

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AIMOVIG (erenumab), autres antimigraineux



Intérêt clinique modéré 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, mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique.



Intérêt clinique insuffisant en l'absence de données pertinentes pour justifier son remboursement chez les autres patients migraineux.

L'essentiel

- ▶ AIMOVIG a l'AMM dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.
- ▶ La supériorité de AIMOVIG 70 et 140 mg a été démontrée par rapport au placebo dans la migraine épisodique et dans la migraine chronique avec des quantités d'effet modeste sur la variation du nombre de jours de migraine par mois.
- ▶ La supériorité de AIMOVIG 140 mg a été démontrée par rapport au placebo dans la migraine épisodique chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques ainsi que dans un sous-groupe de patients ayant 8 à 14 jours de migraine par mois.
- ▶ Les données de tolérance sont disponibles à court terme avec notamment une incertitude sur la tolérance cardiaque observée chez des patients initialement exempts d'atteinte cardiovasculaire sévère.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge de la migraine repose à la fois sur le traitement de la crise, et le cas échéant, sur la mise en place d'un traitement de fond prophylactique afin de réduire la fréquence et la sévérité des crises.
- Les médicaments utilisés en traitement de la crise sont les traitements non spécifiques de la migraine et les traitements spécifiques (triptans principalement et dérivés ergotés).
- La prévention de la survenue des crises prend en compte les conditions de vie et s'il y a lieu l'éviction de facteurs déclenchants de la crise. Les bêta-bloquants (propranolol et métoprolol), en l'absence de contre-indication sont les traitements de 1^{ère} intention à privilégier. Le traitement doit être débuté en monothérapie, à faible dose, progressivement croissante. En cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêta-bloquants, le topiramate est une alternative disposant d'un niveau de preuve d'efficacité démontré. Le pizotifène, l'oxetorone et la flunarizine disposent également d'une AMM en traitement de fond mais sont utilisés uniquement en traitement de recours en raison, notamment, de leur profil de tolérance. D'autres médicaments ne disposant pas d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine sont parfois utilisés sur recommandations d'experts avec un niveau de preuve d'efficacité moindre : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium, gabapentine), antidépresseurs (amitriptyline, venlafaxine), autres bêta-bloquants (aténolol, nadolol, nebivolol, timolol), candesartan, naproxène sodique.
- Des thérapies telles que la relaxation et les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress peuvent également être utilisées chez certains patients.

Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Au regard notamment des données d'efficacité (cf. infra), AIMOVIG constitue une alternative chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois après échec à au moins deux traitements prophylactiques. En l'absence de données il n'est pas recommandé de traiter les patients au-delà de 1 an.

Au regard de l'incertitude sur la tolérance cardiaque apparue chez des patients issus des différentes études alors que les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère étaient exclus par les protocoles, l'usage d'AIMOVIG est recommandé uniquement chez les patients sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).

Dans les autres situations cliniques (incluant les patients avec moins de 8 jours de migraine par mois, naïfs de traitement ou en échec à une seule alternative ainsi que les patients avec atteinte cardiovasculaire), faute de donnée comparative versus les autres traitements de fond, AIMOVIG n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la migraine épisodique ou de la migraine chronique.

Données cliniques

- Au total, 4 études (3 études dans la migraine épisodique dont l'étude LIBERTY chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques et 1 étude dans la migraine chronique) ont évalué l'efficacité de l'erenumab versus placebo dans la migraine de l'adulte.
- Dans la migraine épisodique chez les patients toutes lignes confondues (études STRIVE et ARISE), la supériorité de l'erenumab a été démontrée sur la variation moyenne du nombre de jours de migraine par mois (JMM) :
 - o entre l'inclusion et les 3 derniers mois de traitement à 24 semaines (critère de jugement principal) :
 - erenumab 70 mg versus placebo : -1,40 [-1,88 ; -0,92] (p< 0,001)
 - erenumab 140 mg versus placebo : -1,85 [-2,33 ; -1,37] (p< 0,001)
 - o entre l'inclusion et le dernier mois de traitement à 12 semaines (critère de jugement principal) : différence moyenne ajustée intergroupe versus placebo de -1,04 [-1,61 ; -0,47] (p< 0,001).
- Dans la migraine épisodique chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques (étude LIBERTY) : la supériorité de l'erenumab 140 mg par rapport au placebo a été démontrée sur le taux de répondeurs à 12 semaines (critère de jugement principal) : 30,3 % versus 13,7 % ; OR = 2,73 IC_{95%} [1,43 ; 5,19] (p=0,002). La supériorité a également été montrée dans le sous-groupe de patients avec un nombre de JMM de 8 à 14 à l'inclusion : 31 % versus 15,1 % (OR = 2,52 [1,19 ; 5,33]).
- Dans la migraine chronique, la supériorité de l'erenumab par rapport au placebo a été démontrée sur la variation moyenne du nombre de JMM à 12 semaines (critère de jugement principal) : -2,46 [-3,52 ; -1,39] (p< 0,001) et -2,45 [-3,51 ; -1,38] (p< 0,001).
- Les données de suivi des études cliniques (jusqu'à 1 an d'administration continue pour 52 % des patients exposés à au moins une dose d'erenumab) ont rapporté un plus grand nombre de patients présentant des événements indésirables (62 à 67 % selon le dosage contre 47 % à 12 semaines) et des cas de développement d'anticorps anti-erenumab (entre 3,5 % et 12,3 % selon les études) et d'anticorps neutralisants.

Conditions particulières de prescription

- Prescription réservée aux spécialistes en neurologie

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par AIMOVIG est :
 - o modéré 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),
 - o insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale chez les autres patients du périmètre de l'indication de l'AMM
- AIMOVIG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la population définie par le service médical rendu modéré.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital dans un périmètre restreint de l'AMM.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la Transparence du 27 février 2019 (CT-17223) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »