements prophylactiques oraux (étude 302, non publiée)

Il s'agit d'une étude d'extension de l'étude de dose CGP-MD-01 (non décrite dans le présent avis) de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, dont l'objectif est d'évaluer la sécurité et la tolérance à long terme de l'atogépant 60 mg administré par voie orale par rapport aux traitements prophylactiques oraux de la migraine dans la prophylaxie de la migraine épisodique chez des patients adultes après 52 semaines de traitement.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 5:2) pour recevoir par voie orale pendant 52 semaines :

- Groupe atogépant : 1 comprimé d'atogépant 60 mg par jour,
- Groupe traitement prophylactique ⁴⁵ : traitements prophylactiques oraux de la migraine (amitriptyline, nortriptyline, propranolol, métoprolol, aténolol, bisoprolol, timolol ou nadolol, topiramate, flunarazine, valproate, acide valproïque, venlafaxine, desvenlafaxine, lisinopril, candésartan ou traitement localement approuvé dans la prophylaxie de la migraine).

Les patients étaient naïfs de traitement (pas d'exposition antérieure à l'atogépant) ou avaient terminé l'étude de dose CGP-MD-01 (avec une interruption de 6 mois entre les 2 études).

Les traitements concomitants suivants étaient autorisés au cours de l'étude : aspirine (jusqu'à 325 mg/jour) pour la prophylaxie cardiovasculaire, ISRS et IRSNa (à dose stable au cours de 60 jours précédant l'inclusion).

Les traitements pharmacologiques de secours de la crise migraineuse incluant les triptans, les dérivés d'ergot, les opioïdes, les analgésiques, les AINS et les antiémétiques étaient autorisés. Les traitements anti-CGRP injectables au cours de 6 mois précédant l'inclusion n'étaient pas autorisés.

Population de l'étude

Parmi les 1 727 patients inclus, 744 ont été randomisés dont 546 patients dans le groupe atogépant 60 mg et 198 patients dans le groupe traitement prophylactique, correspondant à la population ITT. Cinq cent vingt et un patients constituaient la population mITT. Une proportion totale de 8,3% (13/157) des patients du groupe atogépant 60 mg et 4,4% (7/158) des patients du groupe placebo ont arrêté l'étude, majoritairement pour déviation au protocole (2,5% au total) et événement indésirable (1,9% au total).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes de traitement. L'âge moyen des patients de l'étude était de 42,2 ans (min-max : 18 ; 78 ans) et la majorité (88,1%) des patients était des femmes. Le délai médian depuis le diagnostic de migraine était de 19,0 ans (min-max : 1 ; 66 ans). Au total, 41,4% (306/739) des patients avaient une migraine sans aura.

Le nombre moyen (ET) de JMM au cours des 3 derniers mois était de 7,3 (2,6). Le nombre moyen (ET) de JCM au cours des 3 derniers mois était de 9,3 (2,7). Le pourcentage de patients atteints de migraine sévère (≥ 8 JMM) n'était pas précisé.

⁴⁵ Si le traitement prophylactique initial était mal toléré ou insuffisant, l'investigateur pouvait prescrire un autre traitement prophylactique parmi les traitements autorisés ou parmi des traitements non autorisés (riboflavine, carbamazépine ou gabapentine) ou ne pas prescrire de nouveau traitement prophylactique. Les patients étaient autorisés à poursuivre l'étude en cas de changement de traitement prophylactique.

Les patients du groupe traitement prophylactique ont reçu un traitement prophylactique dans 70,4% (138/196) des cas, deux traitements prophylactiques dans 19,9% (39/196) des cas, trois traitements prophylactiques dans 7,7% (15/196) des cas et quatre et plus traitements prophylactiques dans 2,0% (4/196) des cas. Les traitements prophylactiques majoritairement reçus ont été : topiramate (35,7%), amitriptyline (21,9%) et propranolol (15,8%).

A l'inclusion, un total de 98,8% (730/739) des patients a eu recours à un traitement antérieur de la crise migraineuse, dont majoritairement : AINS (62,0%) et autres (60,8%).

Un total de 26,5% (196/739) des patients de l'étude a reçu un traitement prophylactique antérieur de la migraine. **Le nombre d'échecs à un traitement prophylactique antérieur n'était pas précisé.**

Résultat d'efficacité (population mITT)

Les résultats de la période en ouvert suggèrent un maintien de l'efficacité de l'atogépant 60 mg à 52 semaines de traitement, la variation moyenne (ET) du nombre de jours de migraine par mois à 52 semaines par rapport à l'inclusion a été de -5,19 (0,16) jours.

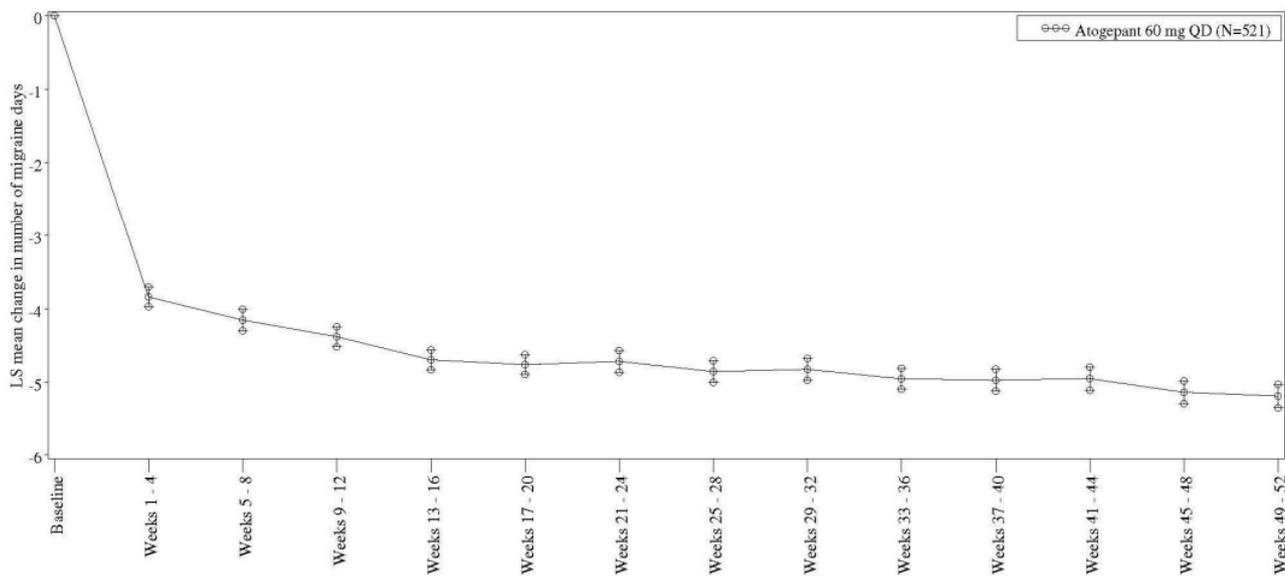


Figure 1. Variation du nombre de JMM par rapport à l'inclusion au cours des 52 semaines de suivi en ouvert – étude 302.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études ADVANCE, ELEVATE et PROGRESS dans des analyses hiérarchisées à l'aide de questionnaires spécifiques de la migraine : MSQ version 2.1 ; HIT-6 et AIM-D. Les résultats sont présentés dans le paragraphe « 3.2. Synthèse des données » du présent avis.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etudes cliniques

3.3.1.1 Etude ELEVATE (patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques oraux antérieurs)⁴⁶

Au total, la population de tolérance était constituée de 313 patients, dont 156 patients dans le groupe atogépanant 60 mg et 157 patients dans le groupe placebo.

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 85,0 jours dans les 2 groupes de traitement (min-max : 2-100 jours).

Au total, 51,9% (81/156) des patients du groupe atogépanant 60 mg et 53,5% (84/157) des patients du groupe placebo ont eu au moins un événement indésirable (EI). Parmi ces EI, respectivement de 19,9% (31/156) et 8,9% (14/157) ont été considérés comme liés au traitement de l'étude.

Les EI les plus fréquemment observés ($\geq 2\%$) au cours de l'étude dans le groupe atogépanant 60 mg par rapport au groupe placebo ont été : constipation (10,3% *versus* 2,5%), nausées (7,1% *versus* 3,2%), insomnie et perte d'appétit (3,2% *versus* 1,3%) et infection du tractus urinaire (2,6% *versus* 2,5%).

Au total, 1,9% (3/156) des patients du groupe atogépanant 60 mg et 1,3% (2/157) des patients du groupe placebo ont interrompu le traitement pour EI.

Au total, 2,6% (4/156) des patients du groupe atogépanant 60 mg ont rapporté un EI grave (EIG) contre aucun patient dans le groupe placebo. Les EIG rapportés dans le groupe atogépanant 60 mg ont été : tachycardie ventriculaire, cancer du sein de stade II, carcinome mammaire invasif et avortement provoqué. Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude par l'investigateur.

Aucun EI d'intérêt particulier identifié (idées suicidaires, augmentation des transaminases $> 3 \times$ LNS ou des cas potentiels de loi de Hy) n'a été rapporté au cours de l'étude, ni aucun décès.

3.3.1.2 Etude ADVANCE (étude 301)^{47,48,49,50}

Au total, la population de tolérance était constituée de 902 patients, dont 231 et 221 dans les groupes atogépanant 60 mg et 10 mg et 222 patients dans le groupe placebo.

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 85,0 jours dans l'ensemble des groupes de traitement (min-max : 1 ; 110 jours).

Au total, 53,7% (124/231) et 52,9% (117/221) des patients respectivement des groupes atogépanant 60 mg et 10 mg et 56,8% (126/222) des patients du groupe placebo ont eu au moins un EI au cours de l'étude. Parmi ces EI, respectivement 19,5% (45/231), 23,1% (51/221/157) et 9,0% (20/222) ont été considérés comme liés au traitement de l'étude.

Les EI les plus fréquemment observés ($\geq 2\%$) au cours de l'étude dans les groupes atogépanant 60 mg et 10 mg par rapport au groupe placebo ont été : constipation (6,9% et 7,7% *et versus* 0,5%), nausées (6,1% et 5,0% *versus* 1,8%), fatigue (3,9% et 1,4% *versus* 1,8%), infection du tractus respiratoire

⁴⁶ A noter que l'étude ELEVATE n'a pas été prise en compte lors de l'évaluation de l'AMM européenne de AQUIPTA (atogépanant) par l'EMA ; l'étude étant en cours.

⁴⁷ Ailani J., Lipton R.B., Goadsby P.J., et al. ADVANCE Study Group. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *N Engl J Med.* 2021. 19;385(8):695-706.

⁴⁸ Lipton R.B., Pozo-Rosich P., Blumenfeld A.M., et al. Effect of Atogepant for Preventive Migraine Treatment on Patient-Reported Outcomes in the Randomized, Double-blind, Phase 3 ADVANCE Trial. *Neurology.* 2023. 21;100(8):e764-e777.

⁴⁹ Schwedt T.J., Lipton R.B., Ailani J., et al. Time course of efficacy of atogépanant for the preventive treatment of migraine: Results from the randomized, double-blind ADVANCE trial. *Cephalalgia.* 2022. 42(1):3-11.

⁵⁰ Lipton R.B., Pozo-Rosich P., Blumenfeld A.M., et al. Rates of Response to Atogépanant for Migraine Prophylaxis Among Adults: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022. 1;5(6):e2215499.

supérieur (3,9% et 4,1% *versus* 4,5%), infection du tractus urinaire (3,9% et 1,4% *versus* 3,6%), rhinopharyngite (3,5% et 1,8% *versus* 3,6%) et augmentation des CPK (3,0% et 2,3% *versus* 0,9%).

Au total, 2,6% (6/231) et 4,1% (9/221) des patients des groupes atogéant 60 mg et 10 mg et de 2,7% (6/222) des patients du groupe placebo ont interrompu le traitement pour EI.

Au total, 0,9% (2/221) des patients du groupe atogéant 10 mg et 0,9% (2/222) dans le groupe placebo ont rapporté un EIG. Aucun EIG n'a été rapporté dans le groupe atogéant 60 mg. Les EIG rapportés dans le groupe atogéant 10 mg ont été les suivants : névrite optique et asthme. L'EI névrite optique a été considéré comme lié au traitement de l'étude par l'investigateur (apparu à J23 et nécessitant l'arrêt du traitement, avec résolution à J108).

Parmi les EI d'intérêt particulier identifié, un patient du groupe placebo a rapporté des idées suicidaires, 9 patients de l'étude ont rapporté une augmentation des transaminases 3 x > LNS, dont 1/231 (0,4%) dans le groupe atogéant 60 mg et 2/221 (0,9%) dans le groupe atogéant 10 mg, et 4/222 (1,8%) dans le groupe placebo. Parmi les cas d'augmentation des transaminases évalués par un comité d'adjudication indépendant, la totalité ont été considéré comme peu probables d'être liés au traitement de l'étude. Aucun cas potentiel de loi de Hy n'a été rapporté au cours de l'étude, ni aucun décès.

3.3.1.3 Etude PROGRESS (étude 303⁵¹)

Au total, la population de tolérance était constituée de 773 patients, dont 261 et 257 dans les groupes atogéant 60 mg et 30 mg (posologie hors AMM) et 255 patients dans le groupe placebo.

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 85,0 jours dans l'ensemble des groupes de traitement (min-max : 1 ; 111 jours).

Au total, 63,2% (165/261) des patients du groupe atogéant 60 mg et 49,4% (126/255) des patients du groupe placebo ont eu au moins un EI au cours de l'étude. Parmi ces EI, respectivement 17,2% (45/261) et 13,3% (34/255) ont été considérés comme liés au traitement de l'étude.

Les EI les plus fréquemment observés ($\geq 2\%$) au cours de l'étude dans le groupe atogéant 60 mg par rapport au groupe placebo ont été : constipation (10,0% *versus* 3,1%), nausées (9,6% *versus* 3,5%), vertiges (4,6% *versus* 3,1%), perte d'appétit (3,4% *versus* 0%), fatigue (3,1% *versus* 2,7%), fièvre (3,1% *versus* 1,2%) et infection du tractus urinaire (2,3% *versus* 1,2%).

Au total, 3,4% (9/261) des patients du groupe atogéant 60 mg et 3,9% (10/255) des patients du groupe placebo ont interrompu le traitement pour EI.

Au total, 0,6% (2/261) des patients du groupe atogéant 60 mg et 0,6% (2/255) des patients du groupe placebo ont rapporté un nouvel EI émergent (EI apparaissant au cours des 30 jours suivant la dernière dose de traitement), de type migraine.

Un total de 2,7% (7/261) d'EIG ont été rapportés dans le groupe atogéant 60 mg (cholélithiase, chute, fracture de la hanche, accident de la circulation, douleur spinale, néoplasme spinal) et 1,2% (3/255) dans le groupe placebo (épicondylite, myélome, tentative de suicide). Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude par l'investigateur.

Parmi les EI d'intérêt particulier identifié, un patient du groupe placebo a rapporté des idées suicidaires, 5 patients de l'étude ont rapporté une augmentation des transaminases 3 x > LNS, dont 2/261 (0,8%) dans le groupe atogéant 60 mg et 1/255 (0,4%) dans le groupe placebo. Parmi les cas d'augmentation des transaminases évalués par un comité d'adjudication indépendant, les augmentations observées dans le groupe atogéant 60 mg ont été considérées comme peu probables d'être liées au traitement

⁵¹ Pozo-Rosich P., Ailani J., Ashina M., et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10404):775-785.

de l'étude et celles du groupe placebo comme probablement liées au traitement de l'étude. Aucun cas potentiel de loi de Hy n'a été rapporté au cours de l'étude, ni aucun décès.

3.3.1.4 Etude d'extension en ouvert de 52 semaines *versus* traitements prophylactiques oraux (étude 302, non publiée)

Au total, la population de tolérance était constituée de 739 patients, dont 534 dans le groupe atogéant 60 mg et 196 patients dans le groupe traitement prophylactique.

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 364 jours (min-max : 1-384 jours) pour le groupe atogéant 60 mg et de 365 jours (min-max : 1-406 jours) pour le groupe traitement prophylactique.

Au total, 67,0% (364/543) des patients du groupe atogéant 60 mg et 78,6% (154/196) des patients du groupe traitement prophylactique ont eu au moins un EI au cours de l'étude. Parmi ces EI, 18,0% (98/543) et 36,2% (71/196) ont respectivement été considérés comme liés au traitement de l'étude.

Les EI les plus fréquemment observés ($\geq 5\%$) au cours de l'étude dans le groupe atogéant 60 mg par rapport au groupe traitement prophylactique ont été : constipation (7,2% *versus* 3,1%), nausées (6,3% *versus* 6,1%) et infection du tractus urinaire (5,2% *versus* 4,6%).

Un total de 5,7% (31/543) des patients du groupe atogéant 60 mg et de 2,6% (5/196) des patients du groupe traitement prophylactique ont arrêté l'étude pour EI.

Un total de 4,4% (24/543) des patients du groupe atogéant 60 mg a rapporté un EIG (vertigo, vomissements, infections, cholécystite, etc.) et 3,6% (7/196) dans le groupe traitement prophylactique (douleur thoracique non cardiaque, ostéonécrose, cancer du côlon métastatique, idées suicidaires). Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude par l'investigateur.

Parmi les EI d'intérêt particulier identifiés, 2 patients du groupe atogéant 60 mg ont rapporté des idées suicidaires dont 1 avec comportement suicidaire et 1 sans comportement suicidaire contre aucun patient du groupe traitement prophylactique, 13 (2,4%) patients du groupe atogéant 60 mg et 6 patients (3,2%) des patients du groupe traitement prophylactique ont rapporté une augmentation des transaminases $3 \times > \text{LNS}$. Parmi les cas d'augmentation des transaminases évalués par un comité d'adjudication indépendant, 2/13 (15,4%) cas du groupe atogéant 60 mg ont été considérés comme potentiellement liés au traitement de l'étude, les autres comme peu probables. Aucun cas potentiel de loi de Hy n'a été rapporté au cours de l'étude.

Au total, 2/543 (0,4%) décès ont été rapportés dans le groupe atogéant 60 mg (homicide et complication d'une infection streptococcique hémolytique) contre aucun dans le groupe traitement prophylactique. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude par l'investigateur.

3.3.1.5 Etude d'extension en ouvert de 40 semaines (étude 309, non publiée)

Il s'agit d'une étude d'extension de l'étude ADVANCE (étude 301) de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et la tolérance à long terme de l'atogéant 60 mg administré par voie orale dans la prophylaxie de la migraine épisodique chez des patients adultes après 40 semaines de traitement.

Traitements reçus

Les patients ont reçu une fois par jour par voie orale de l'atogéant 60 mg pendant 40 semaines.

Les traitements concomitants suivants étaient autorisés au cours de l'étude : aspirine (jusqu'à 325 mg/jour) pour la prophylaxie cardiovasculaire, ISRS et IRSNa, à dose stable au cours de 60 jours précédant l'inclusion.

Les traitements pharmacologiques de secours de la crise migraineuse incluant les triptans, les dérivés d'ergot, les opioïdes, les analgésiques, les AINS et les antiémétiques étaient autorisés, ainsi que les traitements non pharmacologiques incluant psychothérapie, acupuncture, stimulation du nerf vague, etc..

Population de l'étude

Un total de 685 patients a été inclus et ceux-ci constituaient la population de tolérance. Parmi eux, 25,4% (174/685) ont arrêté l'étude, majoritairement pour non-respect des critères d'inclusion et d'exclusion (6,3%) et EI (3,6%).

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 280 jours (min-max : 1-319 jours).

Au total, 62,5% (428/685) des patients ont eu au moins un EI au cours de l'étude. Parmi ces EI, 8,8% (60/685) ont été considérés comme liés au traitement de l'étude.

Les EI les plus fréquemment observés ($\geq 3\%$) au cours de l'étude ont été : infection du tractus respiratoire supérieur (5,5%) et infection du tractus urinaire (5,3%), rhinopharyngite (4,8%), sinusite (3,8%), constipation et nausées (3,4%).

Un total de 3,2% (22/685) des patients ont interrompu l'étude pour EI.

Un total de 3,4% (23/685) des patients a rapporté un EIG (gastrite, douleur thoracique non cardiaque, syndrome inflammatoire systémique, cholélithiase, carcinome cellulaire basal, cancer de la prostate). Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude par l'investigateur.

Parmi les EI d'intérêt particulier identifiés, 4/685 (0,6%) patients ont rapporté une augmentation des transaminases $3 \times > \text{LNS}$. Parmi les cas d'augmentation des transaminases évalués par un comité d'adjudication indépendant, 2/4 (50,0%) cas ont été considérés comme potentiellement liés au traitement de l'étude. Aucun cas d'idées suicidaires ou aucun cas potentiel de loi de Hy n'ont été rapportés au cours de l'étude.

3.3.2 Plan de Gestion de Risques

Le résumé des risques du PGR de AQUIPTA (atogé pant) (version 1.0 du 01/06/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Utilisation chez les patients avec des maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires importantes. Utilisation chez les femmes enceintes Sécurité à long terme au-delà d'un an

3.4 Modification du parcours de soins

Commodité d'emploi

Les spécialités AQUIPTA (atogé pant), comprimé, doivent être prises par voie orale.

Parmi les autres traitements médicamenteux ayant une AMM dans le périmètre de l'évaluation, sont administrables :

- par voie orale : les spécialités antimigraineuses SANMIGRAN (pizotifène), comprimé enrobé, et NOCERTONE (oxétorone), comprimé pelliculé sécable,

- par voie injectable : les spécialités anti-CGRP EMGALITY (galcanézumab), solution injectable en stylo pré-rempli ; AIMOVIG (érénumab), solution injectable en stylo pré-rempli, AJOVY (frémanézumab), solution injectable en seringue pré-remplie et VYEPTI (eptinézumab), solution à diluer pour perfusion.

3.5 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude 3101-312-002 (NCT04686136)	Etude d'extension en ouvert, multicentrique évaluant la sécurité et la tolérance à long terme (156 semaines) de l'atogépant chez les patients avec ME ou MC issus des études 3101-303-002 (MC) ou 3101-304-002 (ME).	Trimestre 3 2024
Etude M22-061 (NCT05748483)	Etude de phase III, comparative versus topiramate, randomisée, en double-aveugle avec une étude de suivi de tolérance en ouvert, pour évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité de l'atogépant par rapport au topiramate chez les patients nécessitant un traitement prophylactique de la migraine.	Trimestre 2 2026

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude M21-201 (NCT05711394)	Etude de phase III, comparative versus placebo, en double-aveugle, multicentrique évaluant la sécurité et l'efficacité de l'atogépant pour le traitement prophylactique de la ME chez les sujets pédiatriques âgés de 6 à 17 ans.	Trimestre 2 2028
Etude M21-199 (NCT05707949)	Etude d'extension en ouvert, multicentrique, pour évaluer la sécurité à long terme de l'atogépant chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans avec ME.	Trimestre 4 2029

Des études observationnelles *Post Authorization Safety Study* (PASS) sont en cours de réalisation chez les femmes enceintes et les patients atteints de maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires importantes traités par atogépant.

4. Discussion

Les spécialités AQUIPTA (atogépant) disposent d'une AMM dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois, indication pour laquelle la Commission doit se prononcer. Toutefois, le laboratoire sollicite l'inscription uniquement dans un périmètre restreint de l'indication AMM, à savoir en **traitement préventif de la migraine chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques.**

La demande d'inscription de AQUIPTA (atogépant) repose sur 3 trois études cliniques de phase III contrôlées *versus* placebo, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentriques, réalisées chez des patients adultes atteints de migraine chronique et/ou épisodique pendant 12 semaines de traitement :

- L'étude ELEVATE (étude 304)⁵², évaluant l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'atogéant oral administré une fois par jour à la dose de 60 mg en prophylaxie de la migraine épisodique chez des **patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques oraux antérieurs**,
- L'étude ADVANCE (étude 301) évaluant l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'atogéant oral administré une fois par jour aux doses de 10 mg, 30 mg (**posologie hors AMM**) et 60 mg en prophylaxie de la migraine épisodique,
- L'étude PROGRESS (étude 303⁵³), évaluant l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'atogéant oral administré aux doses de 30 mg deux fois par jour (**posologie hors AMM**) et de 60 mg une fois par jour en prophylaxie de la migraine chronique,

L'étude ELEVATE a inclus 540 patients et parmi eux, 309 patients constituaient la population d'analyse (population OTHE) avec 154 patients dans le groupe atogéant 60 mg et 158 patients dans le groupe placebo. L'âge moyen des patients était de 42,2 ans et la majorité (89,5%) des patients était des femmes. **Le nombre moyen de JMM au cours des 3 derniers mois était de 9,4 jours et 76,7% des patients avaient un nombre de JMM ≥ 8.** La majorité (56,0%) des patients était en échec à 2 classes de traitement prophylactiques antérieurs.

La supériorité de l'atogéant 60 mg a été démontrée par rapport au placebo sur la variation du nombre de JMM au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal) : différence moyenne atogéant 60 mg *versus* placebo : -4,20 (0,39) *versus* -1,85 (0,39) jours, soit une **différence moyenne de -2,35 jours (IC95% [-3,19 ; -1,52] ; p<0,0001).**

L'analyse hiérarchisée a été poursuivie sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés et la supériorité de l'atogéant 60 mg a été démontrée par rapport au placebo sur l'ensemble des critères secondaires à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion, à savoir :

- Pourcentage de patients répondeurs (réduction ≥ 50% du nombre de JMM au cours des 12 semaines de traitement) : 50,6% *versus* 18,1% ; **OR=4,82 ; IC95% [2,85 ; 8,14] ; p<0,0001** (inférieure à la taille de l'effet prévue de 59% pour le groupe atogéant et 30% pour le groupe placebo),
- Variation du nombre de JCM : -4,10 (0,43) *versus* -1,91 (0,42) jours, **différence moyenne : -2,19 (0,44) jours (IC95% [-3,05 ; -1,32] ; p<0,0001),**
- Variation du nombre de jours d'utilisation de traitements de la crise migraineuse : -3,70 (0,36) *versus* -1,10 (0,36) jours, **différence moyenne : -2,61 (0,38) jours (IC95% [-3,36 ; -1,86] ; p<0,0001),**
- Variation du sous-score du domaine restrictif du questionnaire MSQ version 2.1 (sur 100 points) : 33,26 (2,07) *versus* 15,38 (2,05) points, **différence moyenne : 17,88 (2,31) points (IC95% [13,34 ; 22,42] ; p<0,0001),**
- Variation du score total HIT-6 (sur 78 points) : -10,56 (0,80) *versus* -4,14 (0,80) points, **différence moyenne : -6,42 (0,91) points (IC95% [-8,22 ; -4,63] ; p<0,0001).**

L'étude ADVANCE a inclus 2 270 patients et parmi eux, 882 patients constituaient la population d'analyse (population OTHE) avec respectivement 226 ; 224 et 216 patients dans les groupes atogéant 60 mg, 30 mg (posologie hors AMM) et 10 mg et 216 patients dans le groupe placebo. L'âge moyen des patients était de 41,6 ans et la majorité (88,5%) des patients était des femmes. **Le nombre moyen de JMM au cours des 3 derniers mois était de 7,4 jours et 44,8% des patients avaient un nombre**

⁵² L'étude de phase III ELEVATE n'a pas été prise en compte par l'EMA lors de l'évaluation de l'AMM de AQUIPTA (atogéant) ; l'étude étant en cours au moment de l'évaluation.

⁵³ Pozo-Rosich P., Ailani J., Ashina M., et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10404):775-785.

de JMM \geq 8. Seulement 11,8% des patients étaient en échec à deux classes de traitement prophylactiques, 1,5% à 3 classes et 0,3% à 4 classes

L'étude PROGRESS a inclus 1 489 patients et parmi eux, 760 patients constituaient la population d'analyse (population OTHE) avec respectivement 257 et 254 patients dans les groupes atogépant 60 mg et 30 mg (posologie hors AMM) et 216 patients dans le groupe placebo. L'âge moyen des patients était de 43,0 ans et la majorité (87,6%) des patients était des femmes. **Le nombre moyen de JMM au cours des 3 derniers mois était de 16,0 jours. Un total de 40,1% des patients rapportait un échec à 2 à 4 traitements de même mécanisme d'action.**

Au cours des 2 études, la supériorité des 2 doses d'atogépant 60 mg et 10 mg a été démontrée par rapport au placebo sur la variation du nombre de JMM au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion :

- atogépant 60 mg :
 - Etude ADVANCE : -4,1 (0,2) *versus* -2,5 (0,2) jours, différence moyenne : -1,7 (0,3) jours (IC95% [-2,23 ; -1,10] ; $p < 0,0001$),
 - Etude PROGRESS : -6,9 (0,4) *versus* -5,2 (0,4) jours, différence moyenne : -1,7 (0,5) jours (IC95% [-2,72 ; -0,59] ; $p = 0,0024$) (inférieure à la taille de l'effet prévue de -2,0 JMM),
- atogépant 10 mg (étude ADVANCE uniquement) : -3,7 (0,2) *versus* -2,5 (0,2) jours, différence moyenne : -1,2 (0,3) jours (IC95% [-1,79 ; -0,65] ; $p < 0,0001$).

La supériorité des 2 doses d'atogépant 60 mg et 10 mg a été démontrée par rapport au placebo au cours des 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants :

- Variation du nombre de JCM :
 - Atogépant 60 mg :
 - Etude ADVANCE : -4,2 (0,2) *versus* -2,5 (0,2) jours, différence moyenne : -1,7 (0,3) jours (IC95% [-2,25 ; -1,04] ; $p < 0,0001$),
 - Etude PROGRESS : -6,9 (0,4) *versus* -5,2 (0,4), différence moyenne : -1,7 (0,5) jours (IC95% [-2,78 ; -0,67] ; $p = 0,0014$) (inférieure à la taille de l'effet prévue de -2,0 JCM),
 - Atogépant 10 mg (étude ADVANCE uniquement) : -3,9 (0,2) *versus* -2,5 (0,2) jours, différence moyenne : -1,4 (0,3) jours (IC95% [-2,03 ; -0,81] ; $p < 0,0001$),
- Variation du nombre de jours d'utilisation de traitement de la crise migraineuse :
 - Atogépant 60 mg :
 - Etude ADVANCE : -3,8 (0,2) *versus* -2,3 (0,2) jours, différence moyenne : -1,5 (0,3) jours (IC95% [-1,93 ; -0,94] ; $p < 0,0001$),
 - Etude PROGRESS : -6,2 (0,4) *versus* -4,1 (0,4) jours, différence moyenne : -2,1 (0,5) jours (IC95% [-3,1 ; -1,1] ; $p < 0,0001$),
 - Atogépant 10 mg (étude ADVANCE uniquement) : -3,7 (0,2) *versus* -2,3 (0,2) jours, différence moyenne : -1,4 (0,3) jours (IC95% [-1,84 ; -0,84] ; $p < 0,0001$),
- Proportion de patients répondeurs :
 - Atogépant 60 mg :
 - Etude ADVANCE : 59,3% *versus* 29,2% ; OR=3,55 (IC95% [2,39 ; 5,28] ; $p < 0,0001$),
 - Etude PROGRESS : 40,1% *versus* 26,5% ; OR=1,90 (IC95% [1,29 ; 2,79] ; $p = 0,0011$) (inférieure à la taille de l'effet prévue de 49% pour le groupe atogépant et 33% pour le groupe placebo),
 - Atogépant 10 mg (étude ADVANCE uniquement) : 54,6% *versus* 29,2% ; OR=2,91 (IC95% [1,95 ; 4,33] ; $p < 0,0001$).
- Variation du sous-score du domaine restrictif du questionnaire MSQ v.2.1 (sur 100 points) :

- Atogépant 60 mg :
 - Etude ADVANCE : 31,0 (1,6) *versus* 20,0 (1,6) points, différence moyenne : 11,0 (2,2) points (IC95% [6,61 ; 15,33] ; p<0,0001),
 - Etude PROGRESS : 23,1 (1,4) *versus* 17,3 (1,4) points, différence moyenne : 5,8 (1,8) points (IC95% [2,15 ; 9,41] ; p=0,0018),
- Atogépant 10 mg (étude ADVANCE uniquement) : 30,0 (1,6) *versus* 20,0 (1,6) points, différence moyenne : 10,0 (2,2) points (IC95% [5,46 ; 14,32] ; p<0,0001).
- Variation du sous-score moyen mensuel du domaine de performance des activités quotidiennes du questionnaire AIM-D (sur 100 points) (étude ADVANCE uniquement) :
 - Atogépant 60 mg : -9,1 (0,5) *versus* -6,1 (0,5) points, différence moyenne : -3,0 (0,7) points (IC95% [-4,44 ; -1,71] ; p<0,0001),
 - Atogépant 10 mg : -7,3 (0,5) *versus* -6,1 (0,5) points, différence moyenne : -1,2 (0,7) points (IC95% [-2,62 ; 0,11] ; p=NS).
- Variation du score total HIT-6 (sur 78 points) (étude PROGRESS uniquement) : -7,9 (0,5) *versus* -5,2 (0,5) points, différence moyenne : -2,7 (0,7) points (IC95% [-4,14 ; -1,40] ; p<0,0001).

Aucune différence statistiquement significative n'ayant été démontrée entre les groupes atogépant 10 mg et placebo sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé du sous-score mensuel du domaine de performance des activités quotidiennes du questionnaire AIM-D de l'étude ADVANCE, l'analyse hiérarchique des critères de jugement suivants a été interrompue.

Concernant la tolérance, les EI rapportés à court terme (12 semaines) et à long terme (52 semaines) étaient similaires : constipation, nausées, infection du tractus urinaire, insomnie, rhinopharyngite, augmentation des transaminases.

Cependant, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- le choix du placebo comme comparateur et par conséquent 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%),
- les données d'efficacité robustes *versus* placebo sont limitées à une durée de 12 semaines en double-aveugle, pour les 2 dosages d'atogépant (60 mg et 10 mg) dans les 2 types de migraine épisodique et chronique,
- l'absence de données comparatives robustes par rapport aux autres traitements anti-CGRP disponibles (érénomab, frémanézumab, galcanézumab et eptinézumab), certains d'entre eux étant disponibles au début des études réalisées avec AQUIPTA (atogépant). Aussi, l'absence de données comparatives robustes ne permet par conséquent pas de positionner les traitements anti-CGRP entre eux,
- les données de tolérance à long terme sont limitées à une durée de 52 semaines, uniquement pour le dosage à 60 mg d'atogépant chez des patients avec une migraine épisodique,
- la dose de 10 mg d'atogépant n'a pas été évaluée à long terme en termes de tolérance chez les patients avec une migraine épisodique, et n'a pas été évaluée en terme d'efficacité et de tolérance chez les patients avec une migraine chronique.

Compte-tenu des données d'efficacité *versus* placebo chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques oraux antérieurs, des données de tolérance robustes disponibles à court terme uniquement et des incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment cardiovasculaire, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de AQUIPTA (atogépant) sur la morbidité.

Compte-tenu des données robustes de qualité de vie uniquement *versus* placebo chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques oraux (variation du sous-score du domaine restrictif du questionnaire MSQ version 2.1 de 17,9 points sur 100, avec un score moyen à l'inclusion de 42,3 points, et du score total HIT-6 de 6,4 points sur 78, avec un score moyen à l'inclusion de 64,5 points), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de AQUIPTA (atogépant) sur la qualité de vie.

En conséquence, AQUIPTA (atogépant) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié 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.

L'impact sur l'organisation des soins n'a pas été démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement retenu

Au regard :

- des données d'efficacité issues de l'étude ELEVATE chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques, et du besoin dans cette situation clinique,
- du fait que les patients ayant au moins 8 jours de migraine par mois ont représenté la majorité des patients inclus dans les études d'efficacité,
- de l'incertitude sur la tolérance cardiaque apparue chez des patients issus de différentes études alors que les patients atteints de maladies cardiovasculaires sévères étaient exclus par les protocoles, incertitude qui persiste malgré le recul sur la tolérance de la classe médicamenteuse des anti-CGRP,

la Commission considère que AQUIPTA (atogépant) constitue une option médicamenteuse 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).

Par ailleurs, la Commission souligne que les données actuelles sur l'utilisation de l'atogépant chez la femme enceinte sont limitées (cf. rubrique 4.6 du RCP). Par mesure de précaution, l'utilisation de l'atogépant pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception n'est pas recommandée. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

→ Dans les autres situations cliniques de l'AMM (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.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2, excepté les traitements de première et seconde intention dans le traitement de fond de la migraine et dans le traitement prophylactique de la migraine après une évaluation minutieuse des alternatives thérapeutiques possibles.

5.3 Service Médical Rendu

- La migraine est une pathologie chronique invalidante qui de par la fréquence et la sévérité des crises peut entraîner une dégradation sévère de la qualité de vie.
- Les spécialités AQUIPTA (atogépan) sont des médicaments à visée préventive des crises de migraine.
- Compte-tenu :
 - de la démonstration de la supériorité de l'atogépan uniquement *versus* placebo dans la migraine épisodique et la migraine chronique, et en particulier au cours d'une étude (étude ELEVATE) chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques avec une quantité d'effet modérée à court terme,
 - 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,

le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients adultes présentant 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).

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, le rapport efficacité/effets indésirables de AQUIPTA (atogépan) ne peut être établi.

- AQUIPTA (atogépan) 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 (atogépan) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert dans les situations de migraine sévère (≥ 8 jours de migraine par mois) après échec à au moins deux traitements prophylactiques avec la nécessité de disposer d'alternatives médicamenteuses en traitement de fond plus efficaces et présentant moins d'effets indésirables,
- d'une réponse partielle au besoin identifié en raison :
 - de la supériorité démontrée en termes d'efficacité uniquement *versus* placebo en traitement prophylactique de la migraine épisodique et de la migraine chronique, principalement chez des patients adultes en échec à au moins 2 traitements prophylactiques, avec une quantité d'effet toutefois modérée,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré en termes de qualité de vie compte-tenu des données robustes uniquement *versus* placebo chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques,
 - de l'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie en raison de son administration par voie orale par rapport aux autres anti-CGRP qui s'administrent par voie injectable,

AQUIPTA (atogépan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AQUIPTA (atogépan) 10 mg et 60 mg, comprimé, est :

- **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.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de AQUIPTA (atogépan) 10 mg et 60 mg, comprimé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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), et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de AQUIPTA (atogépan) 10 mg et 60 mg, comprimé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65%**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

→ Dans le périmètre de remboursement retenu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'atogé pant 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'atogé pant 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,

la Commission considère que AQUIPTA (atogé pant) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) 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).

→ Dans les autres situations cliniques de l'AMM

Sans objet.

5.5 Population cible

La population cible de AQUIPTA (atogé pant) est représentée par 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).

Il existe peu de données permettant d'estimer le pourcentage de patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois.

Néanmoins, ce pourcentage peut être approché à partir d'une étude non publiée rétrospective réalisée sur la base EGB (Échantillon généraliste des bénéficiaires) qui a identifié le pourcentage de patients sous traitement prophylactique parmi les patients adultes recevant au moins un traitement aigu de la

migraine. Les données ont été répertoriées sur l'année 2014 hormis les données relatives aux traitements prophylactiques de la migraine (période 2012-2015).

D'après cette étude, la prévalence des patients ayant eu une délivrance de traitements aigus de la crise de la migraine est estimée à 1,8%, soit environ 916 040 patients, après extrapolation à la population française⁵⁴.

Parmi ces patients, le pourcentage d'abus de traitement aigu de type triptans et étant donc susceptible d'avoir recours à une instauration ou un ajustement du traitement de fond a été de 3,4% correspondant à 31 145 patients.

Le pourcentage de patients en échec à au moins deux traitements prophylactiques n'est pas connu mais est approché par le pourcentage de patients en abus de triptans ayant reçu au moins deux lignes de traitement prophylactique qui a été estimé dans cette étude à 54%, soit 16 819 patients.

La population cible de AQUIPTA (atogéant) serait au maximum de l'ordre de 16 800 patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour AQUIPTA (atogéant) dans le périmètre retenu, compte-tenu de l'avis favorable à la prise en charge dans un périmètre plus restreint que celui de l'AMM.

⁵⁴ INSEE. Données démographiques au 1er janvier 2018.