

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
27 février 2019***Date d'examen par la Commission : 12 décembre 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 9 janvier 2019
a fait l'objet d'une audition le 27 février 2019.***erenumab****AIMOVIG 70 mg, solution injectable en stylo prérempli****B/1 (CIP : 34009 301 525 4 6)**

Laboratoire NOVARTIS PHARMA

Code ATC	N02CX07 (autres antimigraineux)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Aimovig est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	<ul style="list-style-type: none"> - 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), - Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale chez les autres patients du périmètre de l'indication de l'AMM.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la supériorité de l'erenumab 70 et 140 mg démontrée par rapport au placebo dans la migraine épisodique avec une quantité d'effet modeste sur la variation du nombre de jours de migraine par mois (-1,04 à -1,85 jours selon la dose chez des patients présentant 8 jours de migraine par mois à l'inclusion), - de la supériorité de l'erenumab 70 et 140 mg démontrée par rapport au placebo dans la migraine chronique avec une quantité d'effet modeste sur la variation du nombre de jours de migraine par mois (-2,45 à -2,46 jours selon la dose chez des patients présentant 18 jours de migraine par mois à l'inclusion), - de la supériorité de l'erenumab 140 mg démontrée par rapport au placebo dans la migraine épisodique, chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques (30,3 % de répondeurs versus 13,7 % (OR = 2,73, IC_{95%} [1,43 ; 5,19]) avec une supériorité également observée dans le sous-groupe stratifié de patients ayant 8 à 14 jours de migraine par mois : 31 % versus 15,1 % (OR = 2,52, IC_{95%} [1,19 ; 5,33]), - des données de tolérance disponibles à court terme avec notamment une incertitude sur la tolérance cardiaque observée dans les phases en ouvert des études (jusqu'à 1 an de recul pour 52 % des patients exposés) chez des patients initialement exempts de maladie cardiovasculaire sévère, <p>la Commission considère qu'AIMOVIG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (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).</p>
ISP	AIMOVIG n'a pas d'impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Place dans la stratégie thérapeutique d'AIMOVIG : Au regard notamment des données d'efficacité issues du sous-groupe stratifié de patients ayant 8 à 14 jours de migraine par mois de l'étude LIBERTY chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques, 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. L'intérêt de traiter les patients au-delà de 1 an de traitement n'est pas connu faute de données.</p> <p>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, la Commission recommande l'usage d'AIMOVIG uniquement chez les patients sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).</p> <p>Il est souligné que l'étude LIBERTY a été réalisée uniquement à la dose de 140 mg/mois et que AIMOVIG, selon son RCP, peut être administré à la posologie de 70 ou 140 mg/mois. Aucun critère ne permet de définir quels patients bénéficieront de l'une ou l'autre des doses en initiation de traitement et de quelle façon l'adaptation posologique de dose (augmentation ou diminution) sera réalisée. Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 3 mois de traitement et une évaluation régulière de la nécessité de continuer le traitement est recommandée.</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 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</p>

	dans la stratégie thérapeutique de la migraine épisodique ou de la migraine chronique.
Recommandations de la Commission	<p>▶ Conditionnements La Commission note la demande d'enregistrement à l'EMA d'un stylo dosé à 140 mg en septembre 2018, et souhaite la mise à disposition rapide de cette nouvelle présentation</p> <p>▶ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission sollicite le statut de médicament d'exception compte tenu notamment de l'avis favorable à la prise en charge dans un périmètre plus restreint que celui de l'AMM. La Commission rappelle que la prescription d'AIMOVIG est réservée uniquement aux spécialistes en neurologie expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la migraine, conformément à son AMM.</p> <p>▶ Demandes de données La Commission souhaite être destinataire des données de tolérance à long terme de l'étude LIBERTY (à l'issue de la phase d'extension de 156 semaines) prévues courant 2022 ainsi que des données de suivi à long terme rapportées dans le cadre du plan de pharmacovigilance (données de l'étude non-interventionnelle issue des Registres nordiques prévues en août 2024 et données d'extension à 5 ans de l'étude de recherche de dose 20120178 prévues pour le dernier trimestre 2020).</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26/07/2018 L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en neurologie
Classification ATC	2018 N Système nerveux N02 Analgésiques N02C Antimigraineux N02CX Autres antimigraineux N02CX07 Erenumab

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité AIMOVIG 70 mg, solution injectable en stylo prérempli à base d'erenumab, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

AIMOVIG dispose depuis le 26 juillet 2018 d'une indication AMM en prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

AIMOVIG est indiqué uniquement en prophylaxie de la migraine avec une administration sous-cutanée mensuelle. AIMOVIG peut être administré par le patient lui-même après une formation appropriée. La dose recommandée est de 70 mg à 140 mg d'erenumab toutes les 4 semaines. Pour une dose de 140 mg, deux injections sous-cutanées de 70 mg doivent être administrées.

L'erenumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG2 produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO). Son mécanisme d'action repose sur sa capacité à se fixer spécifiquement au récepteur du Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP). Le récepteur du CGRP se trouve dans des sites impliqués dans la physiopathologie de la migraine, tels que le ganglion trigéminal. L'erenumab se lie de manière compétitive et spécifique au CGRP, inhibe sa fonction au niveau du récepteur du CGRP et n'a pas d'activité significative sur les autres récepteurs de la famille des calcitonines.

Le CGRP est un neuropeptide qui module le signal nociceptif et un vasodilatateur qui a été associé à la physiopathologie de la migraine. À la différence des autres neuropeptides, il a été montré que les taux de CGRP augmentent significativement durant la crise de migraine et reviennent à la normale avec le soulagement des céphalées. La perfusion intraveineuse de CGRP induit des céphalées migraineuses chez les patients.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Aimovig est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la migraine.

Posologie

Le traitement est destiné aux patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois au moment de l'instauration du traitement par erenumab.

La dose recommandée est de 70 mg d'erenumab toutes les 4 semaines. La dose de 140 mg toutes les 4 semaines peut bénéficier à certains patients (voir rubrique 5.1 du RCP).

Pour une dose de 140 mg deux injections sous-cutanées de 70 mg doivent être administrées.

Les études cliniques ont démontré que la majorité des patients répondant au traitement présentaient une réponse clinique dans les 3 mois. Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 3 mois de traitement. Une évaluation régulière de la nécessité de continuer le traitement est recommandée.

Populations particulières

Patients âgés (65 ans et plus)

Aimovig n'a pas été étudié chez les patients âgés. Aucune adaptation posologique n'est requise étant donné que la pharmacocinétique d'erenumab n'est pas affectée par l'âge.

Insuffisance rénale / insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Aimovig chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Aimovig est utilisé par voie sous-cutanée.

Aimovig sera administré par le patient lui-même après une formation appropriée. Les injections peuvent également être réalisées par une autre personne correctement formée. L'injection peut être administrée au niveau du ventre, de la cuisse ou de la région externe de la partie supérieure du bras (le bras devra être utilisé seulement si quelqu'un d'autre que le patient effectue l'injection ; voir rubrique 5.2 du RCP). Les sites d'injection doivent être alternés et le produit ne doit pas être injecté dans les régions où la peau est sensible, ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration.

Stylo prérempli

La totalité du contenu du stylo prérempli d'Aimovig doit être injectée. Chaque stylo prérempli est à usage unique et conçu pour délivrer la totalité de son contenu, sans produit résiduel. »

05 BESOIN MEDICAL

La prévalence de la migraine est estimée à environ 12 % des adultes de la population française¹ avec une prédominance féminine de trois femmes pour un homme (entre 15 et 18 % des femmes affectées contre seulement 6 % d'hommes)^{1,2}. 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 ans¹. La migraine

¹ <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine> [consulté le 16/11/2018]

² 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..

peut également toucher les enfants avec une prévalence estimée entre 3 et 10 % (indication non concernée par la spécialité AIMOVIG).

Le diagnostic de la migraine est établi selon la classification de l'International Headache Society (IHS)³ actualisée en 2018 permettant de distinguer les sous-types de migraine suivants : migraine sans aura (environ 80 % des crises⁴) et migraine avec aura (20 % des crises⁴), correspondant aux deux principaux sous-types existants, migraine chronique et les autres sous-types plus rares.

Le diagnostic de migraine repose sur la triade symptomatique suivante² :

- 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 céphalées durant entre 4 et 72 heures et avec au moins deux des caractéristiques suivantes³ :

- unilatérales
- pulsatiles
- modérées ou sévères
- aggravées par des activités physique de routine

Elles peuvent être associées de nausées et/ou vomissement, photophobie et phonophobie.

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 heure³.

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 migraines^{3,5}. En France, une étude en population générale adulte a estimé la prévalence de la migraine chronique à 1,7%⁵. Il est à noter que la migraine est une maladie sous-diagnostiquée avec 30 à 45 % des patients n'ayant jamais consulté pour leurs migraines et ayant recours à l'automédication^{6,7}.

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. 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)⁸ en 2016.

La prise en charge de la migraine repose sur le traitement des crises par des molécules non spécifiques (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens) 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 avec comme molécules disponibles les bêta-bloquants (métoprolol et propranolol) à privilégier en 1^{ère} intention en l'absence de contre-indication et le topiramate.

³ Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition Cephalgia 2018 38 : 1–211

⁴ Société Française d'Etudes des migraines et céphalées (SFEMC) : <http://sfemc.fr/maux-de-tete/la-migraine/4-c-est-quoi-la-migraine.html?highlight=WyJtaWdyYWluZSIsInNhbnMiLCJhdXJhliwibWIncMfPbmUgc2Fucylsm1pZ3JhaW5lIHhbnMgYXVyYSIsInNhbnMgYXVyYSJd> [consulté le 19/11/2018]

⁵ 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

⁶ <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/migraine/symptomes-facteurs-declenchants-evolution> [consulté le 16/11/2018]

⁷ 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

⁸ Organisation mondiale de la santé (OMS) - <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> [consulté le 19/11/2018]

D'autres traitements disposent également d'une AMM en traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxetorone, flunarizine) mais sont utilisés en traitement de recours uniquement en raison de leur profil de tolérance notamment.

Une méta-analyse récente (Jackson et al. 2015⁹) a suggéré l'efficacité des traitements de fond de la migraine par rapport au placebo sans toutefois établir de différence entre ces traitements. Les conclusions suggèrent une adaptation du traitement selon les caractéristiques du patient et les effets indésirables attendus.

Compte-tenu de la prévalence de la migraine avec un taux important de patient non diagnostiqués, de son caractère invalidant avec un impact sur la qualité de vie, notamment chez les patients atteints de migraine sévère et des molécules disponibles, il persiste un besoin de disposer d'alternatives en traitement de fond de la migraine ayant une meilleure efficacité et dont les effets indésirables sont moindres. Le besoin médical actuel est considéré comme partiellement couvert.

⁹ Jackson J.L., Cogbill E., Santana-Davila R. et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache PLoS One. 2015; 10 (7) : e0130733

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents d'AIMOVIG sont les autres traitements indiqués dans le traitement de fond de la migraine chez l'adulte.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Traitements de première et seconde intention						
LOPRESSOR LP 200 mg et génériques (métoprolol) <i>Daiichi Sankyo France SAS</i>	Non	Traitement de fond de la migraine	14/12/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
SELOKEN LP 200 mg et génériques (métoprolol) <i>Bouchara Recordati</i>	Non	Traitement de fond de la migraine	27/06/2018 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
AVLOCARDYL et génériques (propranolol) <i>AstraZeneca</i>	Non	Traitement de fond de la migraine	03/10/2012 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
EPITOMAX et génériques (topiramate) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	Traitement prophylactique de la migraine après une évaluation minutieuse des alternatives thérapeutiques possibles. Le topiramate n'est pas indiqué dans le traitement de la crise.	27/09/2017 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
Traitement de recours						
SANMIGRAN (pizotifène) <i>Centre Spécialités Pharmaceutiques</i>	Non	Traitement de fond de la migraine	17/05/2017 (RI)	Modéré	Sans objet.	Oui
NOCERTONE (oxetorone fumarate) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	Traitement de fond de la migraine	21/09/2016 (Rééval. et RI)	Modéré	Sans objet.	Oui
SIBELIUM (flunarizine) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	Traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées.	22/02/2017 (RI)	Faible	Sans objet.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique, Rééval. : réévaluation, RI : renouvellement d'inscription

D'autres molécules ne disposant pas d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine sont également citées dans les recommandations nationales² avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (grade B ou C) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium, gabapentine), antidépresseurs (amitriptyline, venlafaxine), autres bêta-bloquants (aténolol, nadolol, nebivolol, timolol), candesartan, naproxène sodique.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau ainsi que les molécules citées, bien que utilisées hors AMM dans le traitement de fond de la migraine, sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AIMOVIG a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 18 mai 2018 dans l'indication suivante : « Traitement préventif de la migraine chez l'adulte » sans distinction du seuil de jours de migraine mensuel correspondant à une AMM plus large que l'AMM européenne qui concerne uniquement les patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

La prise en charge d'AIMOVIG est en cours d'évaluation dans les pays suivants : Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne et Italie. A noter que le NICE a publié le 10 janvier 2019 une première recommandation non définitive négative concernant l'usage de l'erenumab dans l'indication de l'AMM¹⁰.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni les résultats de 5 études cliniques :

- 3 études de phase III ayant évalué l'efficacité de l'erenumab par rapport au placebo dans la migraine épisodique¹¹ :
 - l'étude STRIVE¹² a évalué l'efficacité de l'erenumab 70 et 140 mg à 24 semaines,
 - l'étude ARISE¹³ a évalué l'efficacité de l'erenumab 70 mg à 12 semaines,
 - l'étude LIBERTY (non publiée) a évalué l'efficacité de l'erenumab 140 mg à 12 semaines spécifiquement chez des patients en échec à au moins deux traitements prophylactiques antérieurs,
- 1 étude de phase II (20120295)¹⁴ ayant évalué l'efficacité de l'erenumab par rapport au placebo dans la migraine chronique¹⁵
- 1 étude de phase II (étude 20120178)¹⁶ de recherche de dose dans la migraine épisodique dont la méthodologie et les résultats sont présentés dans la rubrique « 09.2. Tolérance » de cet avis.

¹⁰ NICE (National Institute For Health and Care Excellence) : <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10302/documents/appraisal-consultation-document> [consulté le 27/02/2019]

¹¹ La migraine épisodique correspond à un nombre de jours de migraine par mois entre 4 et 14 jours inclus.

¹² Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al. A Controlled trial of erenumab for episodic migraine. N Engl J Med 2017 ; 377 : 2123-32

¹³ Dodick DW, Ashina M, Brandes JL et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. Cephalalgia 2018 ; 38 :1026-37.

¹⁴ Tepper S, Ashina M, Reuter U et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol 2017 ; 16 : 425-34.

¹⁵ La migraine chronique correspond à un nombre ≥ 15 jours de céphalées par mois dont au moins 8 jours de migraine.

¹⁶ Sun H, Dodick DW, Silberstein S et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol 2016 ; 15 : 382-90

08.1 Efficacité

8.1.1 Efficacité dans la migraine épisodique : études STRIVE et ARISE

► Méthodes

Les études STRIVE et ARISE sont deux études de supériorité randomisées en double-aveugle dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'erenumab par rapport au placebo chez des patients atteints de migraine épisodique¹¹.

L'étude STRIVE a évalué l'erenumab à la dose de 70 et 140 mg par mois à l'issue d'une phase en double-aveugle de 24 semaines tandis que l'étude ARISE a évalué uniquement l'erenumab à la dose de 70 mg par mois à l'issue d'une phase en double-aveugle de 12 semaines.

Référence	Etude STRIVE ¹²	Etude ARISE ¹³
Dates et lieux	Du 17 juillet 2015 au 5 septembre 2016. 121 centres dans 13 pays : Canada, Australie, Belgique, République Tchèque, Finlande, Allemagne, Pologne, Slovaquie, Suède, Royaume-Unis, Turquie, Pays-Bas et Etats-Unis.	Du 20 juillet 2015 au 11 juillet 2016. 69 centres dans 8 pays : Danemark, France ¹⁷ , Grèce, Portugal, Russie, Espagne, Suisse et Etats-Unis.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- âge de 18 à 65 ans inclus• antécédent de migraine avec ou sans aura depuis au moins 12 mois selon la classification IHS ICHD-3¹⁸ selon le dossier médical et/ou l'auto-évaluation du patient• ≥ 4 à < 15 jours de migraine¹⁹ par mois depuis au moins 3 mois avant l'inclusion• < 15 jours de céphalées²⁰ par mois depuis au moins 3 mois avant l'inclusion <p><u>Critères supplémentaires évalués au cours de la phase d'inclusion avant la randomisation :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• ≥ 4 à < 15 jours de migraine au cours de la phase d'inclusion• < 15 jours de céphalées au cours de la phase d'inclusion• Taux de remplissage d'au moins 80% des items du journal des migraines au cours de la phase d'inclusion	
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">• début de la migraine après 50 ans• antécédents de migraine hémiplégique ou algie vasculaire de la face• administration de toxine botulinique dans les 4 mois précédant la randomisation• échec thérapeutique²¹ à plus de 2 traitements prophylactiques²² antérieurs	

¹⁷ Quatre centres français ont été inclus dans l'étude.

¹⁸ Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2013

¹⁹ Les jours de migraine correspondent à chaque jour comptabilisé dans le calendrier au cours desquels le patient a présenté un épisode de migraine (début, maintien ou récurrence). L'épisode de migraine a été défini comme une migraine avec ou sans aura, d'une durée ≥ 30 minutes, et avec au moins un des critères suivants (a et/ou b) :

- a) ≥ 2 des caractéristiques de la douleur suivantes : unilatérale, pulsatile, modérée à sévère, exacerbée avec une activité physique

- b) ≥ 1 des symptômes suivants associés : nausée et/ou vomissement, photophobie et phonophobie

Si le patient prenait un traitement spécifique de la migraine (*i.e.* triptan ou ergotamine) pendant l'aura ou pour traiter une céphalée pendant un des jours du calendrier, ce jour était comptabilisé comme un jour de migraine au regard de la durée et des caractéristiques de la douleur/symptômes associés.

²⁰ Les jours de céphalées correspondent à chaque jour comptabilisé dans le calendrier au cours desquels le patient a présenté un épisode de céphalée (début, maintien ou récurrence). L'épisode de céphalée a été défini comme :

- un épisode de migraine (incluant les événements uniquement avec aura traités par un traitement aigu spécifique de la migraine), ou

- une céphalée non liée à la migraine, correspondant à une céphalée durant au moins 30 minutes et non qualifiée comme épisode de migraine, ou

- une céphalée, peu importe la durée, pour laquelle un traitement aigu de la céphalée était administré.

²¹ L'échec thérapeutique a été défini comme une absence de réduction de la fréquence, de la durée, ou de la sévérité des céphalées après administration d'un traitement pendant au moins 6 semaines à la dose thérapeutique. L'absence de réponse durable à un traitement ou l'échec du à la tolérance à la dose thérapeutique ne constituaient pas des échecs thérapeutiques.

²² Les médicaments prophylactiques de la migraine ont été : divalproex sodium/sodium valproate, topiramate, bêta-bloquants, antidépresseurs tricycliques, venlafaxine, duloxetine, milnacipran, flunarizine/verapamil, lisinopril/candesartan

	<ul style="list-style-type: none"> médicaments, dispositifs ou procédures interdits²³ dans les 2 mois précédant l'inclusion usage concomitant ≥ 2 médicaments prophylactiques de la migraine au cours des 2 mois précédant l'inclusion ou pendant la phase d'inclusion. Si un seul médicament était utilisé, la dose devait être stable durant les 2 mois précédant le début de l'inclusion et tout au long de l'étude. abus médicamenteux de crise dans les 2 mois précédant l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> dérivés de l'ergot de seigle ou triptans à une fréquence ≥ 10 jours par mois, ou analgésiques (AINS, acetaminophène) à une fréquence ≥ 15 jours par mois, ou opioïdes à une fréquence ≥ 4 jours par mois syndromes douloureux chroniques actifs (<i>i.e.</i> fibromyalgie et douleurs pelviennes chroniques) antécédent de troubles psychiatriques majeurs ou dépression en cours diagnostiquée (score Beck Depression Inventory BDI-II > 19) tumeur maligne dans les 5 ans précédant l'étude (hormis cancer de la peau de type non mélanome, carcinome cervical ou canalaire in situ) infection à VIH atteinte hépatique (antécédents ou valeurs biologiques anormales) infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable, ou pontage coronarien ou autre procédure de revascularisation dans les 12 mois précédant l'étude femme enceinte ou allaitante ou souhaitant être enceinte pendant l'étude ou en âge de procréer et ne souhaitant pas utiliser de méthode de contraception efficace 	
Déroulement de l'étude et traitements administrés	<p>Les patients ont été randomisés en 3 groupes selon le schéma 1 :1 :1 et traités par :</p> <ul style="list-style-type: none"> placebo erenumab 70 mg/mois erenumab 140 mg/mois <p>L'étude a comporté 5 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> une phase de sélection de 3 semaines une phase d'inclusion de 4 semaines une 1^{ère} randomisation en 3 groupes (1 :1 :1) suivie d'une phase de traitement en double-aveugle de <u>24 semaines</u> une 2^{nde} randomisation de l'ensemble des patients traités (placebo, erenumab 70 mg et erenumab 140 mg) en 2 groupes (1 :1 : erenumab 70 ou 140 mg) suivie d'une phase de traitement en ouvert de 28 semaines une phase de suivi en ouvert de 12 semaines 	<p>Les patients ont été randomisés en 2 groupes selon le schéma 1 :1 et traités par :</p> <ul style="list-style-type: none"> placebo erenumab 70 mg/mois <p>L'étude a comporté 5 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> une phase de sélection de 3 semaines une phase d'inclusion de 4 semaines une randomisation en 2 groupes (1 :1) suivie d'une phase de traitement en double-aveugle de <u>12 semaines</u> une phase de traitement par erenumab 70 mg en ouvert de 28 semaines une phase de suivi en ouvert de 12 semaines
	<p>Les traitements ont été administrés une fois par mois par injection sous-cutanée au cours de la phase de traitement en double-aveugle (d'une durée de 24 semaines dans l'étude STRIVE et de 12 semaines dans l'étude ARISE) et de la phase de traitement en ouvert de 28 semaines. La randomisation a été stratifiée selon la région (Amérique du Nord ou autres) et le statut vis-à-vis du traitement prophylactique de la migraine (en cours de traitement, traitement antérieur aujourd'hui arrêté ou naïf de traitement).</p> <p>Les traitements de crise de la migraine ont été autorisés au cours de l'étude.</p> <p>Les médicaments prophylactiques de la migraine²⁴ ont été autorisés en usage concomitant uniquement dans les conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> un seul traitement au maximum pouvait être administré le traitement devait avoir été déjà administré au patient à une dose stable dans les 2 mois précédant l'étude et être maintenu à cette dose tout au long de l'étude. 	

²³ Les médicaments, dispositifs ou procédures interdits dans les 2 mois précédant l'inclusion ont été les suivants :

- la toxine botulinique
- les dérivés de l'ergot de seigle, les stéroïdes et les triptans en usage prophylactique de la migraine
- les dispositifs et procédures utilisés en traitement de fond de la migraine

²⁴ Les médicaments prophylactiques autorisés ont été les suivants : divalproex sodium/sodium valproate, topiramate, carbamazépine, gabapentine, bêta-bloquants, antidépresseurs tricycliques, venlafaxine, duloxétine, milnacipran, flunarizine/verapamil, lisinopril/candesartan, clonidine, pizotifène, magnésium (≥ 600 mg/day), riboflavine (≥ 100 mg/day)

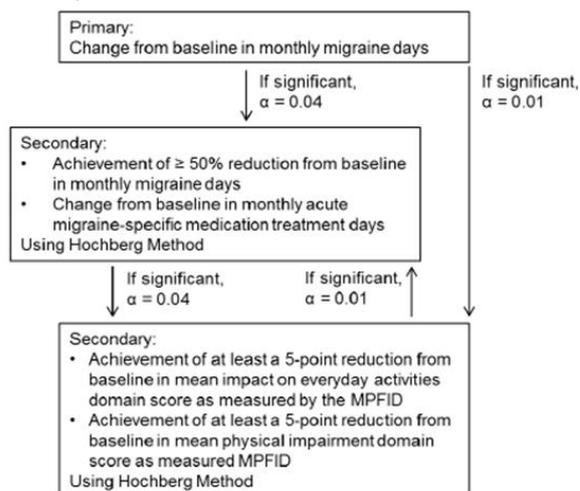
Critère de jugement principal	Variation du nombre de jours de migraine par mois (JMM) entre l'inclusion et les 3 derniers mois de traitement (M4, M5 et M6²⁵) de la phase en double-aveugle de 24 semaines.	Variation du nombre de jours de migraine par mois (JMM) entre l'inclusion et le dernier mois de traitement (M3) de la phase en double-aveugle de 12 semaines.
Critères secondaires de jugement	<ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage de patients présentant une réduction du nombre de JMM d'au moins 50% entre l'inclusion et la fin de la phase en double-aveugle²⁶ (=Taux de répondeurs) • Variation du nombre de jours sous traitement spécifique de la crise migraineuse (triptans ou dérivés de l'ergot de seigle) entre l'inclusion et la fin de la phase en double-aveugle²⁶ • Variation du score d'incapacité physique de l'échelle MPFID²⁷ entre l'inclusion et la fin de la phase en double-aveugle²⁶. • Variation du score d'impact sur les activités quotidiennes de l'échelle MPFID entre l'inclusion et la fin de la phase en double-aveugle²⁶. • Tolérance 	
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le nombre de patients estimé a été de 284 patients par groupe en prenant en compte les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une réduction versus placebo de -1,12 JMM dans le groupe erenumab 70 mg avec un écart type de 3,78, une puissance de 90 % et un test t au risque alpha bilatéral de 0,04 • une réduction versus placebo de -1,30 JMM dans le groupe erenumab 140 mg avec un écart type de 3,78, une puissance de 90 % et un test t au risque alpha bilatéral de 0,01 	<p>Le nombre de patients estimé a été de 270 patients par groupe en prenant en compte l'hypothèse d'une réduction versus placebo de -1,12 JMM dans le groupe erenumab 70 mg avec un écart type de 3,78, une puissance de 90 % et un test t au risque alpha bilatéral de 0,05,</p>
Analyse statistique	<p>Au cours des deux études, l'analyse statistique a été hiérarchisée selon une procédure de « gate-keeping » et la méthode de Hochberg afin de contrôler le risque alpha à 0,05 entre le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires.</p> <p><u>Etude STRIVE</u> : L'analyse principale a été réalisée séparément pour les groupes erenumab 70 mg et 140 mg comparativement au placebo, respectivement avec un risque alpha de 0,04 et 0,01. En cas de significativité des tests aux seuils respectifs, l'analyse hiérarchisée était réalisée sur les critères secondaires au risque alpha de 0,04 et 0,01 respectivement dans chaque groupe (cf. schéma ci-dessous).</p> <pre> graph TD subgraph Alpha_0_04 [α = 0.04] P70[Primary (70 mg): Change from baseline in mean monthly migraine days] S70_1[Secondary (70 mg): • Achievement of ≥ 50% reduction from baseline in mean monthly migraine days • Change from baseline in mean monthly acute migraine-specific medication treatment days] S70_2[Secondary (70 mg): • Change from baseline in mean physical impairment domain score as measured by MPFID • Change from baseline in mean impact on everyday activities domain score as measured by MPFID] P70 --> If significant, α = 0.04 S70_1 S70_1 --> If significant, α = 0.04 S70_2 end subgraph Alpha_0_01 [α = 0.01] P140[Primary (140 mg): Change from baseline in mean monthly migraine days] S140_1[Secondary (140 mg): • Achievement of ≥ 50% reduction from baseline in mean monthly migraine days • Change from baseline in mean monthly acute migraine-specific medication treatment days] S140_2[Secondary (140 mg): • Change from baseline in mean physical impairment domain score as measured by MPFID • Change from baseline in mean impact on everyday activities domain score as measured by MPFID] P140 --> If significant, α = 0.01 S140_1 S140_1 --> If significant, α = 0.01 S140_2 end P70 --> If significant, α = 0.04 P140 S70_1 --> If significant, α = 0.04 S140_1 S140_1 --> If significant, α = 0.01, 0.04, or 0.05 S70_2 </pre> <p><u>Etude ARISE</u> : L'analyse principale a été réalisée pour le groupe erenumab 70 mg comparativement au placebo avec un risque alpha de 0,04. En cas de significativité des tests aux seuils respectifs, l'analyse hiérarchisée était réalisée sur les critères secondaires au risque alpha</p>	

²⁵ Le nombre moyen de jours de migraine par mois a été calculé en utilisant le nombre de jours de migraine pour chacun des trois derniers mois de la phase en double-aveugle.

²⁶ La fin de la phase en double-aveugle correspond au 3 derniers mois de traitement à 24 semaines pour l'étude STRIVE et au dernier mois de traitement à 12 semaines pour l'étude ARISE.

²⁷ L'échelle de qualité de vie MPFID (Migraine Physical Function Impact Diary) a été spécifiquement développée dans le cadre du développement d'AIMOVIG. Il s'agit d'une échelle de mesure quotidienne d'auto-évaluation par le patient de la fonction physique. Elle comporte 13 items regroupés en 2 domaines : l'impact sur les activités quotidiennes (8 items) et l'incapacité physique (5 items). L'échelle MPFID est cotée de 0 à 100 (100 représentant le fardeau le plus lourd de la migraine).

de 0,04 (cf. schéma ci-dessous).



Dans les deux études, les analyses ont été basées sur un modèle linéaire à effet mixte incluant les covariables. Les valeurs de p nominales ont été effectuées pour la comparaison d'erenumab pour chaque groupe de traitement versus placebo.

Populations d'analyse : les analyses principales et secondaires ont été réalisées sur la population *Efficacy Analysis Set* (EAS) correspondant aux patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant eu au moins un changement par rapport à l'inclusion dans la mesure des JMM au cours de la phase en double-aveugle.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur la population per protocole.

Analyses en sous-groupes : des analyses ont été prévues au protocole sur les facteurs de stratification (région et statut vis-à-vis du traitement antérieur prophylactique) et sur les sous-groupes suivants : IMC, nombre de JMM à l'inclusion, échec à un traitement antérieur prophylactique de la migraine. Ces dernières analyses sont de nature exploratoire.

Résultats : Etude STRIVE

Exposition au traitement

Au total, 955 patients ont été randomisés dans l'étude (correspondant à la population *Full Analysis Set* - FAS) : 317 dans le groupe erenumab 70 mg, 319 dans le groupe erenumab 140 mg et 319 dans le groupe placebo.

Parmi les 955 patients randomisés, 946 ont été inclus dans la population d'analyse de l'efficacité (*Efficacy Analysis Set*) : 312 dans le groupe erenumab 70 mg, 318 dans le groupe erenumab 140 mg et 316 dans le groupe placebo. Les raisons d'exclusion des 9 patients dans la population EAS ont été : l'absence d'au moins une dose de traitement reçue (3 patients dans le groupe erenumab 70 mg et aucun patient dans les autres groupes) et l'absence d'au moins un changement par rapport à l'inclusion dans la mesure des JMM au cours de la phase en double-aveugle (5 patients dans le groupe erenumab 70 mg, 1 patient dans le groupe erenumab 140 mg et 3 patients dans le groupe placebo).

Le pourcentage de patients randomisés ayant complété la phase de traitement en double-aveugle de 24 semaines a été de 90 % dans le groupe erenumab 70 mg, 92 % dans le groupe erenumab 140 mg et 88 % dans le groupe placebo. La cause principale d'arrêt du traitement a été la décision du patient (9 %, 7 % et 9 % respectivement dans chaque groupe).

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient homogènes à l'inclusion. L'âge médian a été de 42 ans (18-65) dans les 3 groupes et la majorité des patients (85 %) était des femmes.

L'ancienneté médiane de la migraine (avec ou sans aura) a été de 18,9 (0,9 – 56,0) ans.

Le nombre moyen de JMM à l'inclusion a été de 8 jours, le nombre moyen de jours de céphalées de 9 jours et le nombre moyen de jours mensuels sous traitement spécifique de la migraine de 3 jours.

Un peu plus de la moitié des patients (56 %) étaient naïfs de traitement prophylactique. Environ 41 % (n=388/955) avaient reçu un traitement antérieur aujourd'hui arrêté parmi lesquels 95 % (n=370/388) étaient en échec à au moins un traitement et 41 % (n=161/388) en échec à au moins 2 traitements. Les principaux traitements antérieurs étaient le topiramate, les bêta-bloquants et les antidépresseurs tricycliques.

Le pourcentage de patients en cours de traitement prophylactique et ayant poursuivi son traitement au cours de l'étude a été de 3 % avec comme principaux traitements les bêta-bloquants, les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Les principaux traitements de crise reçus au cours de la phase d'inclusion et de la phase en double-aveugle ont été : les traitements aigus non opioïdes (73 % des patients) et les triptans (56 % des patients).

Les caractéristiques de la maladie et les traitements prophylactiques antérieurs sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques de la maladie et médicaments prophylactiques antérieurs des patients inclus dans l'étude STRIVE (population FAS)

	erenumab		placebo (n=319)
	70 mg (n=317)	140 mg (n=319)	
Caractéristiques de la maladie			
Statut vis-à-vis du traitement prophylactique de la migraine, n (%)			
Naïf	175 (55,2)	187 (58,6)	178 (55,8)
Antécédent de traitement seulement	133 (42,0)	124 (38,9)	131 (41,1)
En cours de traitement ^a	9 (2,8)	8 (2,5)	10 (3,1)
- Bêta-bloquants	0 (0,0)	4 (50,0)	3 (30,0)
- Antidépresseurs tricycliques	2 (22,2)	1 (12,5)	4 (40,0)
- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	2 (22,2)	2 (25,0)	0 (0,0)
- Topiramate	1 (11,1)	1 (12,5)	1 (10,0)
- Lisinopril/candesartan	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
- Flunarizine/verapamil/lomerizine	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)
- Autre	2 (22,2)	0 (0,0)	1 (10,0)
Nombre de JMM à l'inclusion, Moyenne (ET)	8,29 (2,47)	8,34 (2,48)	8,23 (2,51)
Nombre de jours de céphalées à l'inclusion, Moyenne (ET)	9,07 (2,61)	9,28 (2,54)	9,26 (2,58)
Nombre de jours mensuels sous traitement spécifique de la migraine à l'inclusion, Moyenne (ET)	3,21 (3,39)	3,41 (3,48)	3,41 (3,43)
Médicaments prophylactiques antérieurs			
Principaux traitements (> 20% des patients), n (%)			
Topiramate	75 (54,0)	56 (43,8)	64 (46,4)
Bêtabloquants	66 (47,5)	61 (47,7)	66 (47,8)
Antidépresseurs tricycliques	36 (25,9)	42 (32,8)	47 (34,1)
Toutes catégories de traitements*, n (%)			
Raison d'échec – n (%)	127 (91,4)	116 (90,6)	127 (92,0)
Manque d'efficacité	89 (64,0)	83 (64,8)	90 (65,2)
Evénements indésirables	65 (46,8)	62 (48,4)	78 (56,5)
Topiramate			
Nombre de patients	75	56	64
Raison d'échec – n (%)	65 (86,7)	49 (87,5)	54 (84,4)
Manque d'efficacité	29 (38,7)	19 (33,9)	23 (35,9)
Evénements indésirables	38 (50,7)	31 (55,4)	35 (54,7)
Bêtabloquants			
Nombre de patients	66	61	66
Raison d'échec – n (%)	58 (87,9)	56 (91,8)	55 (83,3)
Manque d'efficacité	29 (43,9)	31 (50,8)	30 (45,5)
Evénements indésirables	30 (45,5)	26 (42,6)	29 (43,9)
Antidépresseurs tricycliques			
Nombre de patients	36	42	47
Raison d'échec – n (%)	26 (72,2)	35 (83,3)	43 (91,5)
Manque d'efficacité	15 (41,7)	17 (40,5)	23 (48,9)
Evénements indésirables	12 (33,3)	19 (45,2)	22 (46,8)

ET : écart-type, IC_{95%} : intervalle de confiance 95 %

^a les patients en cours de traitement prophylactique à dose stable depuis 2 mois à l'inclusion ont continué à recevoir ce traitement à la même dose tout au long de l'étude

*en plus du topiramate, des bêtabloquants et des antidépresseurs tricycliques, les autres catégories de traitements antérieurs ont été : flunarizine/verapamil/lomerizine, lisinopril/candesartan, divalproex/valproate, venlafaxine/duloxétine/milnacipram.

► Critères de jugement principal

La supériorité de l'erenumab 70 et 140 mg par rapport au placebo a été démontrée sur la variation du nombre de jours de migraine par mois (JMM) entre l'inclusion et les 3 derniers mois de traitement de la période de 24 semaines (cf. tableau 2) :

- 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)

Tableau 2. Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal dans l'étude STRIVE - population Efficacy analysis set

	erenumab		placebo (n=316)
	70 mg (n=312)	140 mg (n=318)	
Critère de jugement principal : Variation du nombre de JMM			
Nombre de JMM à l'inclusion, moyenne (ET)	8,31 (2,45)	8,33 (2,48)	8,25 (2,51)
Nombre de JMM au cours des 3 derniers mois,			
n patients	296	302	289
moyenne (ET)	4,95 (0,21)	4,48 (0,18)	6,33 (0,22)
Variation entre l'inclusion et les 3 derniers mois,			
moyenne (ET)	-3,36 (0,21)	-3,83 (0,18)	-1,95 (0,22)
Analyse ajustée^a			
Différence moyenne intragroupe [IC _{95%}]	-3,23 [-3,58 ; -2,88]	-3,67 [-4,02 ; -3,33]	-1,83 [-2,18 ; -1,48]
Différence moyenne intergroupe vs placebo [IC _{95%}]	-1,40 [-1,88 ; -0,92]	-1,85 [-2,33 ; -1,37]	-
p	< 0,001	< 0,001	-

Les analyses en sous-groupes du critère de jugement principal sont présentées dans le tableau 3 et ont suggéré des résultats similaires à ceux observés dans la population générale.

Tableau 3. Analyses en sous-groupe du critère de jugement principal dans l'étude STRIVE - population Efficacy analysis set

Variation du nombre de JMM entre l'inclusion et les 3 derniers mois ^a [IC _{95%}]	erenumab	
	70 mg	140 mg
Sous-groupes stratifiés		
Région		
- Amérique du Nord (n=469)		
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo	-1,22 [-1,92 ; -0,52]	-1,53 [-2,23 ; -0,84]
- Autre (n=477)		
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo	-1,55 [-2,22 ; -0,88]	-2,11 [-2,78 ; -1,44]
Traitement prophylactique		
- Antérieur/en cours (n=414)		
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo	-1,88 [-2,62 ; -1,13]	-2,35 [-3,12 ; -1,59]
- Naïf (n=532)		
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo	-1,05 [-1,67 ; -0,42]	-1,36 [-1,97 ; -0,75]
Autres sous-groupes		
Nombre de JMM à l'inclusion		
- < 8 (n=432)		
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo	-1,50 [-2,12 ; -0,89]	-1,93 [-2,54 ; -1,32]
- ≥ 8 (n=514)		
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo	-1,36 [-2,08 ; -0,63]	-1,78 [-2,51 ; -1,05]
Echec à un traitement prophylactique		
- ≥1 (n=369)		
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo	-2,02 [-2,81 ; -1,23]	-2,54 [-3,35 ; -1,72]
- aucun (n=577)		
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo	-0,94 [-1,54 ; -0,34]	-1,30 [-1,89 ; -0,71]

^aanalyse ajustée selon un modèle linéaire généralisé à effets mixtes incluant le traitement, la visite, l'interaction du traitement et de la visite, les facteurs de stratification et la valeur à l'inclusion comme covariables et une covariance auto-régressive de premier ordre

► Critères de jugement secondaires

Compte-tenu de la significativité sur l'analyse principale, l'analyse hiérarchisée a été poursuivie sur les critères de jugement secondaire d'efficacité (taux de répondeurs et variation du nombre de jours sous traitement spécifique de la crise migraineuse) et l'erenumab 70 et 140 mg a été supérieur au placebo sur ces critères (cf. tableau 4).

Tableau 4. Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires dans l'étude STRIVE - population *Efficacy analysis set*

	erenumab		placebo (n=316)
	70 mg (n=312)	140 mg (n=318)	
Taux de répondeurs au cours des 3 derniers mois			
Taux de répondeurs – n (%)	135 (43,3)	159 (50,0)	84 (26,6)
Différence vs placebo - %	16,7	23,4	-
Odds ratio ^b vs placebo [IC _{95%}]	2,13 [1,52, 2,98]	2,81 [2,01, 3,94]	-
p ^b	< 0,001	< 0,001	-
Variation du nombre de jours sous traitement spécifique de la crise migraineuse			
Nombre de jours à l'inclusion , moyenne (ET)	3,24 (3,40)	3,42 (3,48)	3,43 (3,43)
Nombre de jours au cours des 3 derniers mois , n patients	296	302	289
moyenne (ET)	2,25 (0,17)	1,75 (0,14)	3,31 (0,22)
Variation entre l'inclusion et les 3 derniers mois , moyenne (ET)	-1,12 (0,13)	-1,64 (0,13)	-0,26 (0,14)
Analyse ajustée^a			
Différence moyenne intragroupe [IC _{95%}]	-1,13 [-1,34, -0,92]	-1,61 [-1,83, -1,40]	-0,20 [-0,41, 0,02]
Différence moyenne intergroupe vs placebo [IC _{95%}]	-0,94 [-1,23, -0,64]	-1,42 [-1,71, -1,12]	-
p	< 0,001	< 0,001	-

ET : écart-type, IC_{95%} : intervalle de confiance 95 %

^a analyse ajustée selon un modèle linéaire généralisé à effets mixtes incluant le traitement, la visite, l'interaction du traitement et de la visite, les facteurs de stratification et la valeur à l'inclusion comme covariables et une covariance auto-régressive de premier ordre.

^b analyse selon un test de Cochran–Mantel–Haenszel stratifié selon la région et le statut vis-à-vis du traitement antérieur prophylactique de la migraine. La même analyse a été répétée pour chaque visite.

Résultats : Etude ARISE

Exposition au traitement

Au total, 577 patients ont été randomisés dans l'étude (correspondant à la population FAS) : 286 dans le groupe erenumab 70 mg et 291 dans le groupe placebo.

Parmi les 577 patients randomisés, 570 ont été inclus dans la population d'analyse de l'efficacité (*Efficacy Analysis Set*) : 282 dans le groupe erenumab 70 mg et 288 dans le groupe placebo.

Les raisons d'exclusion des 7 patients dans la population EAS ont été : l'absence d'au moins une dose de traitement reçue (3 patients dans le groupe erenumab 70 mg et 2 patients dans le groupe placebo) et l'absence d'au moins un changement par rapport à l'inclusion dans la mesure des JMM au cours de la phase en double-aveugle (3 patients dans chaque groupe).

Le pourcentage de patients randomisés ayant complété la phase de traitement en double-aveugle de 12 semaines a été de 95 % dans chaque groupe. La cause principale d'arrêt de traitement a été la décision du patient (4 % des patients dans chaque groupe).

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient homogènes à l'inclusion. L'âge médian des patients inclus a été de 43 ans (18-65) dans les 2 groupes et la majorité des patients (85 %) était des femmes.

L'ancienneté médiane de la migraine (avec ou sans aura) a été de 22 ans (1-62) dans le groupe erenumab 70 mg et 18 (1-55) ans dans le groupe placebo.

Le nombre moyen de JMM à l'inclusion a été de 8 jours dans les 2 groupes, le nombre moyen de jours de céphalées de 9 jours et le nombre moyen de jours mensuels sous traitement spécifique de la migraine de 4 jours.

La moitié des patients (51 %) étaient naïfs de traitement prophylactique et 43 % ont reçu un traitement antérieur aujourd'hui arrêté. Le pourcentage de patients en cours de traitement prophylactique et ayant poursuivi son traitement au cours de l'étude a été de 6 % (principaux traitements : topiramate, bêta-bloquants et antidépresseurs tricycliques).

Les principaux traitements de crise reçus au cours de la phase d'inclusion et de la phase en double-aveugle ont été les traitements aigus non opioïdes (84 % des patients) et les triptans (64 % des patients).

Les caractéristiques de la maladie et les traitements prophylactiques antérieurs sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5. Caractéristiques de la maladie et médicaments prophylactiques antérieurs des patients inclus dans l'étude ARISE (population FAS)

	erenumab 70 mg (n=286)	placebo (n=291)
Caractéristiques de la maladie		
Statut vis-à-vis du traitement prophylactique de la migraine – n (%)		
Naïf	144 (50,3)	150 (51,5)
Antécédent de traitement seulement	123 (43,0)	125 (43,0)
En cours de traitement ^a	19 (6,6)	16 (5,5)
- Topiramate	7 (36,8)	5 (31,3)
- Bêta-bloquants	6 (31,6)	6 (37,5)
- Antidépresseurs tricycliques	3 (15,8)	1 (6,3)
- Inhibiteurs de la recapture de la serotonine et de la noradrénaline	2 (10,5)	1 (6,3)
- Lisinopril/candesartan	0 (0,0)	2 (12,5)
- Autre	1 (5,3)	1 (6,3)
Nombre de JMM à l'inclusion, Moyenne (ET)	8,14 (2,65)	8,38 (2,60)
Nombre de jours de céphalées à l'inclusion, Moyenne (ET)	9,08 (2,68)	9,30 (2,72)
Nombre de jours mensuels sous traitement spécifique de la migraine à l'inclusion, Moyenne (ET)	3,70 (3,64)	3,42 (3,59)
Médicaments prophylactiques antérieurs		
Principaux traitements antérieurs (> 20% des patients) – n (%)		
Topiramate	86 (64,2)	75 (56,8)
Bêtabloquants	52 (38,8)	61 (46,2)
Antidépresseurs tricycliques	25 (18,7)	32 (24,2)
Toutes catégories de traitements* n (%)		
Raison d'échec – n (%)	117 (87,3)	115 (87,1)
Manque d'efficacité	94 (70,1)	83 (62,9)
Evènements indésirables	56 (41,8)	64 (48,5)
Topiramate		
Nombre de patients	86	75
Raison d'échec – n (%)	74 (86,0)	60 (80,0)
Manque d'efficacité	40 (46,5)	26 (34,7)
Evènements indésirables	36 (41,9)	38 (50,7)
Bêtabloquants		
Nombre de patients	52	61
Raison d'échec – n (%)	46 (88,5)	50 (82,0)
Manque d'efficacité	23 (44,2)	26 (42,6)
Evènements indésirables	24 (46,2)	26 (42,6)
Antidépresseurs tricycliques		
Nombre de patients	25	32
Raison d'échec – n (%)	18 (72,0)	26 (81,3)
Manque d'efficacité	8 (32,0)	17 (53,1)
Evènements indésirables	11 (44,0)	11 (34,4)

^a les patients en cours de traitement prophylactique à dose stable depuis 2 mois à l'inclusion ont continué à recevoir ce traitement à la même dose tout au long de l'étude

*en plus du topiramate, des bêtabloquants et des antidépresseurs tricycliques, les autres catégories de traitements antérieurs ont été : flunarizine/verapamil/loméazine, lisinopril/candesartan, divalproex/valproate, venlafaxine/duloxétine/milnacipram.

► Critère de jugement principal

La supériorité de l'erenumab 70 mg par rapport au placebo a été démontrée sur la variation du nombre de jours de migraine par mois (JMM) entre l'inclusion et les 3 derniers mois de traitement de la période de 12 semaines (cf. tableau 6) avec une différence de -1,04 [-1,61 ; -0,47] (p< 0,001)

Tableau 6. Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal dans l'étude ARISE - population *Efficacy analysis set*

	erenumab 70 mg (n=282)	placebo (n=288)
Critère de jugement principal : Variation du nombre de JMM		
Nombre de JMM à l'inclusion, moyenne (ET)	8,13 (2,57)	8,38 (2,58)
Nombre de JMM à la semaine 12 (M3), n patients	268	270
moyenne (ET)	5,24 (0,24)	6,49 (0,24)
Variation du nombre de JMM entre l'inclusion et la semaine 12 (M3), moyenne (ET)	-2,89 (0,23)	-1,96 (0,25)
Analyse ajustée^a		
Différence moyenne ajustée intragroupe (ET) [IC _{95%}]	-2,88 (0,21) [-3,30 ; -2,47]	-1,84 (0,21) [-2,25 ; -1,43]
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo [IC _{95%}]	-1,04 [-1,61 ; -0,47]	-
p	< 0,001	-

► Critères de jugement secondaires

Compte-tenu de la significativité sur l'analyse principale, l'analyse hiérarchisée a été poursuivie sur les critères de jugement secondaire d'efficacité (taux de répondeurs et variation du nombre de jours sous traitement spécifique de la crise migraineuse) et l'erenumab 70 mg a été supérieur au placebo sur ces critères (cf. tableau 7).

Tableau 7. Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires dans l'étude ARISE - population *Efficacy Analysis Set*

	erenumab 70 mg (n=282)	placebo (n=288)
Taux de répondeurs au cours du 3^{ème} mois		
Taux de répondeurs – n (%)	112 (39,7)	85 (29,5)
Différence versus placebo - %	10,2	-
Odds ratio ^b vs placebo [IC _{95%}]	1,59 [1,12, 2,27]	-
p ^b	0,010	-
Variation du nombre de jours sous traitement spécifique de la crise migraineuse		
Nombre de jours à l'inclusion, moyenne (ET)	3,75 (3,65)	3,43 (3,59)
Nombre de jours au cours des 3 derniers mois, n patients	268	270
moyenne (ET)	2,60 (0,20)	2,99 (0,21)
Variation du nombre de jours entre l'inclusion et le 3^{ème} mois, moyenne (ET)	-1,30 (0,17)	-0,59 (0,15)
Analyse ajustée^a		
- Différence moyenne ajustée intragroupe [IC _{95%}]	-1,21 [-1,48, -0,94]	-0,62 [-0,89, -0,35]
- Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo [IC _{95%}]	-0,59 [-0,96, -0,21]	-
- p	0,002	-

ET : écart-type, IC_{95%} : intervalle de confiance 95 %

^a analyse ajustée selon un modèle linéaire généralisé à effets mixtes incluant le traitement, la visite, l'interaction du traitement et de la visite, les facteurs de stratification (région et statut vis-à-vis du traitement prophylactique) et la valeur à l'inclusion comme covariables et une covariance auto-régressive de premier ordre.

^b analyse selon un test de Cochran–Mantel–Haenszel stratifié selon la région et le statut vis-à-vis du traitement prophylactique de la migraine. La même analyse a été répétée pour chaque visite

8.1.2 Efficacité versus placebo dans la migraine épisodique chez les patients en échec à au moins deux traitements antérieurs : étude LIBERTY

► Méthode

L'étude LIBERTY est une étude de supériorité randomisée en double-aveugle dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité de l'erenumab à la dose de 140 mg par mois par rapport au placebo chez des patients atteints de migraine épisodique et en échec thérapeutique de deux à quatre traitements prophylactiques antérieurs.

Référence	Etude LIBERTY (non publiée)
Dates et lieux	Du 20 mars 2017 au 27 octobre 2017. 59 centres dans 16 pays : Australie, Autriche, Belgique, République Tchèque, Danemark, Finlande, France ²⁸ , Allemagne, Grèce, Italie, Norvège, Pays-Bas, Espagne, Suède, Suisse, Royaume-Uni
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • âge de 18 à 65 ans inclus • antécédent de migraine avec ou sans aura depuis au moins 12 mois • ≥ 4 à < 15 jours de migraine (selon la classification IHS ICHD-3) par mois depuis au moins 3 mois • < 15 jours de céphalées (<i>i.e.</i> migraine et non-migraine) par mois depuis au moins 3 mois • en échec thérapeutique²⁹ de 2 à 4 traitements prophylactiques de la migraine parmi les suivants : propranolol/métoprolol, topiramate, flunarizine, valproate/divalproex, amitriptyline, venlafaxine, lisinopril, candésartan, oxétérone, pizotifène • en échec thérapeutique²⁹ à un des traitements suivant ET ayant un autre échec thérapeutique ou n'étant pas adapté³⁰ à un second traitement parmi les suivants : propranolol OU métoprolol, topiramate, flunarizine • en échec thérapeutique²⁹ ou n'étant pas adapté³⁰ à un traitement par valproate ou divalproex <p><u>Critères supplémentaires évalués au cours de la phase d'inclusion avant la randomisation :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 4 à < 15 jours de migraine au cours de la phase d'inclusion • Taux de remplissage d'au moins 80% des items du journal des migraines
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • début de la migraine après 50 ans • antécédents de migraine hémiplégique ou algie vasculaire de la face • en échec thérapeutique à plus de 4 traitements prophylactiques antérieurs parmi les suivants : propranolol/metoprolol, topiramate, flunarizine, valproate/divalproex, amiripityline, venlafaxine, lisinopril, candesartan, oxétérone, pizotifène • traitements de fond³¹ de la migraine dans le mois précédant l'inclusion ou pendant la phase d'inclusion • administration de toxine botulinique dans les 4 mois précédant la randomisation • abus médicamenteux de crises dans le mois précédant l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> ○ ergotamine ou triptans à une fréquence ≥ 10 jours par mois, ou ○ analgésiques (AINS, acetaminophène, paracétamol) à une fréquence ≥ 15 jours par mois, ou ○ opioïdes ou analgésiques contenant du butalbital à une fréquence ≥ 4 jours par mois • syndromes douloureux chroniques actifs (<i>i.e.</i> fibromyalgie et douleurs pelviennes chroniques) • antécédent de troubles psychiatriques majeurs ou dépression en cours diagnostiquée (score Beck Depression Inventory BDI-II > 19) • tumeur maligne dans les 5 ans précédant l'étude (hormis carcinome à cellules basales ou carcinome cervical <i>in situ</i>) • atteinte hépatique (antécédents ou valeurs biologiques hépatiques anormales) • infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien ou autre procédure de revascularisation dans les 12 mois précédant l'étude

²⁸ Neuf centres français ont été inclus dans l'étude.

²⁹ L'échec thérapeutique a été défini comme « l'absence de réduction significative de la fréquence des céphalées après un traitement pendant une durée suffisante (au moins 2 à 3 mois) à la dose thérapeutique au cours des 5 années précédant la sélection ».

³⁰ Un patient non adapté a été défini comme « un patient auquel le traitement ne convient pas pour des raisons médicales telles que les contre-indications ou les mises en garde figurant dans les notices nationales, dans les recommandations nationales ou dans d'autres documents localement contraignants, ou pour tout autre raison pertinente sur le plan médical » confirmées par le médecin traitant.

³¹ Les traitements de fond ont été les suivants :

- médicaments utilisés en traitement de fond de la migraine : bêta-bloquants, topiramate, flunarizine, valproate/divalproex, antidépresseurs (amitriptyline, venlafaxine), antagonistes sérotoninergiques (oxetorone, pizotifène, methysergide), lisinopril/candesartan.
- toxine botulinique
- dispositifs et procédures utilisés en traitement de fond de la migraine

	<ul style="list-style-type: none"> antécédents d'anomalies à l'ECG à risque ou actuellement diagnostiquées femme enceinte ou allaitante ou souhaitant être enceinte pendant l'étude ou en âge de procréer et ne souhaitant pas utiliser de méthode de contraception efficace
Déroulement de l'étude et traitements administrés	<p>Les patients ont été randomisés en 2 groupes selon le schéma 1 :1 et traités par :</p> <ul style="list-style-type: none"> placebo erenumab 140 mg/mois <p>Les traitements ont été administrés <u>une fois</u> par mois par injection sous-cutanée dans les 2 groupes.</p> <p>La randomisation a été stratifiée selon la fréquence mensuelle des crises de migraine (4 à 7 JMM à l'inclusion versus 8 à 14 JMM à l'inclusion).</p> <p>L'étude a comporté cinq phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> une phase de sélection de 2 semaines une phase d'inclusion de 4 semaines une randomisation en 2 groupes (1 :1) suivie d'une phase de traitement en double-aveugle de 12 semaines une phase de traitement en ouvert de 156 semaines une phase de suivi en ouvert de 12 semaines <p>Les traitements de la crise étaient autorisés pendant la durée de l'étude. Les traitements concomitants de traitement de fond de la migraine ont été interdits au cours de l'étude.</p>
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients présentant une réduction du nombre de JMM d'au moins 50% entre l'inclusion et le dernier mois de traitement (M3) de la phase en double-aveugle de 12 semaines (= Taux de répondeurs).
Critères secondaires de jugement	<ul style="list-style-type: none"> Variation du nombre de JMM entre l'inclusion et à 3 mois Variation des scores d'incapacité physique de l'échelle MPFID entre l'inclusion et à 3 mois Variation des scores d'impact sur les activités quotidiennes de l'échelle MPFID entre l'inclusion et à 3 mois Variation de la prise des traitements de la crise entre l'inclusion et à 3 mois Pourcentage de patients présentant une réduction du nombre de JMM d'au moins 75% entre l'inclusion et à 3 mois Pourcentage de patients présentant une réduction du nombre de JMM d'au moins 100% entre l'inclusion et à 3 mois Tolérance
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Afin de détecter une amélioration absolue de 20 % du taux de répondeurs avec une hypothèse d'un taux de répondeurs de 18 % dans le groupe placebo (équivalent à un Odds ratio de 2,8), une puissance de 90 % et au risque alpha bilatéral de 0,05, le nombre de patients estimé a été de 220 patients.
Analyse statistique	<p>Pour l'analyse principale, le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par fréquence de migraine à l'inclusion (4-7 et 8-14 nombre de JMM) a été utilisé avec un seuil de significativité 0,05 bilatéral pour évaluer l'association entre le taux de répondeurs et l'effet du traitement (IC_{95%}). Les patients présentant des données manquantes en termes de JMM à 3 mois de la phase en double-aveugle ont été imputés comme non-répondeurs.</p> <p><u>Aucune analyse hiérarchisée des critères secondaires avec contrôle de l'inflation du risque alpha n'a été prévue au protocole. Par conséquent les résultats de ces critères ne seront pas détaillés dans l'avis.</u></p> <p><u>Populations d'analyse :</u> L'analyse principale a été réalisé sur la population <i>Full Analysis Set</i> (FAS) correspondant à l'ensemble des patients ayant débuté le traitement à l'étude et ayant eu au moins une visite suivant l'instauration du traitement durant la phase en double aveugle.</p> <p>Des analyses de sensibilité ont été réalisées selon des méthodes différentes d'imputation de données manquantes.</p> <p><u>Analyses en sous-groupes :</u> des analyses en sous-groupes ont été prévues au protocole sur le facteur de stratification (nombre de JMM à l'inclusion) ainsi que sur l'âge et le sexe. Une analyse post-hoc a également été réalisée selon le nombre d'échec à un traitement</p>

prophylactique antérieur. Ces analyses sont de nature exploratoire.

Amendements au protocole en date du 15 décembre 2016 (avant la sélection des patients et sans impact sur l'étude) : modification de la dose d'erenumab utilisée dans l'étude de 70 à 140 mg et augmentation du nombre de sujets inclus nécessaires sur la base de l'hypothèse évaluant la dose à 140 mg. Cette décision a été prise suite aux résultats de l'étude de phase II dans la migraine chronique (20120295) et de l'étude STRIVE (20120296) ayant évalué les 2 dosages d'erenumab et ayant suggéré une efficacité numériquement supérieure de l'erenumab 140 mg notamment dans les sous-groupes de patients ayant reçu ≥ 2 traitements prophylactiques.

Résultats

► Exposition au traitement

Au total, 246 patients ont été randomisés dans l'étude : 121 patients dans le groupe erenumab 140 mg et 125 patients dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant complété la phase de traitement en double-aveugle de 12 semaines a été respectivement de 98 % dans les deux groupes. Les causes principales d'arrêt du traitement ont été : la déviation au protocole (2 patients dans le groupe erenumab et 1 patient dans le groupe placebo), la décision du patient (1 patient dans chaque groupe) et la grossesse (1 patient dans le groupe placebo).

► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient homogènes à l'inclusion. L'âge médian des patients inclus a été de 46 (17-64) ans dans les 2 groupes et la majorité des patients (81 %) étaient des femmes. L'ancienneté médiane de la migraine (avec ou sans aura) a été de 27 (3-55) ans dans le groupe erenumab 140 mg et 23 (2-50) ans dans le groupe placebo.

Le nombre moyen de JMM à l'inclusion a été de 9 jours dans les 2 groupes dont environ deux tiers des patients (70 %) avec 8 à 14 JMM et un tiers des patients (30 %) avec 4 à 7 JMM. Le nombre moyen de jours de céphalées a été de 10 jours et le nombre moyen de jours mensuels sous traitement spécifique aigu de la migraine de 5 jours.

Les principaux traitements de crise reçus au cours de la phase d'inclusion et de la phase en double-aveugle ont été les triptans/dérivés ergotés (85 % des patients) et les traitements aigus non opioïdes (62 % des patients)

Les taux d'échecs aux traitements antérieurs prophylactiques de la migraine ont été : 2 échecs (36 % dans le groupe erenumab 140 mg et 41 % dans le groupe placebo), 3 échecs (36 % et 39 % respectivement) et 4 échecs (27 % et 18 % respectivement). Les principaux traitements prophylactiques antérieurs utilisés ont été le topiramate, les bêta-bloquants et l'amitriptyline avec comme principales causes d'échec le manque d'efficacité hormis pour le topiramate (tolérance)

Les caractéristiques de la maladie et les traitements prophylactiques antérieurs sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8. Caractéristiques de la maladie et médicaments prophylactiques antérieurs des patients inclus dans l'étude LIBERTY (population randomisée)

	Erenumab 140 mg (n=121)	Placebo (n=125)
Caractéristiques de la maladie		
Nombre de JMM à l'inclusion, Moyenne (ET)	9,3 (2,58)	9,3 (2,71)
Nombre de JMM à l'inclusion par strate – n (%)		
- 4-7 JMM	36 (29,8)	38 (30,4)
- 8-14 JMM	85 (70,2)	87 (69,6)
Nombre de jours de céphalées à l'inclusion, Moyenne (ET)	10,1 (2,81)	10,1 (2,68)
Nombre de crises de migraine à l'inclusion, Moyenne (ET)	5,4 (1,23)	5,1 (1,41)
Traitements antérieurs prophylactiques		
Echec ^a aux traitements antérieurs prophylactiques – n(%)		
< 2	1 (0,8)	1 (0,8)
= 2	43 (35,5)	52 (41,6)
= 3	44 (36,4)	49 (39,2)
= 4	33 (27,3)	23 (18,4)
> 4	0	0

Topiramate		
Nombre de patients	105 (86,8)	104 (83,2)
Raison d'échec		
Manque d'efficacité	49 (40,5)	50 (40,0)
Evènements indésirables	56 (46,3)	54 (43,2)
Bêtabloquants (propranolol/métoprolol)		
Nombre de patients	106 (87,6)	99 (79,2)
Raison d'échec		
Manque d'efficacité	70 (57,8)	61 (48,8)
Evènements indésirables	36 (29,8)	38 (30,4)
Amitriptyline		
Nombre de patients	49 (40,5)	63 (50,4)
Raison d'échec		
Manque d'efficacité	31 (25,6)	45 (36,0)
Evènements indésirables	18 (14,9)	18 (14,4)
Valproate		
Nombre de patients	43 (35,5)	25 (20,0)
Raison d'échec		
Manque d'efficacité	22 (18,2)	12 (9,6)
Evènements indésirables	21 (17,4)	13 (10,4)
Flunarizine		
Nombre de patients	32 (26,4)	38 (30,4)
Raison d'échec		
Manque d'efficacité	21 (17,4)	27 (21,6)
Evènements indésirables	11 (9,1)	11 (8,8)
Candesartan		
Nombre de patients	26 (21,5)	26 (20,8)
Raison d'échec		
Manque d'efficacité	20 (16,5)	21 (16,8)
Evènements indésirables	6 (5,0)	5 (4,0)
Patients non adapté^b à au moins un traitement antérieur prophylactique – n (%)	103 (85,1)	116 (92,8)
Amitriptyline	31 (25,6)	24 (19,2)
Bêtabloquants (propranolol/métoprolol)	16 (13,2)	25 (20,0)
Valproate/divalproex	80 (66,1)	103 (82,4)
Topiramate	13 (10,7)	17 (13,6)
Flunarizine	48 (39,7)	47 (37,6)

^a l'échec thérapeutique a été défini comme « l'absence de réduction significative de la fréquence des céphalées après un traitement pendant une durée suffisante (au moins 2 à 3 mois) à la dose thérapeutique au cours des 5 années précédant la sélection ».

^b un patient non adapté a un traitement a été défini comme « un patient auquel le traitement ne convient pas pour des raisons médicales telles que les contre-indications ou les mises en garde figurant dans les notices nationales, dans les recommandations nationales ou dans d'autres documents localement contraignants, ou pour tout autre raison pertinente sur le plan médical » confirmées par le médecin traitant.

► Critère de jugement principal

La supériorité de l'erenumab 140 mg par rapport au placebo a été démontrée sur le taux de répondeurs à 12 semaines de traitement en analyse sur la population FAS : 30,3 % versus 13,7 % ; OR = 2,73 IC_{95%} [1,43 ; 5,19] (p=0,002).

Les analyses sur le sous-groupe stratifié ont montré une différence entre l'erenumab 140 mg et le placebo chez les patients ayant 8 à 14 JMM à l'inclusion (31,0 % versus 15,1 % OR = 2,52 [1,19 ; 5,33]) et une absence de différence chez les patients ayant 4 à 7 JMM à l'inclusion. Les autres analyses en sous-groupe suggèrent des résultats similaires à ceux observés dans la population générale.

Tableau 9. Analyses en sous-groupe du critère de jugement principal (taux de patients répondeurs à la semaine 12) dans l'étude LIBERTY (population FAS)

	Taux de patients répondeurs à la semaine 12 n/N (%)		Odd's Ratio ^a [IC _{95%}]
	erenumab 140 mg	placebo	
Sous-groupe stratifié			
Nombre de JMM à l'inclusion			
- 4-7 (n=73)	10/35 (28,6)	4/38 (10,5)	3,40 [0,96 ; 12,10]
- 8-14 (n=170)	26/84 (31,0)	13/86 (15,1)	2,52 [1,19 ; 5,33]
Autres sous-groupes			
Âge			
- < médian (n=121)	16/56 (28,6)	8/65 (12,3)	2,80 [1,10 ; 7,10]
- ≥ médian (n=122)	20/63 (31,7)	9/59 (15,3)	2,55 [1,05 ; 6,19]
Sexe			
- Homme (n=45)	9/23 (39,1)	2/22 (9,1)	6,17 [1,19 ; 32,04]
- Femme (n=198)	27/96 (28,1)	15/102 (14,7)	2,23 [1,10 ; 4,52]

^a analyse selon un test de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté sur le facteur de stratification après méthode d'imputation des données manquantes comme non-réponse (NRI)

8.1.3 Efficacité dans la migraine chronique : étude 20120295

► Méthode

L'étude 20120295 est une étude de phase II de supériorité randomisée en double-aveugle dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité de l'erenumab 70 et 140 mg par rapport au placebo chez des patients atteints de migraine chronique.

Référence	Etude 20120295 ¹⁴
Dates et lieux	Du 5 mars 2014 au 28 avril 2016. 69 centres dans 10 pays : Canada, République Tchèque, Danemark, Allemagne, Finlande, Norvège, Pologne, Suède, Royaume-Uni, Etats-Unis.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • âge de 18 à 65 ans inclus • antécédent d'au moins 5 crises de migraine avec ou sans aura (selon la classification IHS ICHD-3) selon le dossier médical et/ou l'auto-évaluation du patient • antécédent de ≥ 15 jours de céphalées par mois dont ≥ 8 jours de migraine par mois depuis au moins 3 mois <p><u>Critères supplémentaires évalués au cours de la phase d'inclusion avant la randomisation :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 15 jours de céphalées dont ≥ 8 jours de migraine par mois au cours de la phase d'inclusion • ≥ 4 épisodes distincts de céphalées, chacun d'une durée ≥ 4 heures OU si plus courts, associés avec l'utilisation de triptans ou dérivés ergotés le même jour • Taux de remplissage d'au moins 80% des items du journal des migraines
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • début de la migraine après 50 ans • antécédents de migraine hémiplégique ou algie vasculaire de la face • migraine chronique avec douleur continue (sans période d'absence de douleur, peu importe la durée) au cours du mois précédant l'étude • prise d'opioïde et/ou d'antalgique contenant des opioïdes pendant plus de 12 jours au cours des 3 mois précédant l'étude • en échec thérapeutique³² à plus de 3 traitements prophylactiques antérieurs³³ • traitement, dispositif ou procédure prophylactique³⁴ de la migraine dans les 2 mois précédant l'inclusion

³² L'échec thérapeutique a été défini comme l'absence de réduction de la fréquence, de la durée ou de la sévérité des céphalées après administration du traitement pendant au moins 6 semaines à dose thérapeutique et selon l'évaluation de l'investigateur. Les patients suivants n'ont pas été considérés en échec :

- en cas d'arrêt du traitement pour cause d'événements indésirables avant d'atteindre la réponse thérapeutique
- si selon avis de l'investigateur, le patient n'a pas reçu la dose thérapeutique adéquate pendant au moins 6 semaines.

³³ Les traitements prophylactiques antérieurs étaient les suivants : divalproex sodium/sodium valproate, topiramate, bêta-bloquants, antidépresseurs tricycliques, flunarizine ou verapamil, venlafaxine/desvenlafaxine/duloxetine ou milnacipran, toxine botulinique, lisinopril ou candesartan

	<ul style="list-style-type: none"> • administration de toxine botulinique dans les 4 mois précédant l'étude • fibromyalgie et douleurs pelviennes chroniques • antécédent de troubles psychiatriques majeurs ou dépression en cours diagnostiquée (score Beck Depression Inventory BDI-II > 19) • tumeur maligne dans les 5 ans précédant l'étude hormis cancer de la peau de type non mélanome, carcinome cervical ou canalaire in situ • infection à VIH • atteinte hépatique (antécédents ou valeurs biologiques anormales) • hypertension mal contrôlée selon l'investigateur, ou PAS \geq 160 mmHg ou PAD \geq 100 mmHg à l'inclusion • infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien ou autre procédure de revascularisation dans les 12 mois précédant l'étude • femme enceinte ou allaitante ou souhaitant être enceinte pendant l'étude ou en âge de procréer et ne souhaitant pas utiliser de méthode de contraception efficace
Déroulement de l'étude et traitements administrés	<p>Les patients ont été randomisés en 3 groupes selon le schéma 3 : 2 : 2 et traités par :</p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo • erenumab 70 mg • erenumab 140 mg <p>Les traitements ont été administrés une fois par mois par injection sous-cutanée dans les 3 groupes.</p> <p>La randomisation a été stratifiée selon la région (Amérique du Nord versus autre) et la présence ou non d'abus médicamenteux.</p> <p>L'étude a comporté cinq phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une phase de sélection de 3 semaines • une phase d'inclusion de 4 semaines • une randomisation en 3 groupes (3 : 2 : 2) suivie d'une phase de traitement en double-aveugle de 12 semaines • une phase de suivi en ouvert de 12 semaines <p>Les traitements de la crise (<i>i.e.</i> analgésiques, triptans, dérivés de l'ergot de seigle, opiacés) étaient autorisés pendant la durée de l'étude.</p>
Critère de jugement principal	Variation du nombre de jours de migraine par mois (JMM) entre l'inclusion et les 4 dernières semaines de traitement de la phase en double-aveugle de 12 semaines.
Critères secondaires de jugement	<ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage de patients présentant une réduction du nombre de JMM d'au moins 50% (=Taux de répondeurs) au cours des 4 dernières semaines de traitement de la phase en double-aveugle • Variation du nombre de jours sous traitement spécifique de la crise migraineuse (<i>i.e.</i> triptans ou dérivés de l'ergot de seigle) entre l'inclusion et les 4 dernières semaines de traitement de la phase en double-aveugle • Variation du nombre d'heures cumulées de céphalées par mois au cours des 4 dernières semaines de traitement de la phase en double-aveugle • Tolérance
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Afin de détecter une réduction à la semaine 12 du nombre de JMM de -1,9 jours dans le groupe erenumab 70 mg par rapport au groupe placebo avec un écart-type de 6,1, une puissance de 85% et au risque alpha bilatéral de 0,04, le nombre de patients estimé a été de 279 patients dans le groupe placebo et 186 patients dans le groupe erenumab 70 mg.</p> <p>Afin de détecter une réduction à la semaine 12 du nombre de JMM de</p>

³⁴ Les traitements, dispositifs ou procédures prophylactiques concernées ont été :

- les médicaments suivants : divalproex sodium/sodium valproate, topiramate, carbamazépine ou gabapentine, bêta-bloquants, antidépresseurs tricycliques, flunarizine/verapamil, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ex : venlafaxine, duloxetine, milnacipran), lisinopril/candesartan, pizotifène, methysergide, clonidine
- les médicaments suivants uniquement en traitement de fond de la migraine : fluoxétine, fluvoxamine, acetazolamide, dérivés de l'ergot de seigle, stéroïdes, triptans, nicardipine/nifédipine
- la toxine botulinique
- les dispositifs et procédures utilisés en traitement de fond de la migraine

	<p>-2,21 jours dans le groupe erenumab 140 mg par rapport au groupe placebo avec un écart-type de 6,1, une puissance de 85% et au risque alpha bilatéral de 0,01, le nombre de patients estimé a été de 279 patients dans le groupe placebo et 186 patients dans le groupe erenumab 140 mg. Au total, le nombre de patients estimé a été de 651 patients dans l'étude.</p>
<p>Analyse statistique</p>	<p>L'analyse statistique a été hiérarchisée selon une procédure de « gate-keeping » et la méthode de Hochberg afin de contrôler le risque alpha à 0,05. L'analyse principale a été réalisée pour les groupes erenumab 70 mg et 140 mg comparativement au placebo, respectivement avec un risque alpha de 0,04 et 0,01.</p> <div data-bbox="379 459 1233 763" data-label="Diagram"> </div> <p>L'analyse des critères d'efficacité a été basée sur un modèle linéaire à effet mixte incluant les covariables. Les valeurs de p nominales ont été effectuées pour la comparaison d'erenumab pour chaque groupe de traitement versus placebo.</p> <p><u>Populations d'analyse</u> : Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population <i>Efficacy Analysis Set</i> (EAS) correspondant aux patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant complété au moins une mesure post-inclusion.</p> <p><u>Amendements au protocole en date du 23 juillet 2015 (500 patients recrutés à cette date)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 critères de jugement exploratoires (variation du nombre de jours sous traitement spécifique de la crise migraineuse et variation du nombre d'heures cumulées de céphalées par mois) ont été modifiés en critères de jugements secondaires - le critère de jugement secondaire de variation du nombre de crises de migraines à la semaine 12 a été modifié en tant que critère de jugement exploratoire. - le nombre de patients randomisés a été augmenté de 490 à 651 patients afin d'augmenter la puissance dans chaque groupe de traitement et ajuster la multiplicité des tests <p><u>Analyses en sous-groupes</u> : des analyses ont été prévues au protocole sur les facteurs de stratification (région et abus médicamenteux) et sur les sous-groupes suivants notamment : nombre de JMM à l'inclusion, traitement antérieur prophylactique de la migraine. Ces dernières analyses sont de nature exploratoire.</p>

Résultats

Exposition au traitement

Au total, 667 patients ont été randomisés dans l'étude : 191 dans le groupe erenumab 70 mg, 190 dans le groupe erenumab 140 mg et 286 dans le groupe placebo.

Parmi les 667 patients randomisés, 656 ont été inclus dans la population d'analyse de l'efficacité (*Efficacy Analysis Set*) : 188 dans le groupe erenumab 70 mg, 187 dans le groupe erenumab 140 mg et 281 dans le groupe placebo. Les raisons d'exclusion des 11 patients dans la population EAS ont été : l'absence d'au moins une dose de traitement reçue (1 patient dans le groupe erenumab 70 mg, 2 patients dans le groupe erenumab 140 mg et 4 patients dans le groupe placebo) et le non-remplissage d'au moins une mesure post-inclusion (3 patients dans chaque groupe erenumab et 5 patients dans le groupe placebo).

Le pourcentage de patients ayant complété la phase de traitement en double-aveugle de 12 semaines a été de 96 % respectivement dans les groupes erenumab 70 et 140 mg et 93 % dans le groupe placebo. Les principales causes d'arrêt du traitement ont été : le retrait du consentement (1 patient dans le groupe erenumab 70 mg, 4 patients dans le groupe erenumab 140 mg et 9 patients

dans le groupe placebo), la décision du sponsor (4, 2 et 5 patients respectivement) et la perte de vue (2 patients dans chaque groupe erenumab et 7 patients dans le groupe placebo).

► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient homogènes à l'inclusion. L'âge médian des patients inclus a été de 42 (18 ; 64) ans dans le groupe erenumab 70 mg, 45 (18 ; 64) ans dans le groupe erenumab 140 mg et 43 (18 ; 66) ans dans le groupe placebo. La majorité des patients était des femmes avec des pourcentages respectifs de 87 %, 84 % et 79 % dans les trois groupes. L'ancienneté médiane de la migraine a été de 19 ans (0 - 52) dans le groupe erenumab 70 mg, 21 ans (1,2 - 47) dans le groupe erenumab 140 mg et 20 ans (0 - 55) dans le groupe placebo. Le nombre moyen de JMM à l'inclusion a été de 18 jours, le nombre moyen de jours de céphalées de 21 jours et le nombre moyen de jours sous traitement spécifique de la migraine de 9 jours.

Les principaux traitements de crise reçus au cours des phases d'inclusion et en double-aveugle ont été : les traitements aigus non opioïdes (83 % des patients) et les triptans (73 % des patients).

Environ trois quarts des patients (74 %, n=492/667) avaient reçu un traitement antérieur prophylactique parmi lesquels 92% (n=453/492) étaient en échec à au moins un traitement et 66 % (n=327/492) en échec à au moins 2 traitements. Les principaux traitements antérieurs utilisés ont été le topiramate, les bêta-bloquants, les antidépresseurs tricycliques, la toxine botulinique et le divalproex sodium/sodium valproate.

Les caractéristiques de la maladie et les traitements antérieurs prophylactiques sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10. Caractéristiques de la maladie et traitements antérieurs prophylactiques de la migraine reçus par les patients inclus dans l'étude 20120295 (population randomisée)

	erenumab		placebo
	70 mg (n=191)	140 mg (n=190)	(n=286)
Caractéristiques de la maladie			
Nombre de JMM à l'inclusion, Moyenne (ET)	17,85 (4,39)	17,78 (4,72)	18,22 (4,73)
Nombre de jours de céphalées à l'inclusion, Moyenne (ET)	20,73 (3,83)	20,49 (3,82)	21,12 (3,93)
Nombre de jours mensuels sous traitement spécifique de la migraine à l'inclusion, Moyenne (ET)	8,76 (7,16)	9,66 (7,02)	9,46 (7,58)
Traitements antérieurs prophylactiques de la migraine			
Principaux traitements (> 20% des patients), n (%)			
Topiramate	89 (64,5)	97 (71,3)	150 (68,8)
Bêtabloquants	74 (53,6)	65 (47,8)	121 (55,5)
Antidépresseurs tricycliques	66 (47,8)	64 (47,1)	107 (49,1)
Toxine botulinique	50 (36,2)	43 (31,6)	65 (29,8)
Divalproex sodium, sodium valproate	25 (18,1)	35 (25,7)	49 (22,5)
Toutes catégories de traitements			
Raison d'échec – n (%)	127 (92,0)	126 (92,6)	200 (91,7)
Manque d'efficacité	106 (76,8)	103 (75,7)	151 (69,3)
Evènements indésirables	92 (66,7)	94 (69,1)	140 (64,2)
Topiramate			
Nombre de patients	89	97	150
Raison d'échec – n (%)	82 (92,1)	85 (87,6)	132 (88,0)
Manque d'efficacité	35 (39,3)	36 (37,1)	54 (36,0)
Evènements indésirables	55 (61,8)	57 (58,8)	87 (58,0)
Bêtabloquants			
Nombre de patients	74	65	121
Raison d'échec – n (%)	65 (87,8)	60 (92,3)	106 (87,6)
Manque d'efficacité	32 (43,2)	34 (52,3)	58 (47,9)
Evènements indésirables	39 (52,7)	30 (46,2)	58 (47,9)
Antidépresseurs tricycliques			
Nombre de patients	66	64	107
Raison d'échec – n (%)	59 (89,4)	57 (89,1)	93 (86,9)
Manque d'efficacité	36 (54,5)	30 (46,9)	49 (45,8)
Evènements indésirables	28 (42,4)	35 (54,7)	57 (53,3)
Toxine botulinique			
Nombre de patients	50	43	65
Raison d'échec – n (%)	32 (64,0)	35 (81,4)	38 (58,5)
Manque d'efficacité	30 (60,0)	29 (67,4)	35 (53,8)
Evènements indésirables	3 (6,0)	7 (16,3)	4 (6,2)

Divalproex sodium, sodium valproate			
Nombre de patients	25	35	49
Raison d'échec – n (%)	25 (100,0)	30 (85,7)	44 (89,8)
Manque d'efficacité	11 (44,0)	15 (42,9)	19 (38,8)
Evènements indésirables	15 (60,0)	17 (48,6)	29 (59,2)

► Critères de jugement principal

La supériorité de l'erenumab 70 mg et 140 mg par rapport au placebo a été démontrée sur la variation du nombre de JMM entre l'inclusion et les 4 dernières semaines de traitement de la phase en double-aveugle de 12 semaines sur la population d'analyse de l'efficacité (cf. tableau 11) :

- erenumab 70 mg versus placebo : -2,46 [-3,52 ; -1,39] (p< 0,001)
- erenumab 140 mg versus placebo : -2,45 [-3,51 ; -1,38] (p< 0,001)

Tableau 11. Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal dans l'étude 20120295 - population *Efficacy analysis set*

	erenumab 70 mg (n=188)	erenumab 140 mg (n=187)	placebo (n=281)
Critère de jugement principal : Variation du nombre de JMM			
Nombre de JMM à l'inclusion, moyenne (ET)	17,94 (0,32)	17,78 (0,34)	18,24 (0,28)
Nombre de JMM à la semaine 12 (M3), n patients	178	182	267
moyenne (ET)	11,34 (0,57)	11,28 (0,55)	14,03 (0,44)
Variation du nombre de JMM entre l'inclusion et la semaine 12 (M3), moyenne (ET)	-6,63 (0,45)	-6,53 (0,50)	-4,24 (0,38)
Analyse ajustée^a			
Différence moyenne ajustée intragroupe [IC _{95%}]	-6,64 [-7,47 ; -5,81]	-6,63 [-7,45 ; -5,80]	-4,18 [-4,86 ; -3,50]
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo [IC _{95%}]	-2,46 [-3,52 ; -1,39]	-2,45 [-3,51 ; -1,38]	-
p	< 0,001	< 0,001	-

Les analyses en sous-groupes du critère de jugement principal sont présentées à titre exploratoire dans le tableau 12 et suggèrent des résultats similaires à ceux observés dans la population générale hormis dans les sous-groupes traités à la dose de 140 mg suivants : « naïf de traitement par topiramate » (-0,56 [-2,12 ; 0,99]) et « sans échec thérapeutique » (-0,47 [-2,39 ; 1,46]).

Tableau 12. Analyses en sous-groupe du critère de jugement principal dans l'étude 20120295 « migraine chronique » - population *efficacy analysis set*

Variation du nombre de JMM à la semaine 12 (M3) ^a [IC _{95%}]	erenumab	
	70 mg	140 mg
Sous-groupes stratifiés		
Région		
- Amérique du Nord (n=313)		
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo	-2,39 [-3,93 ; -0,85]	-1,83 [-3,39 ; -0,27]
- Autre (n=343)		
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo	-2,50 [-3,98 ; -1,02]	-2,99 [-4,44 ; -1,54]
Abus médicamenteux		
- Oui (n=268)		
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo	-3,10 [-4,83 ; -1,37]	-3,10 [-4,81 ; -1,39]
- Non (n=388)		
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo	-2,04 [-3,39 ; -0,69]	-2,02 [-3,38 ; -0,67]
Autres sous-groupes		
Nombre de JMM à l'inclusion		
- < Médiane (17,92 jours) (n=324)		
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo	-3,03 [-4,37 ; -1,68]	-2,65 [-3,99 ; -1,32]
- ≥ Médiane (17,92 jours) (n=331)		
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo	-1,87 [-3,51 ; -0,22]	-2,33 [-3,97 ; -0,69]

Topiramate en traitement de fond		
- Préalablement traité (n=334)		
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo	-2,53 [-4,02 ; -1,04]	-4,12 [-5,55 ; -2,68]
- Naïf de traitement (n=322)		
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo	-1,98 [-3,49 ; -0,48]	-0,56 [-2,12 ; 0,99]
Echec thérapeutique		
- Sans échec (n=210)		
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo	-2,19 [-4,10 ; -0,28]	-0,47 [-2,39 ; 1,46]
- ≥ 1 échec (n=446)		
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo	-2,47 [-3,76 ; -1,18]	-3,33 [-4,61 ; -2,06]
- ≥ 2 échecs (n=323)		
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo	-2,71 [-4,20 ; -1,21]	-4,28 [-5,75 ; -2,80]

^aanalyse ajustée selon un modèle linéaire généralisé à effets mixtes incluant le traitement, la visite, l'interaction du traitement et de la visite, les facteurs de stratification et la valeur à l'inclusion comme covariables et une covariance auto-régressive de premier ordre

► Critères de jugement secondaires

Compte-tenu de la significativité sur l'analyse principale, l'analyse hiérarchisée a été poursuivie sur les critères de jugement secondaire d'efficacité (taux de répondeurs, variation du nombre de jours sous traitement spécifique de la crise migraineuse et variation du nombre d'heures cumulées de céphalées). L'erenumab 70 mg et 140 mg a été supérieur au placebo sur les critères du taux de répondeurs et de la variation du nombre de jours sous traitement de la crise mais en revanche aucune différence significative n'a été observée sur la variation du nombre d'heures cumulées de céphalées par mois (cf. tableau 13).

Tableau 13. Résultats d'efficacité dans l'étude 20120295 « migraine chronique » - population efficacy analysis set

	erenumab 70 mg (n=188)	erenumab 140 mg (n=187)	placebo (n=281)
Taux de répondeurs à la semaine 12 (M3)			
Taux de répondeurs – n (%)	75 (39,9)	77 (41,2)	66 (23,5)
Différence versus placebo - %	16,4	17,7	-
Odds ratio ^b vs placebo [IC _{95%}]	2,18 [1,46 ; 3,27]	2,34 [1,56 ; 3,51]	-
p ^b	< 0,001	< 0,001	-
Variation du nombre de jours sous traitement spécifique de la crise migraineuse			
Nombre de jours à l'inclusion, moyenne (ET)	8,77 (0,53)	9,68 (0,51)	9,42 (0,45)
Nombre de jours à la semaine 12 (M3), n patients	178	182	267
moyenne (ET)	5,66 (0,46)	5,62 (0,46)	7,88 (0,47)
Variation entre l'inclusion et la semaine 12 (M3), moyenne (ET)	-3,25 (0,37)	-4,26 (0,38)	-1,62 (0,26)
Analyse ajustée^a			
- Différence moyenne ajustée intragroupe [IC _{95%}]	-3,45 [-4,02, -2,87]	-4,13 [-4,70, -3,56]	-1,58 [-2,05, -1,11]
- Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo [IC _{95%}]	-1,86 [-2,60, -1,13]	-2,55 [-3,28, -1,82]	-
- p	< 0,001	< 0,001	-
Variation du nombre d'heures cumulées de céphalées par mois			
Nombre d'heures à l'inclusion, moyenne (ET)	223,61 (9,23)	215,06 (9,03)	235,28 (7,52)
Nombre d'heures à la semaine 12 (M3) n patients	178	182	267
moyenne (ET)	156,85 (11,49)	141,02 (10,51)	176,69 (8,17)
Variation entre l'inclusion et la semaine 12, moyenne (ET)	-66,58 (7,30)	-72,36 (8,74)	-59,26 (6,07)
Analyse ajustée^a			
- Différence moyenne ajustée intragroupe [IC _{95%}]	-64,76 [-78,34, -51,17]	-74,53 [-88,05, -61,01]	-55,22 [-66,38, -44,06]
- Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo [IC _{95%}]	-9,54 [-26,98, 7,90]	-19,31 [-36,71, -1,92]	-
- p	NS	NS	-

^a analyse ajustée selon un modèle linéaire généralisé à effets mixtes incluant le traitement, la visite, l'interaction du traitement et de la visite, les facteurs de stratification (région et abus médicamenteux) et la valeur à l'inclusion comme covariables et une covariance auto-régressive de premier ordre.

^b analyse selon un test de Cochran–Mantel–Haenszel stratifié selon la région et le traitement prophylactique de la migraine antérieur/en cours. La même analyse a été répétée pour chaque visite

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été mesurée au cours des études en double aveugle STRIVE et ARISE sur l'échelle d'autoévaluation MPFID (Migraine Physical Function Impact Diary) en tant que critères de jugement secondaires hiérarchisés. Pour rappel, cette échelle a été spécifiquement développée dans le cadre du développement d'AIMOVIG. Elle comporte 13 items regroupés en 2 domaines : l'impact sur les activités quotidiennes (8 items) et l'incapacité physique (5 items) et chaque domaine est coté de 0 à 100 (100 représentant le fardeau le plus lourd de la migraine).

Les autres études ont inclus des échelles de qualité de vie en tant que critère de jugement secondaire non hiérarchisé ou de critères exploratoires et ne seront par conséquent pas détaillées.

Concernant l'étude STRIVE, la variation des scores MPFID (score d'incapacité physique et score d'impact sur les activités quotidiennes) à 24 semaines a été significativement supérieure dans les groupes erenumab 70 mg et 140 mg par rapport au placebo (cf. tableau 14).

En revanche, l'étude ARISE n'a montré aucune différence significative sur le taux de patients ayant eu une réduction des score MPFID d'au moins 5 points à 12 semaines entre le groupe placebo et le groupe erenumab 70 mg (cf. tableaux 15).

Tableau 14. Résultats d'efficacité sur le critère secondaire de qualité de vie dans l'étude STRIVE - population *Efficacy Analysis Set*

	Placebo n=316	70 mg n=312	Erenumab 140 mg n=318
Score MPFID-IP (incapacité physique)			
Valeur à l'inclusion, moyenne (ET)	12,24 (9,43)	12,56 (9,65)	11,98 (8,95)
Valeur moyenne aux mois 4, 5 et 6			
n patients	289	296	302
moyenne (ET)	9,59 (0,61)	7,86 (0,55)	7,29 (0,51)
Analyse ajustée^a			
Différence moyenne ajustée intragroupe [IC _{95%}]	-2,38 [-3,16 ; -1,59]	-4,24 [-5,02 ; -3,45]	-4,81 [-5,59, -4,03]
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo [IC _{95%}]	-	-1,86 [-2,95 ; -0,77]	-2,43 [-3,51, -1,35]
p ^b	-	< 0,001	< 0,001
Score MPFID-IAQ (impact sur les activités quotidiennes)			
Valeur à l'inclusion, moyenne (ET)	13,65 (9,07)	14,04 (8,88)	13,00 (8,21)
Valeur moyenne aux mois 4, 5 et 6			
n patients	289	296	302
moyenne (ET)	9,99 (0,60)	8,00 (0,50)	7,25 (0,46)
Analyse ajustée^a			
Différence moyenne ajustée intragroupe [IC _{95%}]	-3,30 [-4,06 ; -2,53]	-5,52 [-6,28 ; -4,75]	-5,86 [-6,62 ; -5,10]
Différence moyenne ajustée intergroupe vs placebo (ET) [IC _{95%}]	-	-2,22 [-3,28 ; -1,16]	-2,57 [-3,62 ; -1,51]
p ^b	-	< 0,001	< 0,001

^a analyse ajustée selon un modèle linéaire généralisé à effets mixtes incluant le traitement, la visite, l'interaction du traitement et de la visite, les facteurs de stratification (région et statut vis-à-vis du traitement prophylactique) et la valeur à l'inclusion comme covariables et une covariance auto-régressive de premier ordre.

Tableau 15. Résultats d'efficacité sur les critères secondaires de qualité de vie dans l'étude ARISE - population *Efficacy Analysis Set*

	Placebo n=288	Erenumab 70 mg n=282
Réduction du score MPFID-IP (incapacité physique) d'au moins 5 points		
Taux de répondeurs, n (%)	78 (27,1)	93 (33,0)
Différence intergroupe vs placebo - %	-	5,9
Odds ratio (erenumab vs placebo), [IC _{95%}] ^a	-	1,33 [0,92 ; 1,90]
p	-	NS
Réduction du score MPFID-IAQ (impact sur les activités quotidiennes) d'au moins 5 points		
Taux de répondeurs, n (%)	103 (35,8)	114 (40,4)
Différence intergroupe vs placebo - %	-	4,7
Odds ratio (erenumab vs placebo), [IC _{95%}] ^a	-	1,22 [0,87 ; 1,71]
p	-	NS

^a analyse selon un test de Cochran–Mantel–Haenszel stratifié selon la région et le statut vis-à-vis du traitement prophylactique de la migraine. La même analyse a été répétée pour chaque visite. Les valeurs nominales de p ont été obtenues à partir du test de Cochran–Mantel–Haenszel

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Méthodologie de l'étude de phase II de recherche de dose (20120178³⁵)

Il s'agit d'une étude de phase II, randomisée en double-aveugle versus placebo qui a évalué l'efficacité et la tolérance de trois doses différentes d'erenumab (7, 21 et 70 mg [AMM]).

L'étude a débuté le 6 août 2013 et était toujours en cours à la date d'analyse du 4 novembre 2014 avec 59 centres inclus en Amérique du Nord et en Europe.

Les patients ont été randomisés dans 4 groupes de traitements différents pour recevoir erenumab 7 mg, erenumab 21 mg, erenumab 70 mg ou placebo une fois par mois en sous-cutanée pendant 12 semaines (ratio : 2 : 2 : 2 : 3).

Les critères d'inclusion et de non-inclusion ont été similaires à ceux de l'étude STRIVE.

La tolérance a été un des critères de jugement secondaire de l'étude.

Au total, 483 patients ont été inclus dans l'étude et la population de tolérance a inclus 472 patients ayant pris le traitement étudié (108 patients dans le groupe erenumab 7 mg, 105 patients dans le groupe erenumab 21 mg, 106 dans le groupe erenumab 70 mg et 153 patients dans le groupe placebo). Les résultats de tolérance sont présentés avec les résultats groupés des 3 autres études versus placebo ci-dessous.

8.3.1.2 Résultats groupés des 4 études vs placebo (STRIVE, ARISE, migraine chronique 20120295 et recherche de dose 20120178)

Les données de tolérance présentées dans ce paragraphe sont les données groupées des 4 études (STRIVE, ARISE, « migraine chronique » 20120295 et « recherche de dose » 20120178) à l'issue des périodes en double-aveugle à 12 semaines. Au total, 1043 patients ont été traités par placebo, 893 par erenumab 70 mg et 507 par erenumab 140 mg.

Le pourcentage de patients avec un événement indésirable (EI) a été de 49 % dans le groupe placebo, 47 % dans le groupe erenumab 70 mg et 46 % dans le groupe erenumab 140 mg. Les plus fréquents ont été :

- rhinite : 7 % dans le groupe placebo, 6% dans le groupe erenumab 70 mg et 6 % dans le groupe erenumab 140 mg
- infection des voies respiratoires supérieures : 3 %, 5 % et 3 % respectivement
- douleur au site d'injection : 2 %, 4 % et 2 % respectivement
- fatigue : 2 % dans chaque groupe
- nausée : 3 %, 2 % et 2 %

³⁵ Sun H, Dodick DW, Silberstein S et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016 ; 15 : 382-90

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 2 % dans le groupe placebo, 2% dans le groupe erenumab 70 mg et 1 % dans le groupe erenumab 140 mg.

Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été la migraine (n=2 patients dans le groupe placebo, 2 patients dans le groupe erenumab 70 mg et 0 dans le groupe erenumab 140 mg), la hernie discale (n=1 patient dans le groupe placebo, 2 patients dans le groupe erenumab 70 mg et aucun dans le groupe erenumab 140 mg), la lithiase biliaire (n=2 patients dans le groupe erenumab 70 mg et aucun patient dans les autres groupes) et l'hypersensibilité (n=2 patients dans le groupe placebo et aucun dans les autres groupes).

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 1 % dans le groupe placebo et 2 % respectivement dans chaque groupe erenumab. Dans les groupes erenumab 70 et 140 mg, les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été la fatigue, les métrorragies, les palpitations et les vertiges positionnels (n=1 patient dans chaque groupe erenumab respectivement) et les arthralgies (n=2 patients dans le groupe erenumab 70 mg et aucun patient dans le groupe erenumab 170 mg). Aucun décès n'est survenu au cours des périodes étudiées.

8.3.1.3 Etude LIBERTY

Les données présentées sont les données relevées au cours de la phase en double-aveugle de 12 semaines.

Le pourcentage de patients avec un événement indésirable (EI) a été de 54 % dans le groupe placebo et 55 % dans le groupe erenumab 140 mg. Les plus fréquents ont été :

- rhinopharyngite : 10 % dans le groupe placebo versus 4 % dans le groupe erenumab 140 mg
- douleur au site d'injection : 6 % respectivement dans chaque groupe
- dorsalgie : 2 % versus 4 %
- erythème au site d'injection : 3 % respectivement dans chaque groupe
- vertige : 2 % versus 3 %
- fatigue : 2 % versus 3 %

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 0,8 % (n=1 patient) dans le groupe placebo avec un cas rapporté d'infection gastro-intestinale et de 1,7 % (n= 2 patients) dans le groupe erenumab 140 mg avec un cas rapporté de migraine et un cas de fracture traumatique. Seul un patient a arrêté le traitement pour EI dans le groupe placebo tandis qu'aucun patient n'a arrêté le traitement pour EI dans le groupe erenumab 140 mg. Aucun décès n'est survenu au cours de la période étudiée.

Aucun patient n'a développé d'anticorps anti-erenumab pendant la phase en double-aveugle.

8.3.1.4 Résultats des phases d'extension des études

Les données présentées sont les données relevées au cours des phases en double-aveugle et des phases en ouvert sous traitement des études STRIVE, ARISE, « migraine chronique » 20120295 et son extension 20130255 et « recherche de dose » 20120178. Ces données groupées à plus long terme sont décrites dans l'EPAR. Après demande auprès du laboratoire, les données de suivi de tolérance de l'étude LIBERTY ne sont pas disponibles.

L'interprétation des résultats doit rester prudente car certains patients ont reçu des doses différentes selon les phases de traitements, en particulier dans les études de phase II, et peuvent donc être comptabilisés dans les deux groupes de traitement.

Un total de 2537 patients (2591,3 patients-années) a été exposé à au moins une dose d'erenumab parmi lesquels 2128 patients (1787,6 patients-années) ont été exposés à erenumab 70 mg et 1223 patients (755,8 patients-années) ont été exposés à erenumab 140 mg. La répartition des patients selon les délais d'exposition continue et la dose reçue est représentée dans le tableau 16.

Tableau 16. Exposition continue à erenumab par dose (population de tolérance)

Dose	Nombre de patients exposés à l'erenumab (N=2537)			
	≥ 3 mois, n (%)	≥ 6 mois, n (%)	≥ 12 mois, n (%)	≥ 18 mois, n (%)
Toute dose	2451 (96,6)	2280 (89,9)	1320 (52,0)	291 (11,5)
70 mg	2028 (79,9)	1810 (71,3)	707 (27,9)	287 (11,3)
140 mg	1171 (46,2)	1015 (40,0)	403 (15,9)	0 (0,0)
70 et/ou 140 mg	2417 (95,3)	2271 (89,5)	1305 (51,4)	287 (11,3)

Le pourcentage de patients avec un EI a été de 67 % (158/100 patients années) parmi les patients traités par erenumab 70 mg et 62 % (147/100 patients années) parmi les patients traités par erenumab 140 mg. Les EI les plus fréquents ont été de même ordre que ceux observés à 12 semaines :

- infections virales des voies respiratoires supérieures : 15 % parmi les patients traités par erenumab 70 mg et 12 % parmi les patients traités par erenumab 140 mg
- infections des voies respiratoires supérieures : 9% et 6 % respectivement
- sinusite : 4 % dans les deux groupes
- grippe : 4 % et 2 %
- douleurs dorsales : 4 % et 2 %
- arthralgie : 4 % et 2 %
- nausées : 3% et 4 %
- infection urinaire : 4 % et 3 %
- fatigue : 3 % dans les deux groupes
- douleur au site d'injection : 4% et 2 %

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 4,3/100 patients-années dans le groupe erenumab 70 mg et 4,6/100 patients années dans le groupe erenumab 140 mg. Les EI graves les plus fréquents rapportés à un taux de 0,2/100 patients-années peu importe la dose d'erenumab ont été la migraine, le léiomyome utérin, la douleur thoracique non cardiaque, la hernie discale, la syncope, la dépression et l'appendicite.

Le pourcentage de patients ayant arrêté erenumab en raison d'un EI a été de 2,8/100 patients et 3,2/100 patients-années respectivement pour les groupes erenumab 70 et 140 mg. Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement chez plus de trois patients avec un taux de 0,1/100 patients-années ont été la migraine, les vertiges positionnels, les nausées, la fatigue, l'arthralgie, la dépression et l'hypertension. Les EI ont été rapportés à la même fréquence dans les deux groupes de traitement hormis l'arthralgie, l'hypertension et la dépression qui ont été reportés dans le groupe 70 mg erenumab seulement.

Deux décès ont été rapportés au cours des phases de traitement en ouvert (un décès dans l'étude « recherche de dose » 20120178 et un décès dans l'étude STRIVE). Les causes des décès ont été : artériosclérose et maladie cardiaque hypertensive pour le premier patient ayant reçu erenumab 70 mg ; insuffisance cardiaque associée à une dysplasie arythmogène du ventricule droit/cardiomyopathie (diagnostic post-mortem) pour le second patient ayant reçu erenumab 140 mg. Selon l'investigateur, les décès n'ont pas été considérés comme liés au traitement.

En termes d'immunogénicité, les pourcentages de patients ayant développé des anticorps anti-erenumab à l'issu des phases d'extension ont été :

- étude STRIVE : 8,4 % (n=26 patients) dans le groupe erenumab 70 mg et 3,5 % (n=11 patients) dans le groupe erenumab 140 mg. Parmi eux, un patient du groupe erenumab 70 mg a développé des anticorps neutralisants.
- étude ARISE : 6,8 % (n= 19) dans le groupe erenumab 70 mg parmi lesquels deux patients ont développé des anticorps neutralisants
- étude « recherche de dose » 20120178 : 14,8 % (n=16) dans le groupe erenumab 7 mg, 12,5 % (n=13) dans le groupe erenumab 21 mg et 12,3 % (n=13) dans le groupe erenumab 70 mg. Des anticorps anti-erenumab neutralisants ont été retrouvés chez 5 patients (4,6%) du groupe 7 mg, 4 patients (3,8%) du groupe 21 mg et 1 patient (0,9%) du groupe 70 mg.

8.3.2 Données issues du RCP

« Au total plus de 2 500 patients (plus de 2 600 patients-années) ont été traités avec Aimovig dans les études déposées lors de l'enregistrement. Parmi ceux-ci, plus de 1 300 patients ont été exposés pendant au moins 12 mois.

Les effets indésirables rapportés pour 70 mg et 140 mg étaient des réactions au site d'injection (5,6 %/4,5 %), une constipation (1,3 %/3,2 %), des spasmes musculaires (0,7 %/2,0 %) et un prurit (1,0 %/1,8 %). La plupart des effets étaient d'intensité légère ou modérée. Moins de 2 % des patients inclus dans ces études ont arrêté en raison d'effets indésirables.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Réactions au site d'injection

Dans les études, pendant la phase contrôlée versus placebo d'une durée de 12 semaines, les réactions au site d'injection étaient légères et pour la plupart transitoires. Il n'y a pas eu de cas d'arrêt dû à des réactions au site d'injection. Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient des douleurs localisées, des érythèmes et des prurits. La douleur au site d'injection disparaissait généralement dans l'heure suivant l'administration.

Réactions cutanées

Des cas non graves d'éruption, de prurit et de gonflement/œdème ont été observés, qui dans la majorité des cas, étaient légers et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

Immunogénicité

Dans les études cliniques, l'incidence du développement d'anticorps anti-erenumab pendant la phase de traitement en double aveugle était de 6,3 % (56/884) parmi les patients recevant une dose de 70 mg d'erenumab (dont 3 ont présenté une activité neutralisante *in vitro*) et de 2,6 % (13/504) parmi les patients recevant une dose de 140 mg d'erenumab (aucun de ces patients n'a présenté une activité neutralisante *in vitro*). Le développement d'anticorps anti-erenumab n'a pas eu d'impact sur l'efficacité ou la sécurité d'emploi. »

Il est à noter que le RCP américain précise les conclusions suivantes en termes d'immunogénicité : « *The neutralizing anti-erenumab-aoe antibody positive rate may be underestimated because of limitations of the assay. Although these data do not demonstrate an impact of anti-erenumab-aoe antibody development on the efficacy or safety of AIMOVIG in these patients, the available data are too limited to make definitive conclusions.* »

8.3.3 Données issues du PGR

La spécialité AIMOVIG fait l'objet d'un plan de gestion des risques définissant les risques liés à l'utilisation de l'erenumab qui sont :

- Risques identifiés importants : aucun
- Risques potentiels importants : événements cardio-vasculaires chez les patients avec infarctus du myocarde, AVC, accident ischémique transitoire, angor instable et hypertension mal contrôlée préexistants
- Information manquante : utilisation chez la femme enceinte (y compris celles à risque de pré-éclampsie), sécurité d'emploi à long-terme

Dans le cadre du plan de pharmacovigilance, le CHMP a considéré nécessaire la réalisation d'une étude non-interventionnelle afin d'évaluer les événements cardio-vasculaires chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires sévères (infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable et hypertension mal contrôlée) et l'usage chez la femme enceinte. Une étude correspondante évaluant les caractéristiques des patients et les modalités d'utilisation du traitement a ainsi été mise en place chez les patients migraineux recevant des médicaments prophylactiques dans les Registres nordiques. Les résultats de cette étude sont prévus pour août 2024.

Par ailleurs, l'extension à 5 ans de l'étude de phase II de recherche de dose 20120178 est toujours en cours afin de collecter les données de tolérance à long terme (le rapport final est prévu pour le dernier trimestre 2020) et un suivi renforcé des issues de grossesse est également mis en place.

08.4 Résumé & discussion

Les données d'efficacité et de tolérance reposent principalement sur 4 études ayant évalué l'efficacité de l'erenumab 70 et 140 mg versus placebo dans la migraine de l'adulte dont 3 études de phase III dans la migraine épisodique (STRIVE, ARISE et LIBERTY) et 1 étude de phase II dans la migraine chronique (20120295).

Efficacité dans la migraine épisodique de l'adulte (≥ 4 à < 15 jours de migraine et < 15 jours de céphalées par mois depuis 3 mois)

- Etudes de supériorité STRIVE et ARISE (patients toutes lignes confondues y compris les naïfs de traitement)

Les études STRIVE et ARISE, de méthodologie similaire, sont deux études de phase III randomisées en double-aveugle qui ont évalué l'efficacité de l'erenumab en injection sous-cutanée mensuelle par rapport au placebo dans la migraine épisodique.

L'étude STRIVE (24 semaines) a randomisé 955 patients dans 3 groupes (placebo, erenumab 70 mg ou erenumab 140 mg) et l'étude ARISE (12 semaines) a randomisé 577 patients dans deux groupes (erenumab 70 mg ou placebo).

Les patients inclus devaient avoir 4 à 15 jours de migraine et moins de 15 jours de céphalées par mois depuis 3 mois. Les patients en échec thérapeutique à plus de 2 traitements prophylactiques, et avec une maladie cardiaque sévère³⁶ dans les 12 mois ont été exclus.

L'âge médian des patients était de 43 ans et la majorité (85 %) étaient des femmes.

Dans les deux études, à l'inclusion, le nombre moyen de JMM était de 8 jours, le nombre moyen de jours de céphalées de 9 jours et le nombre de jours sous traitement spécifique de la crise compris entre 3 et 4 jours.

Un peu plus de la moitié des patients étaient naïfs de traitement de fond (51 à 56 % selon l'étude) et 41 à 43 % ont reçu un traitement antérieur (principalement : topiramate, les bêta-bloquants et les antidépresseurs tricycliques). Au cours de l'étude, les patients ont reçu des traitements aigus de la crise principalement de type triptans (56 à 64 % des patients) et traitements antalgiques non opioïdes (73 à 84 %) et un faible nombre de patients a reçu un traitement concomitant prophylactique (2 % à 6% selon l'étude) autorisé également par le protocole³⁷.

Résultats STRIVE à 24 semaines : la supériorité de l'erenumab 70 et 140 mg par rapport au placebo a été démontrée sur la variation moyenne du nombre de jours de migraine par mois entre l'inclusion et les 3 derniers mois de traitement de la période de 24 semaines (critère de jugement principal) sur la population *Efficacy Analysis Set*³⁸ :

- 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] ($p < 0,001$)

Les analyses en sous-groupes selon le nombre de JMM à l'inclusion et selon l'échec à un traitement prophylactique ont suggéré des résultats similaires à ceux observés dans la population générale.

La supériorité de l'erenumab 70 et 140 mg a été également démontrée versus placebo à 24 semaines sur les critères de jugement hiérarchisés suivant :

- taux de répondeurs : 43,3 % vs 26,6 % (OR = 2,13 [1,52, 2,98] ; $p < 0,001$) et 50,0 % vs 26,6 % (OR = 2,81 [2,01, 3,94] ; $p < 0,001$)

³⁶ infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable, ou pontage coronarien ou autre procédure de revascularisation

³⁷ Le traitement prophylactique concomitant a été autorisé au cours de l'étude uniquement si un seul traitement était administré à l'inclusion et si le patient avait déjà reçu ce traitement à dose stable dans les 2 mois précédant l'étude.

³⁸ La population *Efficacy Analysis Set* correspond aux patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant eu au moins un changement par rapport à l'inclusion dans la mesure des JMM au cours de la phase en double-aveugle.

- variation moyenne du nombre de jours sous traitement spécifique de la crise : - 0,94 [-1,23, -0,64] (p < 0,001) et -1,42 [-1,71, -1,12] (p < 0,001)

Résultats ARISE à 12 semaines : la supériorité de l'erenumab 70 mg par rapport au placebo a été démontrée sur la variation moyenne du nombre de jours de migraine par mois entre l'inclusion et le derniers mois de traitement de la période de 12 semaines (critère de jugement principal) sur la population *Efficacy Analysis Set* avec une différence moyenne ajustée intergroupe versus placebo de -1,04 [-1,61 ; -0,47] (p < 0,001).

La supériorité d'erenumab 70 mg a été également démontrée versus placebo à 12 semaines sur les critères de jugement hiérarchisés suivant :

- taux de répondeurs : 39,7 % vs 29,5 % ; OR= 1,59 [1,12, 2,27] ; (p =0,010)
- variation du nombre de jours sous traitement spécifique de la crise : différence moyenne ajustée intergroupe versus placebo : -0,59 [-0,96, -0,21] (p =0,002)

- **Etude de supériorité LIBERTY (patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques)**

Il s'agit d'une étude randomisée en double-aveugle qui a comparé l'efficacité de l'erenumab 140 mg en injection sous-cutanée mensuelle par rapport au placebo chez 246 patients atteints de migraine épisodique et en échec thérapeutique de 2 à 4 traitements prophylactiques.

L'âge médian des patients était de 46 ans et la majorité (81 %) étaient des femmes. Le nombre moyen de JMM à l'inclusion était de 9 jours (dont 70 % des patients avec 8 à 14 JMM et 30 % avec 4 à 7 JMM) et le nombre moyen de jours de céphalées de 10 jours.

Au cours de l'étude, les patients ont reçu des traitements aigus de la crise principalement de type triptans/dérivés ergotés (85 % des patients) et traitements antalgiques non opioïdes (62 %) autorisés par le protocole. Les traitements concomitants prophylactiques n'étaient pas autorisés.

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).

Les analyses en sous-groupe de patients avec un nombre de JMM de 8 à 14 à l'inclusion (facteur de stratification) ont montré une supériorité de l'erenumab par rapport au placebo de 31 % versus 15,1 % (OR = 2,52 [1,19 ; 5,33]) et une absence de différence dans le sous-groupe de patients avec 4 à 7 JMM.

Efficacité dans la migraine chronique de l'adulte (≥ 15 jours de céphalées par mois dont ≥ 8 jours de migraine par mois depuis au moins 3 mois).

Une étude de phase II de supériorité, randomisée en double-aveugle, a comparé l'efficacité de l'erenumab 70 et 140 mg en injection sous-cutanée mensuelle par rapport au placebo chez 667 patients atteints de migraine chronique.

Le nombre moyen de JMM à l'inclusion était de 18 jours, le nombre moyen de jours de céphalées de 21 jours et le nombre moyen de jours mensuels sous traitement spécifique de la migraine de 9 jours.

Environ trois quarts des patients (74 %, n=492/667) avaient reçu un traitement antérieur prophylactique parmi lesquels 92% (n=453/492) étaient en échec à au moins un traitement et 66 % (n=327/492) en échec à au moins 2 traitements. Au cours de l'étude, les patients ont reçu des traitements aigus de la crise principalement de type traitements aigus non opioïdes (83 % des patients) et triptans (73 %) autorisés par le protocole. Les traitements concomitants prophylactiques n'étaient pas autorisés.

La supériorité de l'erenumab 70 et 140 mg 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 analyses en sous-groupes suggèrent des résultats similaires à ceux observés dans la population générale hormis dans les sous-groupes traités à la dose de 140 mg suivants : naïf de traitement par topiramate (-0,56 [-2,12 ; 0,99]) et sans échec thérapeutique (-0,47 [-2,39 ; 1,46]).

De même, la supériorité a été démontrée versus placebo à 12 semaines sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivant :

- taux de répondeurs: 39,9 % vs. 23,5 % (OR : 2,18 [1,46 ; 3,27] ; p < 0,001) et 41,2 % vs 23,5 % (OR : 2,34 [1,56 ; 3,51] ; p < 0,001)

- variation moyenne du nombre de jours sous traitement de la crise : -1,86 [-2,60, -1,13] (p < 0,001) et -2,55 [-3,28, -1,82] (p < 0,001)

En revanche, aucune différence significative n'a été observée sur la variation du nombre d'heures cumulées de céphalées par mois entre les groupes erenumab et le groupe placebo.

Qualité de vie

L'étude STRIVE a démontré la supériorité de l'erenumab 70 mg et 140 mg par rapport au placebo sur la variation des scores MPFID à 24 semaines avec des variations comprises entre -1,86 et -2,57, sur une échelle variant de 0 à 100. Aucune différence significative n'a été mise en évidence dans l'étude ARISE sur le taux de patients ayant eu une réduction des score MPFID d'au moins 5 points à 12 semaines.

Tolérance

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave au cours des phases en double aveugle (de 12 à 24 semaines selon l'étude) a été similaire entre les groupe placebo et erenumab 70 mg/140 mg (de 1 à 2%) avec principalement : migraine (n=2 patients dans le groupe 70 mg), hernie discale (n=2 patients dans le groupe 70 mg) et lithiase biliaire (n=2 patients dans le groupe 70 mg). En ce sens également, les arrêts de traitement pour EI ont été de 1 à 2 % dans le groupe placebo et erenumab quelle que soit la dose.

Les données issues des phases d'extension 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 EI (de 62 à 67 % selon le dosage contre 47 % à 12 semaines) et des cas de développement d'anticorps anti-erenumab (compris entre 3,5 % et 12,3 % selon les études et le dosage) et d'anticorps neutralisants. A noter 2 décès de cause cardiovasculaire n'ayant pas été considérés comme liés au traitement au cours des phases d'extension des études alors que les patients atteints de maladie cardiaque sévère étaient exclu par les protocoles.

Discussion

Dans la migraine épisodique (≥ 4 à < 15 jours de migraine et < 15 jours de céphalées par mois depuis 3 mois), la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- des études réalisées versus placebo dans un contexte où des alternatives sont disponibles depuis des nombreuses années en traitement de fond de la migraine. Le choix du placebo est d'autant plus regrettable dans la mesure où plus de la moitié des patients étaient naïfs de traitement et que la quantité d'effet observée versus placebo est modérée (différence de -1,04 à -1,85 jours).
- l'analyse de la supériorité réalisée dans une population sélectionnée³⁹ ne correspondant pas à la population ITT pouvant induire un biais dans l'interprétation de l'effet du traitement
- les résultats contradictoires en termes de qualité de vie mesurée par l'échelle MPFID.

Dans la migraine épisodique spécifiquement chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques, il est à noter que la supériorité de l'erenumab a été démontrée uniquement à la dose de 140 mg/mois. Aucune donnée n'est disponible à la dose de 70 mg/mois recommandée dans le RCP de AIMOVIG dans cette population de patients.

Dans la migraine chronique de l'adulte (≥ 15 jours de céphalées dont ≥ 8 jours de migraine par mois depuis 3 mois), la quantité d'effet observée versus placebo a été modérée (- 2,4 jours) dans un contexte où les patients étaient atteints de migraine chronique sévère (nombre moyen de JMM à l'inclusion de 18 jours et nombre moyen de jours de céphalées de 21 jours) et où parmi les trois quarts de patients préalablement traités (n=492/667), 66 % (n=327/492) étaient en échec à au moins deux traitements.

Les données de tolérance ne sont disponibles qu'à court terme avec des phases de traitement en double-aveugle de 12 à 24 semaines selon les études et des données des phases d'extension disponibles pour un effectif limité de patients à un temps limité (seul 52 % des patients exposés à au moins une dose d'erenumab ayant reçu un traitement continu ≥ 12 mois).

³⁹ Population *efficacy analysis set* correspondant aux patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant eu au moins un changement par rapport à l'inclusion dans la mesure des JMM au cours de la phase en double-aveugle

Au regard des données d'efficacité issues d'études de supériorité versus placebo dans la migraine épisodique et dans la migraine chronique, des données de tolérance disponibles à court terme et des incertitudes sur la tolérance à long terme notamment cardiologique et immunologique et des données limitées en terme d'impact sur la qualité de vie dans une maladie chronique invalidante, AIMOVIG n'est pas susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique partiellement couvert.

08.5 Programme d'études

Après demande auprès du laboratoire, les données de suivi de tolérance de l'étude LIBERTY à 156 semaines sont prévues courant 2022.

Par ailleurs, dans le cadre du plan de pharmacovigilance (cf. rubrique « 08.3. Tolérance »), sont attendus :

- les résultats de l'étude non-interventionnelle des caractéristiques des patients et des modalités d'utilisation du traitement chez les patients migraineux recevant des médicaments prophylactiques dans les Registres nordiques, afin d'évaluer les événements cardiovasculaires chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires sévères et l'usage chez la femme enceinte (date prévisionnelle : août 2024)
- les données de l'extension à 5 ans de l'étude de phase II de recherche de dose 20120178 afin de collecter les données de tolérance à long terme (le rapport final est prévu pour le dernier trimestre 2020).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{40,41,42}

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 des crises.

Les types de molécules utilisées dans le traitement de la crise sont les traitements non spécifiques de la migraine (antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens) et les traitements spécifiques (triptans principalement et dérivés ergotés).

La prévention de la survenue des crises va tenir compte en premier lieu de l'identification et de l'éviction des facteurs déclenchants de la crise. Par la suite, la mise en place d'un traitement de fond sera fonction notamment de la fréquence et de l'intensité des crises, du handicap causé en termes de qualité de vie mais également afin de pallier à un risque éventuel d'abus médicamenteux de traitements de crise. Les bêta-bloquants (propranolol et métoprolol), en l'absence de contre-indication sont les traitements de 1^{ère} intention à privilégier². 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. Trois autres molécules disposent également d'une AMM en traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxetorone, flunarizine) mais sont utilisés en traitement de recours uniquement en raison de leur profil de tolérance notamment. D'autres molécules ne disposant pas d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine sont également citées dans les recommandations nationales² avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (grade B ou C) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium, gabapentine),

⁴⁰ NICE. Headaches in over 12s: diagnosis and management. 2012.

⁴¹ Silberstein SD, Holland S, Freitag F et al. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. Neurology 2012 ; 78 : 1337-45. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society

⁴² Pringsheim T, Davenport W, Mackie G et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. Can J Neurol Sci 2012 ; 39 : S1-59

antidépresseurs (amitriptyline, venlafaxine), autres bêta-bloquants (aténolol, nadolol, nebivolol, timolol), candesartan, naproxène sodique.

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

Place dans la stratégie thérapeutique d'AIMOVIG :

Au regard notamment des données d'efficacité issues du sous-groupe stratifié de patients ayant 8 à 14 jours de migraine par mois de l'étude LIBERTY chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques, 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.

L'intérêt de traiter les patients au-delà de 1 an de traitement n'est pas connu faute de données.

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, la Commission recommande l'usage d'AIMOVIG uniquement chez les patients sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).

Il est souligné que l'étude LIBERTY a été réalisée uniquement à la dose de 140 mg/mois et que AIMOVIG, selon son RCP, peut être administré à la posologie de 70 ou 140 mg/mois. Aucun critère ne permet de définir quels patients bénéficieront de l'une ou l'autre des doses en initiation de traitement et de quelle façon l'adaptation posologique de dose (augmentation ou diminution) sera réalisée. Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 3 mois de traitement et une évaluation régulière de la nécessité de continuer le traitement est recommandée.

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.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 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.

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive.

► Compte-tenu :

- des données obtenues uniquement versus placebo dans la migraine épisodique et dans la migraine chronique alors que des études versus comparateurs actifs étaient réalisables, avec une quantité d'effet modérée versus placebo (cf. paragraphe « 08.4 Résumé et Discussion »),
 - des données d'efficacité observées notamment au cours de l'étude LIBERTY chez les patients en échec à 2 traitements prophylactiques dans le sous-groupe stratifié de patients présentant plus de 8 jours de migraine par mois (cf. paragraphe « 08.4 Résumé et Discussion »),
 - des données de tolérance uniquement à court terme avec notamment une incertitude sur la tolérance cardiaque observée (2 décès cardiovasculaires non considérés comme liés au traitement) chez des patients initialement exempts de maladie cardiovasculaire sévère,
 - et des incertitudes en termes de tolérance cardiaque et immunologique à long terme,
- le rapport efficacité/effets indésirables d'AIMOVIG est moyen chez les patients présentant au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire

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, le rapport efficacité/effets indésirables d'AIMOVIG ne peut être établi.

► Il existe des alternatives indiquées en traitement de fond de la migraine épisodique et de la migraine chronique.

► AIMOVIG constitue une alternative chez les patients atteints de migraine sévère présentant au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire. 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, AIMOVIG n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
 - sa prévalence,
 - le besoin médical partiellement couvert avec la nécessité de disposer d'alternatives en traitement de fond plus efficaces et présentant moins d'effets indésirables,
 - de la supériorité démontrée versus placebo en termes d'efficacité en traitement prophylactique dans la migraine épisodique et dans la migraine chronique, notamment chez les patients ayant plus de 8 jours de migraine par mois et en échec à au moins 2 traitements prophylactiques
 - des données limitées en termes d'impact sur la qualité de vie dans une maladie chronique invalidante,
 - de l'absence de données sur l'impact sur l'organisation des soins
- AIMOVIG n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AIMOVIG est :

- **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),

- **insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale chez les autres patients du périmètre de l'indication de l'AMM.

La Commission donne un **avis favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités **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).

La Commission donne un **avis défavorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les autres patients du périmètre de l'indication de l'AMM.

▸ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la supériorité de l'erenumab 70 et 140 mg démontrée par rapport au placebo dans la migraine épisodique avec une quantité d'effet modeste sur la variation du nombre de jours de migraine par mois (-1,04 à -1,85 jours selon la dose chez des patients présentant 8 jours de migraine par mois à l'inclusion),
- de la supériorité de l'erenumab 70 et 140 mg démontrée par rapport au placebo dans la migraine chronique avec une quantité d'effet modeste sur la variation du nombre de jours de migraine par mois (-2,45 à -2,46 jours selon la dose chez des patients présentant 18 jours de migraine par mois à l'inclusion),
- de la supériorité de l'erenumab 140 mg démontrée par rapport au placebo dans la migraine épisodique, chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques (30,3 % de répondeurs versus 13,7 % (OR = 2,73, IC_{95%} [1,43 ; 5,19]) avec une supériorité également observée dans le sous-groupe stratifié de patients ayant 8 à 14 jours de migraine par mois : 31 % versus 15,1 % (OR = 2,52, IC_{95%} [1,19 ; 5,33]),
- des données de tolérance disponibles à court terme avec notamment une incertitude sur la tolérance cardiaque observée dans les phases en ouvert des études (jusqu'à 1 an de recul pour 52 % des patients exposés) chez des patients initialement exempts de maladie cardiovasculaire sévère,

la Commission considère qu'AIMOVIG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (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).

010.3 Population cible

La population cible d'AIMOVIG 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.

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 française⁴³.

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.

Au total, la population cible d'AIMOVIG serait au maximum de l'ordre de 16 800 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

La Commission note la demande d'enregistrement à l'EMA d'un stylo dosé à 140 mg en septembre 2018, et souhaite la mise à disposition rapide de cette nouvelle présentation.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission sollicite le statut de médicament d'exception compte tenu notamment de l'avis favorable à la prise en charge dans un périmètre plus restreint que celui de l'AMM.

La Commission rappelle que la prescription d'AIMOVIG est réservée uniquement aux spécialistes en neurologie expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la migraine, conformément à son AMM.

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des données de tolérance à long terme de l'étude LIBERTY (à l'issue de la phase d'extension de 156 semaines) prévues courant 2022 ainsi que des données de suivi à long terme rapportées dans le cadre du plan de pharmacovigilance (données de l'étude non-interventionnelle issue des Registres nordiques prévues en août 2024 et données d'extension à 5 ans de l'étude de recherche de dose 20120178 prévues pour le dernier trimestre 2020).

⁴³ INSEE. Données démographiques au 1^{er} janvier 2018.