



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 SEPTEMBRE 2020

frémanezumab

AJOVY 225 mg, solution injectable en seringue préremplie

AJOVY 225 mg, solution injectable en stylo prérempli

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).

Avis défavorable au remboursement dans le reste de l'indication de l'AMM.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la migraine.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge de la migraine repose à la fois sur le traitement de la crise, et le cas échéant, sur la mise en place d'un traitement de fond prophylactique afin de réduire leur fréquence.

Les 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 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 privilégier. Le traitement doit être débuté en monothérapie, à faible dose, progressivement croissante. En cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêta-bloquants, le topiramate est une alternative disposant d'une efficacité démontrée. Trois autres molécules disposent également d'une AMM en traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxetorone, flunarizine) mais sont utilisées 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 nationales 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.

L'érenumab (AIMOVIG), premier anticorps monoclonal anti-CGRP évalué par la Commission en 2019, et le galcanézumab (EMGALITY) second anticorps monoclonal anti-CGRP évalué en 2020, constituent des alternatives 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.

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 du médicament

AJOVY (frémanézumab) est le 3^{ème} anticorps monoclonal anti-CGRP évalué par la Commission et constitue une option médicamenteuse chez les patients adultes 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 (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique). 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 sévère, AJOVY (frémanézumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Pour rappel, parmi les trois anticorps anti-CGRP, EMGALITY (galcanézumab) dispose à l'heure actuelle de données de qualité de vie plus robustes (critère secondaire hiérarchisé) dans la population concernée (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).

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	AJOVY (frémanezumab) est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.
SMR	<ul style="list-style-type: none"> - MODERE uniquement chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique). - INSUFFISANT pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du frémanezumab par rapport au placebo : <ul style="list-style-type: none"> • dans la migraine épisodique avec une quantité d'effet modérée sur le critère de jugement principal de variation du nombre de jours de migraine par mois (-1,3 à -1,5 jours chez des patients ayant 9 jours de migraine par mois à l'inclusion), • dans la migraine chronique avec une quantité d'effet modérée sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de variation du nombre de jours de migraine par mois (-1,7 à -1,8 jours chez des patients ayant 16 jours de migraine par mois à l'inclusion), • dans la migraine épisodique et chronique, chez les patients en échec à 2 à 4 classes de traitements prophylactiques avec une quantité d'effet modérée sur le critère de jugement principal de variation du nombre de jours de migraine par mois (-3,1 à -3,5 jours chez des patients ayant 14 jours de migraine par mois à l'inclusion), - des données de tolérance disponibles à court terme (suivi maximal de 1 an) avec des incertitudes sur la tolérance à long terme notamment en termes de risques cardiovasculaires et d'immunogénicité, - des données de qualité de vie uniquement exploratoires chez les patients en échec de 2 à 4 classes de traitement prophylactiques dans cette maladie ayant un impact fort sur celle-ci, <p>la Commission considère qu'AJOVY (frémanezumab) 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 une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).</p>
ISP	AJOVY (frémanezumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - notamment des données d'efficacité issues de l'étude FOCUS chez les patients en échec de 2 à 4 classes de traitements prophylactiques, et du besoin dans cette situation, - du fait que les patients ayant au moins 8 jours de migraine par mois ont représenté la majorité des patients inclus dans les études d'efficacité, - de l'incertitude sur la tolérance cardiovasculaire apparue chez des patients issus des différentes études alors que les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère étaient exclus par les protocoles, <p>la Commission considère qu'AJOVY (frémanezumab) constitue une option médicamenteuse chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois après échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).</p> <p>Pour rappel, parmi les trois anticorps anti-CGRP, EMGALITY (galcanézumab) dispose à l'heure actuelle de données de qualité de vie plus robustes (critère secondaire hiérarchisé) dans la population concernée (patients atteints de</p>

migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire).

La Commission souligne que, conformément au RCP, le bénéfice du traitement doit être évalué dans les 3 mois qui suivent l'instauration du traitement avec une décision de poursuite de traitement prise au cas par cas et une évaluation régulière de la réponse clinique recommandée par la suite.

De plus, la Commission rappelle que les données d'efficacité et de tolérance d'AJOVY (frémanezumab) sont limitées à un an. Aucune recommandation d'utilisation au-delà de ce délai ne peut être émise. Selon avis d'expert, la poursuite du traitement au-delà d'un an doit faire l'objet d'une réévaluation neurologique.

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 sévère), faute de donnée comparative versus les autres traitements de fond, AJOVY (frémanezumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Recommandations de la Commission

► 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 s'interroge sur les conditions restreintes de prescription d'AJOVY (frémanezumab) aux spécialistes en neurologie expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la migraine uniquement et sollicite un élargissement des conditions de prescription également aux spécialistes exerçant au sein des centres de prise en charge de la migraine et des céphalées et aux centres anti-douleur.

► Demandes relatives au conditionnement

La Commission souligne que le conditionnement d'AJOVY (frémanezumab) pour une administration trimestrielle de 675 mg n'est pas adapté et demande :

- la mise à disposition d'un dosage supplémentaire à 675 mg (stylo ou seringue préremplis) afin d'éviter l'administration de 3 injections sous-cutanées successives à 225 mg,
- en cas d'impossibilité, la mise à disposition d'un conditionnement supplémentaire à 3 unités de 225 mg.

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des données de suivi à long terme rapportées dans le cadre du plan de pharmacovigilance et de l'étude de cohorte prospective PEARL évaluant l'utilisation, l'efficacité et la tolérance au long cours du frémanezumab dans la pratique clinique de routine.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité AJOVY 225 mg, solution injectable en stylo prérempli et en seringue préremplie à base de frémanezumab, 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.

AJOVY (frémanezumab) dispose depuis le 28 mars 2019 d'une indication AMM (procédure centralisée) en prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

Le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre plus restreint que celui de l'AMM à savoir : « Prophylaxie de la migraine chez les adultes en échec à au moins trois classes de traitements prophylactiques et nécessitant au moins 10 jours de traitements spécifiques de la crise ou 15 jours de traitements non spécifiques par mois ». Conformément à l'article R.163-18 du Code de la sécurité sociale, s'agissant d'une demande de première inscription, la Commission doit néanmoins se prononcer dans chacune des indications de l'AMM.

AJOVY (frémanezumab) peut être administré par le patient lui-même après une formation appropriée. Deux schémas posologiques en injection sous-cutanée sont possibles : une injection (225 mg) une fois par mois (administration mensuelle), ou trois injections successives¹ (675 mg) tous les trois mois (administration trimestrielle).

AJOVY (frémanezumab) est un anticorps monoclonal humanisé (immunoglobuline G isotype 2a), se liant de manière sélective au Peptide Relié au Gène de la Calcitonine (CGRP) et l'empêchant ainsi de se lier à son récepteur.

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 de type migraine chez les patients.

A noter que le premier anticorps monoclonal anti-CGRP a été évalué en février 2019, il s'agit d'AIMOVIG à base d'erenumab². En juin 2020, une autre spécialité EMGALITY (galcanézumab)³ de type anticorps anti-CGRP, a été évaluée par la Commission. Pour ces deux spécialités, la Commission a rendu un avis favorable au remboursement dans une indication restreinte par rapport au libellé de l'AMM, c'est-à-dire « Dans la prophylaxie de la migraine sévère chez les patients adultes avec au moins 8 jours de migraine par mois et en échec d'au moins deux traitements prophylactiques et ne présentant pas d'atteinte cardiovasculaire parmi les suivantes : IDM, AVC, angor instable, intervention coronarienne percutanée, pontage coronarien ».

Les trois anticorps diffèrent par leur cible physiopathologique : ligand CGRP pour le galcanézumab et le frémanezumab et récepteur du CGRP dans le cas de l'erenumab.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

¹ Chaque stylo prérempli et chaque seringue préremplie contient 225 mg de frémanezumab.

² Avis de la Commission du 27 février 2019. AIMOVIG. Site HAS. https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17223_AIMOVIG_PIC_INS_Avis3_CT17223.pdf [accédé le 04/05/2020]

³ Avis de la Commission du 24 juin 2020. EMGALITY. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191590/fr/emgality. [accédé le 30/06/2020]

03 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 qui présentent au moins 4 jours de migraine par mois au moment de l'instauration du traitement par le frémanezumab.

Deux options posologiques sont disponibles :

- 225 mg une fois par mois (administration mensuelle) ou
- 675 mg tous les trois mois (administration trimestrielle).

En cas de changement de schéma posologique, la première dose du nouveau schéma doit être administrée à la date d'administration prévue lors du schéma posologique précédent.

Lors de l'instauration du traitement par le frémanezumab, le traitement prophylactique concomitant contre la migraine peut être poursuivi si le prescripteur l'estime nécessaire (voir rubrique 5.1 du RCP).

Le bénéfice du traitement doit être évalué dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement. La décision de poursuivre le traitement doit être prise au cas par cas. Il est ensuite recommandé d'évaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement.

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une injection de frémanezumab à la date prévue, l'administration doit reprendre dès que possible à la dose et aux schémas indiqués. Il ne faut pas administrer de dose double pour compenser une dose oubliée.

Populations particulières

Personnes âgées

Les données disponibles sont limitées concernant l'utilisation du frémanezumab chez les patients âgés de ≥ 65 ans. D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est requise (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale ou 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'AJOVY chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

AJOVY doit être administré uniquement par injection sous-cutanée. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. AJOVY peut être injecté dans les zones de l'abdomen, de la cuisse ou de la partie supérieure du bras, qui ne sont pas sensibles, ne présentent pas d'ecchymose, de rougeur ou d'induration. En cas d'injections multiples, les sites d'injection doivent être alternés. Les patients peuvent faire les injections eux-mêmes s'ils ont été formés à la technique d'auto-injection sous-cutanée par un professionnel de santé. Pour des instructions plus détaillées sur l'administration, voir rubrique 6.6. du RCP. »

04 BESOIN MEDICAL

La prévalence de la migraine estimée à environ 12 % des adultes de la population française⁴ avec une prédominance féminine de trois femmes pour un homme (entre 15 et 18 % des femmes affectées contre seulement 6 % d'hommes)^{4,5}. 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 ans⁴. La migraine peut également toucher les enfants avec une prévalence estimée entre 3 et 10 % (indication non concernée par la spécialité AJOVY).

Le diagnostic de la migraine est établi selon la classification de l'International Headache Society (IHS)⁶ actualisée en 2018 permettant de distinguer les sous-types de migraine suivants : migraine sans aura (environ 80 % des crises⁷) et migraine avec aura (20 % des crises⁷), correspondant aux deux principaux sous-types existants et les autres sous-types plus rares.

Le diagnostic de migraine repose sur la triade symptomatique suivante⁵ :

- 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 suivantes⁶ :

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

et associées à au moins une des manifestations cliniques suivantes :

- 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 heure⁶.

La migraine chronique se définit par la survenue d'une céphalée durant plus de 15 jours par mois depuis plus de 3 mois avec au moins 8 jours de migraines^{6,8}. En France, une étude en population générale adulte a estimé la prévalence de la migraine chronique à 1,7%⁸. 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^{9,10}.

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)¹¹ en 2016.

⁴ <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine> [consulté le 16/11/2018]

⁵ 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. doi: 10.1186/1129-2377-15-2.

⁶ Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition Cephalgia 2018 38 : 1–211

⁷ Société Française d'Etudes des migraines et céphalées (SFEMC) : <https://www.sfemc.fr/maux-de-tete/la-migraine/4-c-est-quoi-la-migraine.html> [consulté le 16/07/2020]

⁸ 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

⁹ <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/migraine/symptomes-facteurs-declenchants-evolution> [consulté le 16/11/2018]

¹⁰ 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

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

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.

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.

L'erenumab (AIMOVIG), premier anticorps anti-CGRP évalué par la Commission en 2019, constitue une alternative 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)^{Erreur ! Signet non défini.}

Le galcanézumab (EMGALITY), un autre anticorps monoclonal anti-CGRP, constitue également depuis l'avis de la Commission du juin 2020³ une alternative chez ces mêmes patients.

Une méta-analyse récente (Jackson et al. 2015¹²) 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 patients 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 actuellement disponibles, il persiste un besoin de disposer d'alternatives en prophylaxie de la migraine ayant une meilleure efficacité et dont les effets indésirables sont moindres. Le besoin médical est considéré comme partiellement couvert.

¹² Jackson J.L., Cogbill E., Santana-Davila R. et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. 2015; 10 (7): e0130733

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'AJOVY (frémanezumab) sont les autres traitements indiqués dans le traitement de fond de la migraine chez l'adulte. AJOVY est indiqué en prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

05.1 Comparateurs médicamenteux

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis (Motif)	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** (avis défavorable à la radiation)

						rendu le 18/09/2019)
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
AIMOVIG (erenumab) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	AIMOVIG est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.	27/02/2019 (INS)	- <u>Modéré</u> 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), - <u>Insuffisant</u> pour une prise en charge par la solidarité nationale chez les autres patients du périmètre de l'indication de l'AMM.	[...] ASMR V chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien	Oui (coll uniquement)
EMGALITY (galcanézumab) <i>Lilly</i>	Oui	EMGALITY est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.	24/06/2020 (INS)	- <u>Important</u> 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, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave), - <u>Insuffisant</u> pour une prise en charge par la solidarité	[...] ASMR V chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral,	Non

				nationale dans les autres situations de l'AMM.	thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave).	
--	--	--	--	--	--	--

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

** A noter que la Commission a rendu un avis défavorable le 18 septembre 2019 à la radiation de NOCERTONE (oxétorone) de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour commercialisation en non remboursable.

D'autres molécules ne disposant pas d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine sont également citées dans les recommandations nationales⁵ avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (grade B ou C, à l'exception du valproate et divalproate de sodium ayant un grade A) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium, gabapentine), antidépresseurs (amitriptyline, venlafaxine), bêta-bloquants (aténolol, nadolol, nebivolol, timolol), candesartan, naproxene sodique.

05.2 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 qu'utilisées hors AMM dans le traitement de fond de la migraine, sont tous cliniquement pertinents. Compte tenu d'un développement concomitant, on ne dispose pas de donnée comparative entre les trois anticorps anti-CGRP AIMOVIG (erenumab), EMGALITY (galcanézumab) et AJOVY (frémanezumab).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Restreinte : chez les patients ayant des migraines chroniques (≥ 15 jours de céphalées par mois dont ≥ 8 jours de migraines par mois) et en échec à au moins 3 traitements préventifs
Allemagne	Oui	Restreinte : patients ne répondant pas, ne tolérant pas ou ayant une contre-indication aux produits des classes pré-mentionnées (métoprolol/propranolol, flunarizine, topiramate, amitriptyline et Clostridium botulinum toxin type A pour la migraine chronique).
Pays-Bas	En cours	-
Belgique		
Espagne		
Italie		

AJOVY (frémanezumab) a de plus obtenu une AMM aux Etats-Unis le 14 septembre 2018 dans l'indication suivante : « Traitement préventif de la migraine chez l'adulte » sans distinction du seuil de jours de migraine mensuels correspondant à une AMM plus large que l'AMM européenne (qui concerne uniquement les patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois).

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni les résultats des 4 études cliniques suivantes :

- 2 études de phase III ayant évalué l'efficacité du frémanezumab par rapport au placebo dans la migraine épisodique ou chronique :
 - o l'étude HALO EM¹³ ayant inclus 875 patients adultes atteints de migraine épisodique,
 - o l'étude HALO CM¹⁴ ayant inclus 1130 patients adultes atteints de migraine chronique,
- 1 étude de phase IIIb (étude FOCUS)¹⁵ ayant évalué l'efficacité de frémanezumab par rapport au placebo dans la migraine chronique et épisodique chez 838 patients adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois et en échec à au moins deux classes de traitements prophylactiques antérieurs.

La demande d'inscription, plus restreinte que l'AMM, repose sur une analyse post hoc d'un sous-groupe de l'étude FOCUS.

- 1 étude de suivi de tolérance (étude HALO, 30051) conduite pendant 1 an chez 1890 patients répartis comme suit : 1578 patients ayant terminé les études HALO CM et HALO EM et 312 nouveaux patients.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'études de phase I (8 études) et de phase IIb (2 études) visant à étudier différents schémas posologiques et de recherche de dose ; compte-tenu de leurs objectifs, celles-ci ne seront pas détaillées.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etudes versus placebo réalisées soit dans la migraine épisodique soit dans la migraine chronique chez les patients n'ayant pas plus d'un échec de traitement antérieur prophylactique : études HALO (AMM)

Les études de phase III HALO EM (30050) et HALO CM (30049) sont deux études de supériorité, multicentriques, randomisées, en double-aveugle dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance du frémanezumab par rapport au placebo chez des patients présentant une migraine épisodique¹⁶ (HALO EM) ou une migraine chronique¹⁷ (HALO CM). Ces deux études ont été versées pour la demande d'octroi de l'AMM.

La migraine épisodique était définie par 6 à 14 jours de céphalée par mois et au moins 4 jours de migraine tandis que la migraine chronique était définie par au moins 15 jours de céphalées par mois et au moins 8 jours de migraine.

7.1.1.1 Méthodes des études HALO-EM et HALO-CM

Références	Etude HALO EM ¹³	Etude HALO CM ¹⁴
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02629861	N° d'enregistrement : NCT02621931
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du frémanezumab (administré à une dose mensuelle et trimestrielle) par rapport au placebo dans le traitement prophylactique de la migraine	Démontrer la supériorité du frémanezumab (administré à une dose mensuelle et trimestrielle) par rapport au placebo dans le traitement prophylactique de la migraine

¹³ Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al. Effect of Frémanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 May 15;319(19):1999-2008.

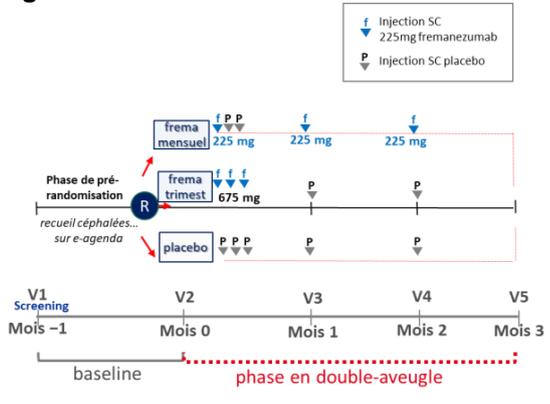
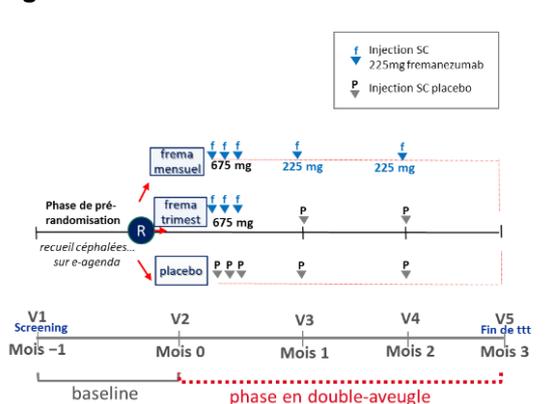
¹⁴ Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Frémanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. N Engl J Med. 2017 Nov 30;377(22):2113-2122

¹⁵ 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.

¹⁶ La migraine épisodique est définie par à un nombre de jours de céphalée par mois compris entre 6 et 14 jours inclus dont au moins 4 jours de migraine.

¹⁷ La migraine chronique est définie par un nombre \geq 15 jours de céphalées par mois dont au moins 8 jours de migraine

	épisodique chez l'adulte en termes d'efficacité et de tolérance.	chronique chez l'adulte en termes d'efficacité et de tolérance.
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité, multicentrique contrôlée randomisée en double-aveugle en groupe parallèles, comparative versus placebo. La stratification a été réalisée selon : le sexe, le pays et l'utilisation de traitement préventif à l'inclusion (oui ou non).	
Date et durée de l'étude	Début de l'étude (1 ^{er} patient inclus) : 23 mars 2016 Fin de l'étude (dernier patient ayant terminé l'étude) : 10 avril 2017 Durée de l'étude : 12 semaines 123 sites dans 9 pays (4 Canada, 3 Espagne, 82 Etats-Unis, 3 Finlande, 3 Israël, 12 Japon, 4 Pologne, 6 République Tchèque, 6 Russie)	Début de l'étude (1 ^{er} patient inclus) : 22 mars 2016 Fin de l'étude (dernier patient ayant terminé l'étude) : 11 avril 2017 Durée de l'étude : 12 semaines 132 sites dans 9 pays (4 Canada, 4 Espagne, 88 Etats-Unis, 3 Finlande, 4 Israël, 12 Japon, 5 Pologne, 6 République Tchèque, 6 Russie)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Âge de 18 à 70 ans inclus, - Patients avec un diagnostic de migraine établi à un âge ≤ 50 ans, - Patients ayant des antécédents de migraine (d'après les critères ICHD-3 [IHS 2013]) ou une évaluation clinique suggérant un diagnostic de migraine (pas mieux expliqué par un autre diagnostic ICHD-3) sur ≥ 12 mois avant la sélection, <ul style="list-style-type: none"> - Patients remplissant les critères suivants durant la phase d'inclusion de 28 jours : <ul style="list-style-type: none"> - <u>Céphalée</u> présente : <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 6 jours/mois et ≤ 14 jours/mois pour l'étude HALO EM dans la migraine épisodique (ME) - ≥ 15 jours/mois pour l'étude HALO CM dans la migraine chronique (MC) - <u>Au moins un des critères suivants rempli sur ≥ 4 jours/mois (pour l'étude HALO EM) ou sur ≥ 8 jours/mois (pour l'étude HALO CM) :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Critères diagnostiques C et D de l'ICHD-3 pour la migraine sans aura • Critères diagnostiques B et C de l'ICHD-3 pour la migraine avec aura • Migraine probable (un sous-type de migraine où seul un critère est manquant) • Le patient a eu recours à un triptan ou à un dérivé de l'ergot de seigle pour traiter une céphalée établie <ul style="list-style-type: none"> - Patients ne prenant pas ou plus de traitement préventif (i.e. au moins 5 demi-vies passées depuis la dernière utilisation) ou ne prenant pas plus d'un traitement préventif pour la migraine ou toute autre raison médicale (par exemple : propranolol utilisé pour l'hypertension) si la posologie et le régime sont stables depuis au moins 2 mois avant l'étude - Patients en bon état de santé 	
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients ayant reçu de la toxine botulinique A, par injections au niveau de la tête, la face ou le cou, au cours des 4 mois précédant l'étude. - Patients ayant recours à des traitements contenant des opioïdes (incluant la codéïne) ou des barbituriques durant plus de 4 jours au cours de la phase de pré-randomisation, pour traiter la migraine ou toute autre raison médicale. - Patients avec un antécédent d'échec (manque d'efficacité) à ≥ 2 classes thérapeutiques suivantes, pour le traitement de la ME ou MC, défini comme une utilisation pendant au moins 3 mois à des doses thérapeutiques acceptée dans la migraine : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe A (antiépileptiques) : divalproex sodique et valproate de sodium - Groupe B (autres anti-migraineux) : flunarizine et pizotifène - Groupe C (antidépresseurs) : amitriptyline, nortriptyline, venlafaxine et duloxétine - Groupe D (bêta-bloquants) : aténolol, nadolol, métoprolol, propranolol et timolol - Patients ayant eu recours à une intervention chirurgicale/pose d'un dispositif médical (par exemple, bloc nerveux et stimulation magnétique transcrânienne) pour traiter la migraine, au cours des 2 mois précédant l'étude. - Antécédent : <ul style="list-style-type: none"> - de maladie cardiovasculaire ou d'ischémie vasculaire cliniquement significative [myocardique, neurologique (par exemple, ischémie cérébrale), ischémie périphérique des extrémités, ou d'autres événements ischémiques] ou 	

	<ul style="list-style-type: none"> - d'événement thromboembolique (thrombose veineuse ou artérielle, ou événement emboliques), tel qu'un accident cérébrovasculaire (incluant l'attaque ischémique transitoire), une thrombose veineuse profonde, ou une embolie pulmonaire. - Toute exposition antérieure à un anticorps monoclonal ciblant la voie du CGRP. - Atteinte hépatique biologique. - Taux sérique de créatinine > 1,5 fois la limite supérieure, protéinurie cliniquement significative, ou preuve de maladie rénale. 	<ul style="list-style-type: none"> - Patients souffrant de céphalées incessantes, définis comme des patients présentant des céphalées présentes > 80% du temps d'éveil, et avec moins de 4 jours sans céphalée par mois¹⁸.
Schéma de l'étude	<p>L'étude a comporté deux phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une phase d'inclusion de 28 jours utilisée comme données de référence pour les critères d'efficacité, - une randomisation en 3 groupes (1 :1 :1) suivie d'une phase de traitement en double-aveugle de 12 semaines 	
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés en 3 groupes (ratio 1 :1 :1) pour recevoir par voie sous-cutanée une fois par mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe Frémanezumab mensuel</u> : une injection de 225 mg de frémanezumab, pendant 3 mois ; - <u>Groupe Frémanezumab trimestriel</u> : une première injection de 675 mg de frémanezumab le 1^{er} mois, suivie d'une injection de placebo pendant 2 mois ; - <u>Groupe Placebo</u> : une injection de placebo pendant 3 mois. <p>Figure 1. Schéma de l'étude HALO EM</p>  <p>Traitements concomitants : Les patients ont été autorisés à utiliser des traitements de crise de la migraine au cours de l'étude, si nécessaire. De même, jusqu'à 30% des patients ont été autorisés à rester pendant l'étude sous une dose stable d'un autre traitement prophylactique de la migraine si la dose était stable depuis au moins 2 mois consécutifs avant l'entrée dans l'étude.</p>	<p>Les patients étaient randomisés selon un ratio (1 :1 :1) pour recevoir par voie sous-cutanée une fois par mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe Frémanezumab mensuel</u> : une injection de 675 mg¹⁹ de frémanezumab le 1^{er} mois, suivie d'une injection de 225 mg de frémanezumab pendant 2 mois Ce schéma ne correspond pas à l'AMM validée d'AJOVY (frémanezumab) ; - <u>Groupe Frémanezumab trimestriel</u> : une injection de 675 mg de frémanezumab le 1^{er} mois, suivie d'une injection de placebo pendant 2 mois ; - <u>Groupe Placebo</u> : une injection de placebo pendant 3 mois. <p>Figure 1. Schéma de l'étude HALO CM</p> 
Critère de jugement principal	Variation moyenne du nombre de jours mensuels avec migraine (JMM) entre l'inclusion et la période de 12 semaines.	Variation moyenne du nombre de jours mensuels avec céphalée (JMC), d'intensité

¹⁸ Les patients atteints de céphalées quotidiennes étaient inclus si ces dernières étaient présentes ≤ 80% du temps d'éveil.

¹⁹ A noter que la dose de charge de ce schéma posologique à 675 mg a été évalué chez les patients atteints de migraine chronique dans l'étude pivot HALO CM. Des analyses complémentaires demandées par la FDA ont conclu à une efficacité similaire entre les deux schémas posologiques (avec dose de charge à 225 mg ou 675 mg) et la dose de charge à 675 mg a été retirée de l'AMM américaine et européenne (cf. EPAR).

	L'analyse principale a été réalisée dans la population ITTm.	au moins modérée, entre l'inclusion et la période de 12 semaines. L'analyse principale a été réalisée dans la population ITTm.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires (hiérarchisés) :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients présentant au moins 50% de réduction du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines; - variation moyenne du nombre de jours mensuels où le patient a eu recours à des traitements de crise, entre l'inclusion et la période de 12 semaines; - variation moyenne du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de <u>4 semaines</u> après administration de la 1^{ère} dose ; - variation moyenne du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines chez les patients ne recevant aucun traitement prophylactique concomitant ; - différence moyenne du score de productivité évalué par le questionnaire MIDAS²⁰, entre l'inclusion et la période de <u>4 semaines</u> après la dernière administration. 	<u>Critères de jugement secondaires (hiérarchisés) :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Variation moyenne du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines ; - pourcentage de patients présentant au moins 50% de réduction du nombre de JMC d'intensité au moins modérée entre l'inclusion et la période de 12 semaines ; - variation moyenne du nombre de jours mensuels où le patient a eu recours à des traitements de crise, entre l'inclusion et la période de 12 semaines; - variation moyenne du nombre de JMC, d'intensité au moins modérée, pendant la période de <u>4 semaines</u> après administration de la 1^{ère} dose ; - variation moyenne du nombre de JMC d'intensité au moins modérée, entre l'inclusion et la période de 12 semaines chez les patients ne recevant aucun traitement prophylactique concomitant ; - variation moyenne du score d'impact de la migraine HIT-6²¹, entre l'inclusion et la période de <u>4 semaines</u> après la dernière administration.
Taille de l'échantillon	Le nombre estimé de patients nécessaires à inclure a été de 768 patients : En prenant en compte une puissance de 90% et un risque α bilatéral de 5% pour démontrer une différence mensuelle de 1,6 JMM (ET de 5,2 jours) entre l'inclusion et la période de 12 semaines et en considérant un pourcentage de sortie de patients de l'étude de 12%.	Le nombre estimé de patients nécessaires à inclure a été de 1020 patients : En prenant en compte une puissance de 90% et un risque α bilatéral de 5% pour démontrer une différence mensuelle de 1,7 JMC d'intensité au moins modérée (ET de 6,29 jours) entre l'inclusion et la période de 12 semaines et en considérant un pourcentage de sortie de l'étude de 15%.
Définition des populations d'analyse	La population en ITT modifiée (ITTm) a été utilisée pour l'ensemble des analyses d'efficacité. Population en Intention de Traiter (ITT) : tous les patients randomisés. Population ITTm : tous les patients de la population en ITT ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude, et ayant au moins une évaluation du critère d'évaluation principal 10 jours post-inclusion. Population d'analyse de la tolérance : ensemble de tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude.	
Méthodes d'analyses statistiques	<u>Analyse du critère principal d'efficacité et des critères secondaires</u> L'hypothèse principale a été testée par une analyse de covariance (ANCOVA) (analyse principale). Le modèle a tenu compte du traitement, du sexe, de la région, et du traitement à l'inclusion par médicaments prophylactiques de la migraine (oui ou non) en tant qu'effets fixes, et du nombre de jours avec migraine à l'inclusion ainsi que de l'âge de la maladie en tant que covariables.	

²⁰ Le questionnaire MIDAS (Migraine Disability Assessment) est une échelle d'évaluation (auto-évaluation ou hétéro-évaluation) composée de 5 questions sur la perte de productivité induite par la migraine dans les trois domaines de la vie (professionnelle/scolaire, domestique et sociale) et de 2 questions supplémentaires sur la fréquence et la sévérité des céphalées. La somme des scores des 5 questions correspond au score global MIDAS.

²¹ Le questionnaire patient HIT-6 (6-items Headache Impact Test) est une échelle mesurant l'impact fonctionnel lié à la migraine. Il est composé de 6 items : un item évaluant la sévérité de la douleur pendant les crises, 2 autres évaluant le caractère handicapant des crises, enfin les 3 derniers items évaluant de façon globale l'impact de la maladie migraineuse sur des aspects aussi divers que la fatigue, le ressenti émotionnel et la capacité de travail. Le score obtenu est gradué de 36 (impact nul) à 78 (impact maximal).

Le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié sur l'utilisation ou non à l'inclusion de traitements prophylactiques de la migraine a été utilisé pour analyser les pourcentages de patients atteignant au moins 50% de réduction du nombre de JMM (critères secondaires). L'ensemble des autres critères de jugement secondaires ont été analysés de façon identique au critère de jugement principal.

Les différences entre les groupes de traitement frémanezumab vs placebo, ajustées par la méthode des moindres carrés (LS) et les IC à 95% correspondants ont été calculés et analysés.

Analyse séquentielle hiérarchique

Une procédure de tests statistiques hiérarchiques a été mise en œuvre pour contrôler l'inflation du risque alpha au seuil bilatéral $\alpha=0,05$ pour les critères de jugement d'efficacité principal et secondaires.

Au total douze hypothèses dans l'étude HALO EM et treize hypothèses dans l'étude HALO CM ont ainsi été testées successivement sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires (selon les deux modes d'administration mensuel ou trimestriel), en suivant une séquence hiérarchique prédéfinie.

Séquence d'analyse hiérarchique pour l'étude HALO EM (le critère de jugement principal défini pour l'étude apparaît en gras) :

- 1. Variation moyenne du JMM avec migraine, entre l'inclusion et la période de 12 semaines dans le groupe traitement frémanezumab mensuel²² versus placebo ;**
2. Pourcentage de patients présentant au moins 50% de réduction du nombre de jours mensuels avec migraine, entre l'inclusion et la période de 12 semaines dans le groupe traitement frémanezumab mensuel versus placebo ;
- 3. Variation moyenne du JMM avec migraine, entre l'inclusion et la période de 12 semaines dans le groupe traitement frémanezumab trimestriel par rapport au placebo ;**
4. Variation moyenne du JMM entre l'inclusion et à 4 semaines dans le groupe traitement frémanezumab trimestriel par rapport au placebo ;
5. Pourcentage de patients présentant au moins 50% de réduction du nombre de jours mensuels avec migraine, entre l'inclusion et à 12 semaines dans le groupe traitement frémanezumab trimestriel par rapport au placebo ;
6. Variation moyenne du nombre de jours mensuels où le patient a eu recours à des traitements de crise, entre l'inclusion et la période de 12 semaines dans le groupe traitement frémanezumab mensuel par rapport au placebo ;
7. Variation moyenne du nombre de jours mensuels où le patient a eu recours à des traitements de crise, entre l'inclusion et la période de 12 semaines dans le groupe traitement frémanezumab trimestriel par rapport au placebo ;
- 8. Variation moyenne du JMM, entre l'inclusion et la période de 4 semaines dans le groupe**

Séquence d'analyse hiérarchique pour l'étude HALO CM (le critère de jugement principal défini pour l'étude apparaît en gras) :

- 1. Variation moyenne du JMC, d'intensité au moins modérée, entre l'inclusion et la période de 12 semaines après administration de la 1ère dose dans le groupe traitement frémanezumab mensuel versus placebo**
2. Variation moyenne du JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines dans le groupe traitement frémanezumab mensuel²³ versus placebo ;
3. Variation moyenne JMC, d'intensité au moins modérée, entre l'inclusion et la période de 4 semaines dans le groupe traitement frémanezumab mensuel et dans le groupe traitement trimestriel versus placebo ;
4. Pourcentage de patients présentant au moins 50% de réduction du nombre de jours mensuels avec céphalée d'intensité au moins modérée entre l'inclusion et la période de 12 semaines dans le groupe traitement frémanezumab mensuel versus placebo ;
- 5. Variation moyenne du JMC, d'intensité au moins modérée, entre l'inclusion et la période de 12 semaines dans le groupe traitement frémanezumab trimestriel versus placebo ;**
6. Variation moyenne du nombre de jours mensuels où le patient a eu recours à des traitements de crise, entre l'inclusion et la période de 12 semaines dans le groupe traitement frémanezumab mensuel versus placebo ;
7. Pourcentage de patients présentant au moins 50% de réduction du nombre de jours mensuels avec céphalée d'intensité au moins modérée entre l'inclusion et la période de 12 semaines dans le groupe traitement frémanezumab trimestriel versus placebo ;
8. Variation moyenne du nombre de jours mensuels où le patient a eu recours à des

²² Administration mensuelle d'une dose de frémanezumab de 225/225/225 mg

²³ Administration mensuelle d'une dose de frémanezumab de 675/225/225 mg

	<p>traitement frémanezumab mensuel par rapport au placebo ;</p> <p>9. Différence moyenne du score de productivité évalué par le questionnaire MIDAS, entre l'inclusion et la période de 4 semaines <u>après la dernière administration</u> dans le groupe traitement frémanezumab mensuel par rapport au placebo ;</p> <p>10. Différence moyenne du score de productivité évalué par le questionnaire MIDAS, entre l'inclusion et la période de 4 semaines <u>après la dernière administration</u> dans le groupe traitement frémanezumab trimestriel par rapport au placebo ;</p> <p>11. Variation moyenne du JMM, entre l'inclusion et la période de 12 semaines chez les patients ne recevant aucun traitement prophylactique concomitant dans le groupe traitement frémanezumab mensuel par rapport au placebo ;</p> <p>12. Variation moyenne du JMM, entre l'inclusion et la période de 12 semaines chez les patients ne recevant aucun traitement prophylactique concomitant dans le groupe traitement frémanezumab trimestriel par rapport au placebo</p>	<p>traitements de crise, entre l'inclusion et la période de 12 semaines dans le groupe traitement frémanezumab trimestriel versus placebo,</p> <p>9. Variation moyenne du JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines dans le groupe traitement frémanezumab trimestriel versus placebo ;</p> <p>10. Variation moyenne du nombre de jours mensuels avec céphalée d'intensité au moins modérée, entre l'inclusion et la période de 12 semaines chez les patients ne recevant aucun traitement prophylactique concomitant dans le groupe traitement frémanezumab mensuel versus placebo ;</p> <p>11. Variation moyenne du nombre de jours mensuels avec céphalée d'intensité au moins modérée, entre l'inclusion et la période de 12 semaines chez les patients ne recevant aucun traitement prophylactique concomitant dans le groupe traitement frémanezumab trimestriel versus placebo ;</p> <p>12. Variation moyenne du score d'impact de la migraine HIT-6, entre l'inclusion et la période de 4 semaines après la dernière administration dans le groupe traitement mensuel) versus placebo ;</p> <p>13. Variation moyenne du score d'impact de la migraine HIT-6, entre l'inclusion et la période de 4 semaines après la dernière administration dans le groupe traitement frémanezumab trimestriel par rapport au placebo ;</p>
<p><u>Analyses en sous-groupes</u> : des analyses en sous-groupes ont été prévues au protocole sans méthode de gestion de l'inflation du risque α rendant ainsi les résultats exploratoires.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitements prophylactiques de la migraine concomitants à l'inclusion (oui/non) - Traitement antérieur de la migraine par topiramate ; - Traitement antérieur de la migraine par toxine botulique A ; - Groupes d'âge : 18 à 45 ans et >45 ans ; - Ethnies : caucasien, non-caucasien - Sexe 		

7.1.1.2 Résultats : Etude HALO EM (migraine épisodique)

► Effectifs

Au total, 875 patients ont été randomisés, dont 865 ont reçu au moins une dose de traitement et ont été évalués (correspondant à la population ITTm) : 287 patients dans le groupe frémanezumab mensuel, 288 dans le groupe frémanezumab trimestriel et 290 dans le groupe placebo.

Le pourcentage d'arrêt de traitement a été comparable dans les trois groupes respectivement 10%, 9% et 10%. Les principales causes d'arrêt du traitement ont été comparables dans les trois groupes : l'abandon par le patient (2% à 4% selon le groupe de traitement), la perte de vue (1% à 4%) et les événements indésirables (1% à 2%).

► Caractéristiques des patients et de la maladie

Les caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion étaient comparables entre les différents groupes de l'étude. L'âge moyen des patients a été de 41,8 ans (18-70 ans), la majorité des patients (85 %) étaient des femmes et 80 % étaient de type caucasien.

L'ancienneté médiane de la migraine (avec ou sans aura) a été de 19 ans (0-65) dans le groupe frémanezumab (toute posologie) et 17,5 (1-51) ans dans le groupe placebo.

A l'inclusion, le nombre moyen de jours avec céphalée était de 11 jours par mois (dont 7 jours d'intensité au moins modérée) et le nombre moyen de JMM était de 9 dans les trois groupes. Concernant les traitements de la crise, le nombre moyen de jours sous traitement de la crise était de 7,8 ($\pm 3,57$) jours par mois et le nombre moyen de jours sous traitement spécifique de la crise était de 6,6 jours ($\pm 3,07$) par mois dans les trois groupes.

Concernant les traitements prophylactiques antérieurs, 19 % des patients avaient reçu du topiramate et 5% de la toxine botulique A. Un sous-groupe de patients (21% des patients) a été autorisé à poursuivre un traitement préventif concomitant au cours de l'étude, il s'agissait le plus fréquemment de topiramate, de bêta-bloquants, d'amitriptyline.

Le score de productivité MIDAS à l'inclusion était en moyenne de 37,3 ($\pm 27,59$) dans le groupe placebo et respectivement 41,7 ($\pm 32,96$) et 38,0 ($\pm 33,19$) dans le groupe de traitement frémanezumab trimestriel et mensuel, à l'inclusion.

A noter que les patients en échec de 2 classes thérapeutiques ou plus d'un traitement prophylactique antérieur ont été exclus, ainsi que ceux avec des antécédents de maladie cardiovasculaire ou d'ischémie vasculaire ou périphérique, ou d'événement thromboembolique.

► Critère de jugement principal (analyse sur la population ITTm)

Les deux schémas d'administration mensuel et trimestriel du frémanezumab ont démontré une supériorité par rapport au placebo sur la variation du nombre de jours moyen de migraine par mois (JMM) entre l'inclusion et la période de traitement de 12 semaines dans la population ITTm :

- Frémanezumab mensuel (225 mg tous les mois) versus placebo : variation moyenne de -3,7 *versus* -2,2 jours (**différence moyenne de -1,5 (0,28) jours ; IC_{95%} [-2,01 ; -0,93] (p < 0,0001).**
- Frémanezumab trimestriel (675 mg une fois tous les trois mois) versus placebo : variation moyenne de -3,4 *versus* -2,2 jours (**différence moyenne de -1,3 (0,27) jours ; IC_{95%} [-1,79 ; -0,72] (p < 0,0001).**

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Compte-tenu de la significativité sur l'analyse principale, l'analyse hiérarchisée a été poursuivie sur les critères de jugement secondaire d'efficacité.

La supériorité du frémanezumab (administration mensuelle ou trimestrielle) par rapport au placebo a été démontrée sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés dans la population ITTm (cf. tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (Population ITTm)

	Placebo (N=290)	Frémanezumab trimestriel (N=288)	Frémanezumab mensuel (N=287)
Pourcentage de patients présentant au moins 50% de réduction du nombre de jours mensuels avec migraine, (période de 12 semaines)			
Oui	81 (27,9%)	128 (44,4%)	137 (47,7%)
Non	209 (72,1%)	160 (55,6%)	150 (52,3%)
p	-	<0,0001	<0,0001
Variation du nombre de jours mensuels où le patient a eu recours à des traitements de crise (période de 12 semaines)			
Réduction moyenne : LS* (écart-type)	-1,6 (0,21)	-2,9 (0,22)	-3,0 (0,22)
IC 95%	[-2,04, -1,20]	[-3,34, -2,48]	[-3,41, -2,56]
Différence vs placebo, LS* (écart-type)	-	-1,3 (0,24)	-1,4 (0,24)
IC 95%	-	[-1,76, -0,82]	[-1,84, -0,89]
p	-	<0,0001	<0,0001
Variation du nombre de jours mensuels avec migraine (JMM) (période de 4 semaines suivant la 1^{ère} dose)			
LS* (écart-type)	-1,7 (0,28)	-3,3 (0,29)	-3,5 (0,29)
IC 95%	[-2,24 ; -1,13]	[-3,85 ; -2,71]	[-4,05 ; -2,93]
Différence vs placebo, LS* (écart-type)	-	-1,6 (0,32)	-1,8 (0,32)
IC 95%	-	[-2,22 ; -0,97]	[-2,43 ; -1,18]
p	-	<0,0001	<0,0001
Variation moyenne du nombre de JMM chez les patients ne recevant aucun traitement prophylactique concomitant (période de 12 semaines)			
LS* (écart-type)	-2.4 (0.26)	-3.5 (0.27)	-3.7 (0.27)

IC 95%	[-2.91, -1.88]	[-4.06, -3.01]	[-4.23, -3.17]
Différence vs placebo, LS* (écart-type)		-1.1 (0.31)	-1.3 (0.31)
IC 95%		[-1.75, -0.54]	[-1.92, -0.70]
p		0,0002	<0,0001
Variation moyenne du score MIDAS total (période de 4 semaines suivant la 3ème dernière dose)			
LS* (écart-type)	-17,5 (1,57)	-23,0 (1,60)	-24,6 (1,59)
IC 95%	(-20,62, -14,47)	(-26,10, -19,82)	(-27,68, -21,45)
Différence vs placebo, LS* (écart-type)	-	-5.4 (1,78)	-7.0 (1,78)
IC 95%		(-8,90, -1,93)	(-10,51, -3,53)
		0.0023	<0.0001

* Ajustement par la méthode des moindres carrés (LS)

7.1.1.3 Résultats : Etude HALO CM (migraine chronique)

Pour rappel, la dose administrée dans le groupe frémanezumab mensuel avec dose de charge (une dose de charge de 675 mg le 1^{er} mois puis une dose de 225 mg pendant 2 mois) ne correspond pas à l'AMM actuelle validée d'AJOVY (frémanezumab). Néanmoins, les groupes frémanezumab mensuel et frémanezumab trimestriel ayant été liés par l'analyse hiérarchisés, les résultats des deux groupes sont présentés. Il a été considéré que pour l'administration mensuelle de frémanezumab, dans la migraine chronique, la dose de 675/225/225 mg (avec dose de charge) était comparable à la dose de 225/225/225 mg (sans dose de charge) en efficacité et tolérance et les autorités ont validé le retrait de la dose de charge (675/225/225 mg) dans l'AMM d'AJOVY²⁴.

► Effectifs

Au total, 1130 patients ont été randomisés dont 1121 ont reçu au moins une dose de traitement et ont été évalués (correspondant à la population ITTm) : 375 dans le groupe frémanezumab mensuel, 375 dans le groupe frémanezumab trimestriel et 371 dans le groupe placebo.

Le pourcentage d'arrêt de traitement a été comparable dans les trois groupes respectivement 9%, 7% et 9%. Les principales causes d'arrêt du traitement ont été comparables dans les trois groupes : l'abandon par le patient (3% dans les trois groupes de traitement), la perte de vue (2% à 3% selon le groupe de traitement) et les événements indésirables (1% à 2% selon le groupe de traitement).

► Caractéristiques des patients et de la maladie

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion ont été comparables dans les différents groupes de l'étude. L'âge moyen des patients a été de 41,3 ans (18 -71 ans), la majorité des patients (88 %) ont été des femmes et 79 % étaient de type caucasien.

A l'inclusion, le nombre moyen de jours avec céphalées était de 20 jours par mois (dont 13 jours d'intensité au moins modérée) et le nombre moyen de JMM était de 16 dans les trois groupes.

Concernant les traitements de la crise, le nombre moyen de jours sous traitement de la crise était de 13,1 (±6,96) jours par mois et le nombre moyen de jours sous traitement spécifique de la crise était de 11,0 jours (±6,15) par mois dans les trois groupes.

Concernant les traitements prophylactiques antérieurs, 30 % des patients avaient reçu du topiramate et 5% de la toxine botulique A. Un sous-groupe de patients (21% des patients) a été autorisé à poursuivre un traitement préventif concomitant au cours de l'étude, il s'agissait le plus fréquemment de topiramate, d'amitriptyline, de bêta-bloquants.

Le score HIT-6 à l'inclusion était en moyenne de 64,1 (±4,8) dans le groupe placebo et respectivement 64,3 (±4,74) et 64,6 (±4,42) dans le groupe de traitement frémanezumab trimestriel et mensuel, à l'inclusion.

A noter que les patients en échec de 2 classes thérapeutiques ou plus d'un traitement prophylactique antérieur ont été exclus, ainsi que ceux avec des antécédents de maladie cardiovasculaire ou d'ischémie vasculaire ou périphérique, ou d'événement thromboembolique.

► Critères de jugement principal (analyse sur la population ITTm)

Les deux schémas d'administration mensuel (schéma ne correspondant pas à celui validé dans l'AMM) et trimestriel du frémanezumab ont démontré une supériorité par rapport au placebo sur la variation du nombre de jours moyen de céphalée (JMC), d'intensité au moins modérée par mois entre l'inclusion et la période de traitement de 12 semaines

²⁴ Cf. FDA et EPAR

- Frémanezumab mensuel (225 mg par mois avec une dose initiale de 675 mg, schéma ne correspondant pas à celui validé dans l'AMM) versus placebo : variation moyenne de -4,6 versus -2,5 jours (**différence moyenne de -2,1 (0,3) jours [-2,76 ; -1,45] (p < 0,0001)**).
- Frémanezumab trimestriel (675 mg une fois tous les trois mois) versus placebo : variation moyenne de -4,3 versus -2,5 jours (**différence moyenne de -1,8 (0,3) jours [-2,46 ; -1,15] (p < 0,0001)**).

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Compte-tenu de la significativité sur l'analyse principale, l'analyse hiérarchisée a été poursuivie sur les critères de jugement secondaire d'efficacité. La supériorité du frémanezumab (administration mensuelle ou trimestrielle) par rapport au placebo a été démontrée sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés (cf. tableau 2 ci-dessous).

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (Population ITTm)

	Placebo (N=371)	Frémanezumab trimestriel (N=375)	Frémanezumab mensuel (hors AMM) (N=375)
Variation du nombre de jours mensuels avec migraine (JMM)^c			
Réduction moyenne : LS* (écart-type) IC 95%	-3,2 (0,35) [-3,86 ; -2,47]	-4,9 (0,35) [-5,59 ; -4,20]	-5,0 (0,35) [-5,70 ; -4,33]
Différence vs placebo, LS* (écart-type) IC 95%	-	-1,7 (0,39) [-2,48 ; -0,97]	-1,8 (0,39) [-2,61 ; -1,09]
p	-	<0,0001	<0,0001
Pourcentage de patients présentant au moins 50% de réduction du nombre moyen de JMC d'intensité au moins modérée, n (%)^c			
Oui	67 (18,1%)	141 (37,6%)	153 (40,8%)
Non	303 (81,7%)	234 (62,4%)	221 (58,9%)
p	-	<0,0001	<0,0001
Variation moyenne JMC, d'intensité au moins modérée, pendant la période de 4 semaines suivant la 1ère dose			
Réduction moyenne : LS* (écart-type) IC 95%	-2,3 (0,33) [-2,90 ; -1,61]	-4,6 (0,27) ** [-5,13 ; -4,06]	
Différence vs placebo, LS* (écart-type) IC 95%	-	-2,3 (0,31)** [-2,95 ; -1,73]	
p	-	<0,0001	
Variation du nombre de jours mensuels où le patient a eu recours à des traitements de crise^c			
Réduction moyenne : LS* (écart-type) IC 95%	-1,9 (0,30) [-2,48 ; -1,28]	-3,7 (0,30) [-4,25 ; -3,06]	-4,2 (0,30) [-4,79 ; -3,61]
Différence vs placebo, LS* (écart-type) IC 95%	-	-1,8 (0,33) [-2,43 ; -1,12]	-2,3 (0,33) [-2,97 ; -1,67]
p	-	<0,0001	<0,0001
Variation moyenne JMC d'intensité au moins modérée, chez les patients ne recevant aucun traitement prophylactique concomitant^c			
Réduction moyenne : LS* (écart-type) IC 95%	-2,6 (0,33) [-3,29 ; -1,99]	-4,6 (0,33) [-5,23 ; -3,93]	-4,8 (0,33) [-5,46 ; -4,15]
Différence vs placebo, LS* (écart-type) IC 95%	-	-1,9 (0,38) [-2,70 ; -1,19]	-2,2 (0,39) [-2,93 ; -1,41]
p	-	<0,0001	<0,0001
Variation moyenne du score HIT-6 total pendant la période de 4 semaines suivant la 3ème dernière dose			
LS* (écart-type) IC 95%	-4,5 (0,45) [-5,38 ; -3,60]	-6,4 (0,45) [-7,31 ; -5,52]	-6,8 (0,44) [-7,71 ; -5,97]
Différence vs placebo, LS* (écart-type) IC 95%	-	-1,9 (0,49) [-2,90 ; -0,96]	-2,4 (0,49) [-3,32 ; -1,38]
p	-	<0,0001	<0,0001

^c Variation entre l'inclusion et la période de 12 semaines

* Différences entre les groupes de traitement frémanezumab vs placebo, ajustées par la méthode des moindres carrés (LS)

***La 1ère dose étant une injection de 675mg de frémanezumab dans le groupe frémanezumab mensuel et frémanezumab trimestriel, les données des 2 groupes ont été regroupées

7.1.2 Etude versus placebo réalisée à la fois dans la migraine épisodique et dans la migraine chronique chez des patients en échec de 2 à 4 classes de traitements prophylactiques : étude FOCUS

L'étude FOCUS est une étude de supériorité, randomisée, en double-aveugle pendant 12 semaines, puis avec une phase en ouvert de 12 semaines dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité du frémanezumab par rapport au placebo chez des patients atteints de migraine épisodique ou chronique présentant au moins 4 jours de migraine par mois et en échec de 2 à 4 classes de traitements prophylactiques.

Référence	Ferrari MD et al. Frémanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet. Published online August 16, 2019³⁵
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03308968
Objectif principal de l'étude	L'objectif principal a été de démontrer la supériorité du frémanezumab (administré par injections sous-cutanées mensuelles ou trimestrielles) par rapport au placebo en termes de réduction du nombre mensuel de jours avec migraine, chez des patients adultes atteints de migraine (sans distinction des formes épisodiques ou chroniques), en échec de 2 à 4 classes de traitements prophylactiques.
Type de l'étude	Étude de phase IIIb, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée en double aveugle en groupes parallèles, comparative versus placebo. La randomisation a été réalisée selon un ratio 1 :1 :1 et stratifiée selon : le sexe, le pays, le groupe spécifique d'échec thérapeutique à l'acide valproïque (oui/non), et la classification de la migraine (MC/ME).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 10 novembre 2017 Fin de l'étude (dernier patient ayant terminé l'étude) : 29 mai 2019 Etude conduite dans 98 centres dans 14 pays (dont 4 centres en France ayant inclus 35 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age entre 18 et 70 ans inclus, - Patients avec un diagnostic de migraine établi à un âge ≤ 50 ans, - Patients ayant des antécédents de migraine (d'après les critères ICHD-3²⁵ [IHS 2013]) ou une évaluation clinique suggérant un diagnostic de migraine (pas mieux expliqué par un autre diagnostic ICHD-3) sur ≥ 12 mois avant la sélection, - Patients remplissant les critères suivants pour la migraine chronique (MC) ou la migraine épisodique (ME) durant la phase d'inclusion de 28 jours : <ul style="list-style-type: none"> - <u>Céphalée présente :</u> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 6 jours/mois mais < 15 jours / mois dans la migraine épisodique (ME) - ≥ 15 jours/mois dans la migraine chronique (MC) - <u>Au moins un des critères suivants rempli sur ≥ 4 jours/mois (pour la migraine épisodique) ou sur ≥ 8 jours/mois (pour la migraine chronique) :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Critères diagnostiques C et D de l'ICHD-3 pour la migraine sans aura - Critères diagnostiques B et C de l'ICHD-3 pour la migraine avec aura - Migraine probable (un sous-type de migraine où seul un critère est manquant) - Le patient a eu recours à un triptan ou à un dérivé de l'ergot de seigle pour traiter une céphalée établie - Au moment de la sélection, les patients devaient avoir eu un échec documenté à 2 à 4 classes de traitements prophylactiques de la migraine²⁶ au cours des 10 dernières années. Un échec thérapeutique à des traitements antérieurs préventifs de la migraine était défini comme suit :

²⁵ Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2013

²⁶ La liste définie des traitements par classe pour lesquels le patient devait être en échec dans les 10 dernières années était la suivante : Bêtabloquants (propranolol, métoprolol, aténolol et bisopropol) ; Topiramate ; Amitriptyline ; Flunarizine ; Candésartan;Toxine botulinique A ; Acide Valproïque.

	<ul style="list-style-type: none"> • aucune amélioration cliniquement significative selon le jugement du médecin traitant, après au moins 3 mois de traitement à une dose stable jugée appropriée pour la prophylaxie de la migraine selon les recommandations nationales, • ou lorsque le traitement devait être interrompu en raison d'événements indésirables qui le rendaient intolérable pour le patient, • ou le médicament était contre-indiqué ou inadapté chez le patient. <p>- Patients ayant une compliance (remplissage du carnet électronique journalier par le patient) d'environ 85% pendant la période d'inclusion et sur 24 jours cumulés.</p> <p>Il était prévu au protocole d'inclure spécifiquement un sous-groupe de patients (120) en échec à l'acide valproïque et à 2 à 3 autres classes de traitements préventifs de la migraine.</p>
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patients recevant un traitement prophylactique de la migraine à la sélection depuis plus de 5 jours et prévu pour être poursuivi. - Patients ayant reçu de la toxine botulinique A (tête, face ou cou), au cours des 3 mois précédant l'étude. - Patients ayant recours à des traitements contenant des opioïdes ou des barbituriques durant plus de 4 jours au cours de la phase d'inclusion. - Patients ayant eu recours à une intervention/dispositif médical pour traiter la migraine, au cours des 2 mois précédant l'étude. - Patients utilisant des médicaments triptans/dérivés de l'ergot dans le cadre de thérapies préventives de la migraine. - Patients utilisant des anti-inflammatoires non stéroïdiens comme traitement préventif de la migraine en prise quasi-quotidienne ou pour d'autres indication (sauf prévention des maladies cardiovasculaires). - Patients souffrant de céphalées incessantes, définis comme des patients présentant des céphalées présentes plus de 80% du temps d'éveil et moins de 4 jours sans céphalée par mois²⁷. - Preuve ou antécédent médical de tout problème psychiatrique cliniquement significatif. - <u>Antécédents</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ De maladies cardiovasculaires ou d'ischémies vasculaires cliniquement significatives [myocardique, neurologique (par exemple, ischémie cérébrale), ischémies périphériques des extrémités, ou d'autres événements ischémiques] ○ D'événements thromboemboliques (thrombose veineuse ou artérielle, ou événement embolique). - Femme enceinte ou allaitante, ou toute femme prévoyant de débiter une grossesse au cours de l'étude. - Enzymes hépatiques > 1,5 fois la limite supérieure après confirmation sur un dosage sérique. - Taux sérique de créatinine > 1,5 fois la limite supérieure, protéinurie cliniquement significative, ou preuve de maladie rénale à la sélection.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude a comporté 4 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une phase d'inclusion de 28 jours, - Une randomisation en 3 groupes (1 :1 :1) suivie d'une phase de traitement en double aveugle d'une durée de 12 semaines, - Une phase de traitement en ouvert sous frémanezumab mensuel d'une durée de 12 semaines, - Une phase de suivi de 6 mois. <p>Figure 2. Schéma de l'étude chez les patients atteints de migraine épisodique</p>

²⁷ Les patients atteints de céphalées quotidiennes étaient inclus si ces dernières étaient présentes ≤ 80% du temps d'éveil.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 23/50
Avis définitif

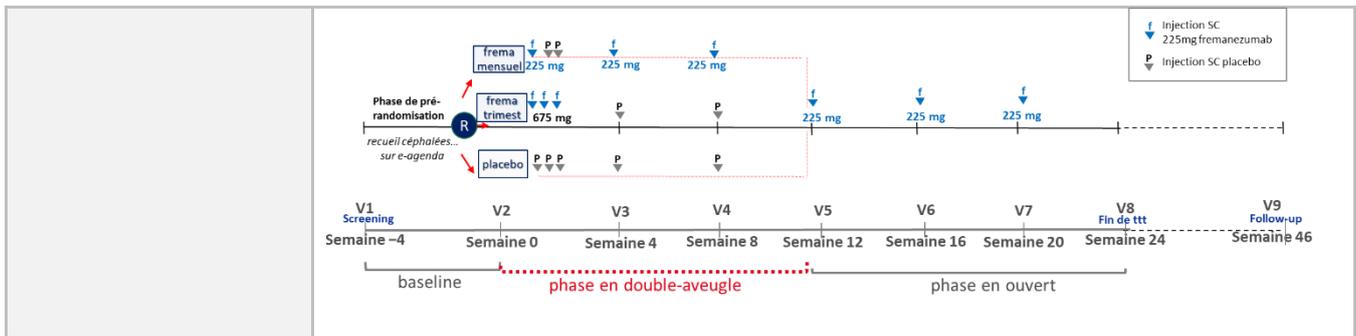
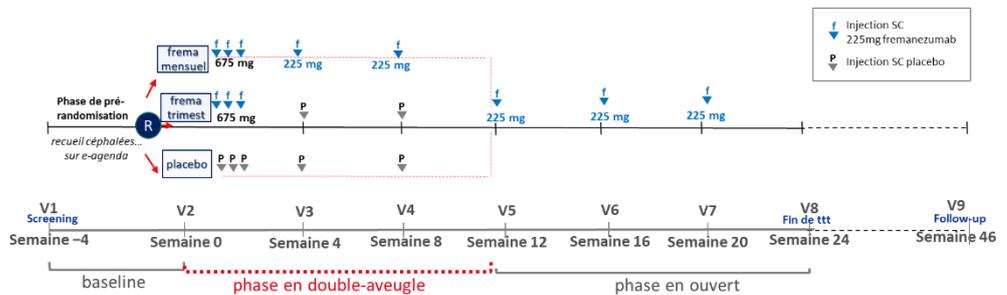


Figure 3. Schéma de l'étude chez les patients atteints de migraine chronique



<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes de traitement ci-dessous, selon un ratio (1 :1 :1) pour recevoir pendant la période de double-aveugle par voie sous-cutanée une fois par mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe Frémanezumab mensuel</u> : <ul style="list-style-type: none"> - dans les migraines épisodiques (ME) : une injection de 225 mg de frémanezumab le 1^{er} mois, suivie d'une injection de de 225 mg de frémanezumab pendant 2 mois ; - dans les migraines chroniques (MC) : une injection de 675 mg²⁸ de frémanezumab le 1^{er} mois, suivie d'une injection de 225 mg de frémanezumab pendant 2 mois ; ce schéma ne correspond pas à celui actuellement validé par l'AMM - <u>Groupe Frémanezumab en administration trimestrielle (ME ou MC)</u> : une injection de 675 mg de frémanezumab le 1^{er} mois, suivie d'une injection de placebo pendant 2 mois ; - <u>Groupe Placebo</u> : une injection de placebo pendant 3 mois. <p>Durant la période en ouvert tous les patients des deux groupes frémanezumab ont reçu une administration mensuelle SC de 225 mg de frémanezumab pendant 3 mois.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> : une liste spécifique de traitements prophylactiques concomitants de la migraine non autorisés au cours de l'étude a été établie²⁹. Les traitements de crise de la migraine ont été autorisés au cours de l'étude, si nécessaire.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Variation³⁰ moyenne du nombre de jours de migraine par mois (JMM) entre l'inclusion et la période de 12 semaines en double aveugle. L'analyse principale a été réalisée dans la population ITTm.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients présentant au moins 50% de réduction du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines en double-aveugle ;

²⁸ La dose de charge de ce schéma posologique à 675 mg a été évalué chez les patients atteints de migraine chronique dans l'étude pivot HALO CM. Des analyses complémentaires demandées par la FDA ont conclus à une efficacité similaire entre les deux schémas posologiques (avec dose de charge 675 mg ou sans dose de charge) en administration mensuelle. Au final la dose de charge à 675 mg a été retirée de l'AMM américaine et européenne (cf. EPAR).

²⁹ Les bêtabloquants : propranolol, métoprolol, aténolol, bisoprolol, le topiramate, l'amitriptyline, la flunarizine, le candésartan, la toxine botulinique A et l'acide valproïque.

³⁰ L'évaluation a porté sur la période de traitement de 3 mois en double aveugle sur ce critère.

	<ul style="list-style-type: none"> - Variation moyenne du nombre de jours mensuels avec céphalée (JMC) d'intensité au moins modérée entre l'inclusion et la période de 12 semaines en double-aveugle ; - Variation moyenne du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de <u>4 semaines</u> après administration de la 1^{ère} dose ; - Pourcentage de patients présentant au moins 50% de réduction du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de <u>4 semaines</u> après administration de la 1^{ère} dose ; - Variation moyenne du nombre de jours mensuels où le patient a eu recours à des traitements de crise, entre l'inclusion et la période de 12 semaines en double-aveugle ; - Variation moyenne du nombre de JMC d'intensité au moins modérée, entre l'inclusion et la période de <u>4 semaines</u> après administration de la 1^{ère} dose.
<p>Parmi les critères de jugement exploratoires</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients en échec de 2 à 3 classes thérapeutiques en prophylaxie et en échec à l'acide valproïque : <ul style="list-style-type: none"> o Variation moyenne du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines en double aveugle ; o Pourcentage de patients présentant au moins 50% de réduction du nombre JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines en double-aveugle ; - Variation moyenne du score de qualité de vie, évaluée par le patient sur les échelles MSQOL, EQ-5D-5L entre l'inclusion et 4 semaines après la phase de double aveugle ; - Variation moyenne du score d'impact fonctionnel évalué par le questionnaire patient HIT-6 entre l'inclusion et 4 semaines après la phase de double aveugle ; - Variation moyenne du score d'invalidité évaluée par le questionnaire patient MIDAS entre l'inclusion et 4 semaines après la phase de double aveugle ; - Variation moyenne du score de satisfaction du patient évaluée par le questionnaire PGIC entre l'inclusion et 4 semaines après la phase de double aveugle ;
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille d'échantillon a été calculée afin de mettre en évidence une différence mensuelle de 1,8 JMM, un écart-type de 6 jours entre les deux groupes de traitement, une puissance de 90% et un risque alpha bilatéral de 5%.</p> <p>Ainsi le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 705 patients (235 patients par groupe de traitement). Afin de tenir compte de possibles sorties d'étude (12%), ce nombre a été évalué à 268 patients par groupe de traitement.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse principale sur le critère de jugement principal</u> L'analyse ITTm a été réalisée pour toute les analyses d'efficacité. La méthode d'analyse statistique de covariance (ANCOVA) a été utilisée en prenant en compte les facteurs suivants : le traitement, le sexe, le pays, le groupe spécifique d'échec thérapeutique à l'acide valproïque (oui ou non), la classification de la migraine (MC ou ME) comme facteurs à effets fixes et le nombre de jours avec migraine à l'inclusion et d'années depuis le début des crises migraineuses comme covariables. Les différences entre les groupes de traitement frémanezumab vs placebo, ont été ajustées par la méthode des moindres carrés (LS) et les IC à 95% correspondants ont été calculées et analysées.</p> <p><u>Analyses en sous-groupes</u> : des analyses en sous-groupes ont été prévues au protocole sans méthode de gestion de l'inflation du risque α rendant ainsi les résultats exploratoires. Ainsi une évaluation du critère de jugement principal a été effectuée dans différents sous-groupes par une analyse de covariance (ANCOVA) et par le modèle MMRM (Modèle mixte à mesures répétées) selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age (18 à 45 ans, >45 ans) - Sexe (homme, femme) - Région d'appartenance (USA, Europe) - Pays d'appartenance (les pays avec moins de 20 patients inclus dans l'étude étaient exclus de cette analyse) - Type de migraine (MC, ME) - Echec à 4 classes de traitements prophylactiques hors acide valproïque (oui, non) - Nombre de classes de traitements prophylactiques de la migraine reçues et ayant montré une réponse inadéquate (2, 3, 4)

- Surconsommation de traitements de crise (oui, non)³¹
- Fréquence du nombre de jours avec céphalée à l'inclusion chez les patients atteints de ME (4 à 9, 10 à 14)

Analyse des critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires continus ont été analysés de la même façon que le critère de jugement principal.

Pour les pourcentages de patients répondeurs (définis comme une réduction de 50% ou plus du nombre de jours mensuels avec migraine par rapport à l'inclusion), un modèle de régression logistique a été utilisé (test de Cochran-Mantel-Haenszel).

Analyse séquentielle hiérarchique

La méthode d'Hochberg ainsi qu'une procédure hiérarchique des tests statistiques, entre les groupes de traitement (2 comparaisons dans l'ordre suivant : schéma posologique mensuel du frémanezumab comparé au placebo puis schéma posologique trimestriel du frémanezumab comparé au placebo) ont été utilisées pour les analyses des critères de jugement d'efficacité principal et secondaires, afin de maintenir le risque α global à 0,05.

- Dans l'analyse principale, selon la méthode de Hochberg, si l'hypothèse nulle était rejetée pour les deux groupes de traitement mensuel puis trimestriel par frémanezumab à un risque de 0,05 alors les deux comparaisons étaient déclarées comme ayant montré une différence statistiquement significative.
- Les critères secondaires étaient ensuite testés selon la séquence hiérarchique indiqué ci-dessus (cf. critères de jugement secondaires) pour les groupes de traitement mensuel et trimestriel du frémanezumab et en utilisant la même procédure que pour l'analyse primaire.
- Si l'hypothèse nulle n'était pas rejetée pour l'une des doses à risque $\alpha = 5\%$, alors l'autre dose était testée en utilisant un niveau alpha de $5\%/2 = 2,5\%$, et le test séquentiel était arrêté.

Aucun ajustement de multiplicité n'a été effectué pour les critères de jugement exploratoires.

Tableau 3 : ordre de la séquence hiérarchique des tests statistiques permettant de maintenir le risque α globale à 5% (étude FOCUS)

Ordre de la séquence hiérarchique	Frémanezumab mensuel	Frémanezumab trimestriel
Critère principal		
Variation moyenne du nombre de jours mensuels avec migraine entre la baseline et la période de 12 semaines après administration de la 1 ^{ère} dose.	1	2
Critères secondaires hiérarchisés		
Pourcentage de patients présentant au moins 50% de réduction du nombre de jours mensuels avec migraine durant la période de 12 semaines après administration de la 1 ^{ère} dose	3	4
Variation moyenne du nombre de jours mensuels avec céphalée d'intensité au moins modérée entre l'inclusion et la période de 12 semaines après administration de la 1 ^{ère} dose	5	6
Variation moyenne du nombre de jours mensuels avec migraine, entre l'inclusion et la période de 4 semaines après administration de la 1 ^{ère} dose	7	8
Pourcentage de patients présentant au moins 50% de réduction du nombre de jours mensuels avec migraine, durant la période de 4 semaines après administration de la 1 ^{ère} dose	9	10
Variation moyenne du nombre de jours mensuels où le patient a eu recours à des traitements de	11	12

³¹ « la surconsommation de traitements de crise » est un facteur de stratification qui n'a pas été défini dans le protocole en terme de type de traitement (spécifique ou non) et de nombre de jours de consommation.

	crise, entre l'inclusion et la période de 12 semaines après administration de la 1 ^{ère} dose ;		
	Variation moyenne du nombre de jours mensuels avec céphalée d'intensité au moins modérée, entre l'inclusion et la période de 4 semaines après administration de la 1 ^{ère} dose	13	14
<p><u>Analyses intermédiaires</u> Une analyse intermédiaire a été prévue à la fin de la période en double aveugle (avec méthode de prise en compte du risque d'inflation du risque alpha). La seconde analyse intermédiaire, analyse finale effectuée à la fin de la période en ouvert, est considéré comme exploratoire en absence de prise en compte de l'inflation du risque alpha.</p> <p><u>Analyses de sensibilité</u> Des analyses de sensibilité ont été réalisés pour prendre en considération les données considérées comme manquantes.</p> <p><u>Population d'analyse</u> Population en Intention de Traiter (ITT) : ensemble de tous les patients qui ont été randomisés ; Population en Intention de Traiter modifiée (ITTm) : ensemble des patients de l'analyse ITT qui ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude et ayant eu au moins une évaluation du critère de jugement principal ; Population d'analyse de la tolérance : ensemble de tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude.</p>			

Résultats :

Pour rappel, la dose administrée dans le groupe frémanezumab mensuel spécifiquement chez les patients atteints de migraine chronique (dose de charge de 675 mg le 1^{er} mois puis une dose de 225 mg pendant 2 mois) ne correspond pas à l'AMM actuelle validée d'AJOVY (frémanezumab) (dans l'AMM, le schéma thérapeutique mensuel quel que soit le type de migraine correspond à une dose de 225 mg par mois). A noter que dans l'analyse d'efficacité de l'étude FOCUS, les deux schémas thérapeutiques mensuel³² (675/225/225 mg et 225/225/225 mg) représentaient un seul groupe de traitement (frémanezumab mensuel) sans distinction de dose. L'analyse a été ajustée selon le type de migraine (ajustement ME versus MC).

► Effectifs

Au total, 838 patients ont été randomisés dans l'étude selon un ratio (1 :1 :1) : 283 dans le groupe frémanezumab mensuel (dont 110 patients avec une dose de 225/225/225 mg et 173 avec une dose de 675/22/225 mg (schéma ne correspondant pas à celui validé dans l'AMM)), 276 dans le groupe frémanezumab trimestriel et 279 dans le groupe placebo. Parmi ces patients, 837 ont reçu au moins une dose de traitement et ont été évalués (correspondant à la population ITTm).

³² Selon le type de migraine (ME ou MC), les patients randomisés dans le groupe mensuel recevaient 675/225/225 mg (dose de charge) ou 225/225/225 mg (sans dose de charge).

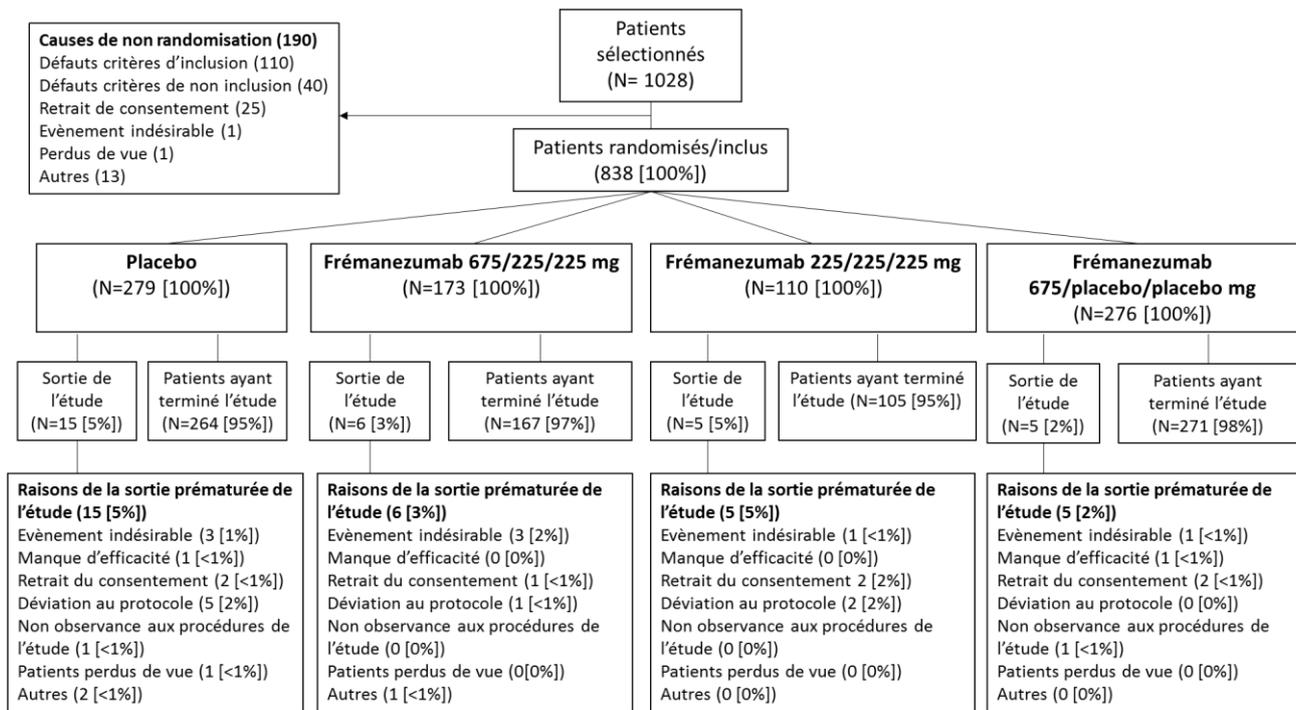


Figure 4 : Répartition des patients dans l'étude FOCUS-source rapport d'étude clinique

Il est à noter que ce flux de patients distingue le groupe frémanezumab avec administration mensuelle selon le schéma thérapeutique (675/225/225 mg dose administrée aux patients atteints de migraine chronique et 225/225/225 mg dose administrée aux atteints de migraine épisodique) alors même qu'à la randomisation tous les patients avec une administration mensuelle étaient randomisés dans un même groupe frémanezumab mensuel (cf. ci-dessus Figure 4).

► Principales caractéristiques des patients et de la maladie

Les caractéristiques des patients étaient homogènes à l'inclusion dans la population ITT. L'âge médian des patients inclus a été de 47 (18 ; 71) ans dans les 3 groupes. La majorité des patients était des femmes avec des pourcentages d'environ 84 % dans les trois groupes.

Au total, 329 (39%) patients de la population incluse avaient des migraines épisodique et 509 (61%) patients des migraines chroniques. L'ancienneté médiane de la migraine a été de 23 ans (1-59) dans le groupe frémanezumab mensuel, 25 ans (1-61) dans le groupe frémanezumab trimestriel et 23 ans (2 -68) dans le groupe placebo.

Dans les trois groupes, le nombre moyen de jours de céphalées a été de 14 jours par mois (dont 13 jours d'intensité au moins modérée) et le nombre de JMM à l'inclusion a été de 14.

Tous les patients inclus étaient en échec de 2 à 4 classes de traitements prophylactiques parmi lesquels 50 % (n=415/838) étaient en échec à deux traitements, 32 % (n=265/838) en échec à trois traitements et 18% (n=153/838) étaient en échec à quatre traitements. Les principaux traitements antérieurs reçus ont été les anticonvulsivants (73%) et les bêta-bloquants (56%), les antidépresseurs tricycliques (46%) et l'acide valproïque (31%).

Les caractéristiques de la maladie et les traitements antérieurs prophylactiques sont présentés dans le tableau 4 suivant :

Tableau 4. Caractéristiques des patients et de la migraine, à l'inclusion – Population ITT

Variables démographiques	Placebo (N=279)	Frémanezumab		Total (N=838)
		Trimestriel (N=276)	Mensuel (N=283)	
Age (années)				
Moyenne (Ecart-type)	46,8 (11,10)	45,8 (10,97)	45,9 (11,05)	46,2 (11,04)
Médiane (Min, max)	47,0 (18 ; 70)	47,0 (18 ; 71)	47,0 (19 ; 70)	47,0 (18 ; 71)
Sexe, n (%)				
Masculin	46 (16%)	47 (17%)	45 (16%)	138 (16%)
Féminin	233 (84%)	229 (83%)	238 (84%)	700 (84%)
Région géographique d'appartenance, n (%)				
USA	40 (14%)	39 (14%)	41 (14%)	120 (14%)
Europe	239 (86%)	237 (86%)	242 (86%)	718 (86%)
Temps depuis le diagnostic initial de migraine (années)				
Moyenne (écart-type)	24,3 (13,60)	24,3 (12,83)	24,0 (13,72)	24,2 (13,38)
Médiane (Min, max)	23,0 (2 ; 68)	25,0 (1 ; 61)	23,0 (1 ; 59)	23,0 (1 ; 68)
Classification de la migraine (à la randomisation), n (%)				
Episodique	112 (40%)	107 (39%)	110 (39%)	329 (39%)
Chronique	167 (60%)	169 (61%)	173 (61%)	509 (61%)
Traitements prophylactiques de la migraine pour lesquels le patient était en échec au cours des 10 dernières années, n (%)				
Bêtabloquants	160 (57%)	146 (53%)	165 (58%)	471 (56%)
Topiramate	186 (67%)	213 (77%)	216 (76%)	615 (73%)
Amitriptyline	137 (49%)	124 (45%)	127 (45%)	388 (46%)
Flunarizine	59 (21%)	41 (15%)	45 (16%)	145 (17%)
Candésartan	51 (18%)	53 (19%)	46 (16%)	150 (18%)
Toxine botulinique A	76 (27%)	75 (27%)	71 (25%)	222 (26%)
Acide valproïque	83 (30%)	86 (31%)	92 (33%)	261 (31%)
Groupe spécifique d'échec thérapeutique à l'acide valproïque* (à la randomisation), n (%)				
Oui	53 (19%)	54 (20%)	57 (20%)	164 (20%)
Non	226 (81%)	222 (80%)	226 (80%)	674 (80%)
Recours à des triptans/ergots à l'inclusion, n (%)				
Oui	238 (85%)	235 (85%)	245 (87%)	718 (86%)
Non	41 (15%)	41 (15%)	38 (13%)	120 (14%)
Nombre de traitements prophylactiques de la migraine ayant échoué, n (%)				
2	142 (51%)	140 (51%)	133 (47%)	415 (50%)
3	82 (29%)	85 (31%)	98 (35%)	265 (32%)
4	54 (19%)	49 (18%)	50 (18%)	153 (18%)

Source : Rapport d'étude clinique FOCUS

*A la demande des autorités allemandes (G-BA) et afin d'évaluer le bénéfice chez des patients correspondant à la stratégie thérapeutique en Allemagne où l'acide valproïque est actuellement considéré comme le traitement en dernière ligne, un sous-groupe prévu au protocole spécifique de patients avec une réponse inadéquate à 2 à 3 classes de traitements prophylactiques ET avec une réponse inadéquate à l'acide valproïque, a été stratifié et analysé. **Ce sous-groupe devait contenir au moins 120 patients qui avaient 3 à 4 échecs de traitements prophylactiques dont obligatoirement l'acide valproïque**

► Critères de jugement principal (analyse en ITTm)

La supériorité du frémanezumab trimestriel et frémanezumab mensuel par rapport au placebo a été démontrée en termes de réduction du nombre de jours mensuels avec migraine (JMM) entre l'inclusion et la période de 12 semaines en double aveugle (cf. tableau 5) :

- frémanezumab mensuel versus placebo : variation moyenne de -4,1 versus -0,6 jours (**différence moyenne de -3,5 ± 0,36 jours [-4,19 ; -2,78] (p<0,0001)**).
- frémanezumab trimestriel versus placebo : variation moyenne de -3,7 versus -0,6 jours (**différence moyenne de -3,1 ± 0,36 jours [-3,84 ; -2,42] (p < 0,0001)**).

La significativité ayant été observée sur le critère de jugement principal, l'analyse s'est poursuivie sur les critères de jugement secondaires ajustés pour multiplicité.

Tableau 5. Variation moyenne du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines après administration de la 1^{ère} dose – Population ITTm (phase en double aveugle)

	Placebo (N=278)	Frémanezumab trimestriel (N=276)	Frémanezumab mensuel (N=283)
Nombre de JMM à l'inclusion, moyenne (ET)	14,3 (6,12)	14,1 (5,61)	14,1 (5,58)
Variation moyenne : LS* (écart-type)	-0,6 (0,34)	-3,7 (0,34)	-4,1 (0,34)
IC 95%	[-1,25 ; 0,07]	[-4,38 ; -3,05]	[-4,73 ; -3,41]
Comparaison avec le groupe placebo			
Différence vs placebo : LS* (écart-type)	-	-3,1 (0,36)	-3,5 (0,36)
IC 95%	-	[-3,84 ; -2,42]	[-4,19 ; -2,78]
p	-	<0,0001	<0,0001

*Les valeurs présentées sont les variations moyennes de nombre de JMM entre la phase de pré-randomisation et la phase de traitement en double-aveugle (ajustées par la méthode des moindres carrés)

Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées sur le critère principal sans méthode de gestion de l'inflation du risque alpha. Ces analyses en sous-groupes ont suggéré des résultats de même ordre que ceux de l'analyse principale (cf. Annexe).

A titre informatif, il a notamment été suggéré une réduction du nombre de JMM dans les 2 groupes de traitement (frémanezumab trimestriel et mensuel) par rapport au groupe placebo :

- sur le sous-groupe stratifié selon le type de migraine (MC/ ME)
- sur les sous-groupes non stratifiés suivants :
 - en fonction du nombre de classes de traitements prophylactiques antérieurs (2, 3 ou 4)³³
 - en fonction d'une surconsommation de traitement de crise (oui/non)³³

Critères de jugement secondaires ajustés pour multiplicité

Compte tenu de la significativité sur le critère de jugement principal, l'analyse hiérarchisée s'est poursuivie sur les critères de jugement secondaire d'efficacité. La supériorité du frémanezumab (administration mensuelle ou trimestrielle) par rapport au placebo a été démontrée sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés. Les résultats de ces critères sont présentés dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6. Résultats sur les critères secondaires hiérarchisés-Population ITTm

	Placebo (N=278)	Frémanezumab trimestriel (N=276)	Frémanezumab mensuel (N=283)
Patients présentant au moins 50% de réduction du nombre de jours mensuels avec migraine (période de 12 semaines)			
Taux de réponse, n (%)	24 (9%)	95 (34%)	97 (34%)
Non, n (%)	254 (91%)	181 (66%)	186 (66%)
Odds ratio (OR) IC 95%	-	5,84 [3,57 ; 9,55]	5,82 [3,56 ; 9,51]
p	-	<0,0001	<0,0001
Variation du nombre de jours mensuels avec céphalée d'intensité au moins modérée (période de 12 semaines)			
Variation moyenne : LS* (écart-type)	-0,6 (0,33)	-3,9 (0,34)	-4,2 (0,34)
IC 95%	[-1,28 ; 0,03]	[-4,51 ; -3,19]	[-4,89 ; -3,58]
Différence vs placebo : LS* (écart-type)	-	-3,2 (0,36)	-3,6 (0,36)
IC 95%	-	[-3,93 ; -2,52]	[-4,30 ; -2,91]
p	-	<0,0001	<0,0001
Variation du nombre de jours mensuels avec migraine (période de 4 semaines)			
Variation moyenne : LS* (écart-type)	-0,6 (0,35)	-4,1 (0,35)	-4,1 (0,35)
IC 95%	[-1,25 ; 0,12]	[-4,82 ; -3,44]	[-4,74 ; -3,36]
Différence vs placebo : LS* (écart-type)	-	-3,6 (0,37)	-3,5 (0,37)
IC 95%	-	[-4,30 ; -2,83]	[-4,22 ; -2,76]

³³ A noter que ces sous-groupes de patients étaient établis de façon **indépendante** dans le protocole et ne faisaient pas partie des critères de stratification de l'étude.

p	-	<0,0001	<0,0001
Patients présentant au moins 50% de réduction du nombre de jours mensuels avec migraine (période de 4 semaines)			
Oui, n (%)	28 (10%)	105 (38%)	101 (36%)
Non n (%)	250 (90%)	171 (62%)	182 (64%)
Odds ratio (frémanezumab/placebo)	-	5,81	5,25
IC 95%	-	[3,64 ; 9,27]	[3,29 ; 8,37]
p	-	<0,0001	<0,0001
Variation du nombre de jours mensuels où le patient a eu recours à des traitements de crise (période de 12 semaines)			
Variation moyenne : LS* (écart-type)	-0,6 (0,32)	-3,7 (0,32)	-3,9 (0,32)
IC 95%	[-1,21 ; 0,04]	[-4,30 ; -3,03]	[-4,58 ; -3,32]
Différence vs placebo : LS* (écart-type)	-	-3,1 (0,34)	-3,4 (0,34)
IC 95%	-	[-3,75 ; -2,41]	[-4,03 ; -2,69]
p	-	<0,0001	<0,0001
Variation du nombre de jours mensuels avec céphalée d'intensité au moins modérée (période de 4 semaines)			
Variation moyenne : LS* (écart-type)	-0,5 (0,34)	-4,2 (0,35)	-4,5 (0,34)
IC 95%	[-1,20 ; 0,15]	[-4,90 ; -3,54]	[-5,13 ; -3,77]
Différence vs placebo : LS* (écart-type)	-	-3,7 (0,37)	-3,9 (0,37)
IC 95%	-	[-4,42 ; -2,98]	[-4,64 ; -3,21]
p	-	<0,0001	<0,0001

► Critères de jugement exploratoires

De nombreux critères de jugement sans méthode de gestion de l'inflation du risque alpha, à caractère purement exploratoire, ont été étudiés parmi lesquels des critères sur la qualité de vie (Cf. **07.2 Qualité de vie**). Les résultats de ces critères exploratoires ne seront pas décrits.

► Résultats sur la période de suivi en ouvert sous frémanezumab à dose fixe de 225 mg/mois (3 mois)

Après la phase en double aveugle, les patients de l'étude ont reçu une administration mensuelle SC de 225 mg de frémanezumab pendant 3 mois.

Au total, sur les 838 patients randomisés, 807 (96%) ayant reçu au moins une dose de traitement sont entrés dans la phase de l'étude en ouvert et 35 (4%) patients sont sortis précocement de l'étude pendant les 3 mois de traitement en ouvert. La principale cause de sortie dans les trois groupes a été le retrait du consentement (2% à 3%).

Les résultats de la phase en ouvert suggèrent un maintien ou une amélioration de l'efficacité du frémanezumab à 3 mois de traitement supplémentaire, la variation moyenne du nombre de jours de migraine par mois à 6 mois par rapport à l'inclusion a été respectivement de -5,1 ; -5,5 et -4,7 jours par mois dans les groupes précédemment traités par frémanezumab trimestriel, frémanezumab mensuel et placebo.

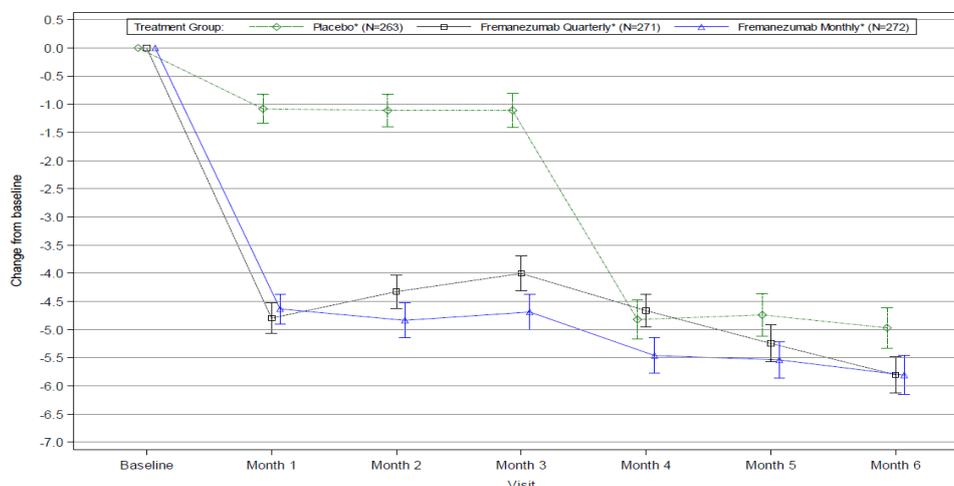


Figure 5 : Variation par rapport à l'inclusion sur le nombre de JMM à 6 mois (phase de 3 mois en aveugle suivi de 3 mois en ouvert)

► **Analyse post-hoc correspondant à la population revendiquée pour le périmètre de remboursement : adultes en échec à au moins trois classes de traitements prophylactiques et nécessitant au moins 10 jours de traitements spécifiques de la crise ou 15 jours de traitements non spécifiques par mois.**

Cette analyse n'a pas été prévue *a priori* au protocole et a été effectuée dans le sous-groupe des patients en échec à au moins 3 classes de traitements prophylactiques **et en abus médicamenteux**³⁴, c'est-à-dire les patients utilisant des traitements non spécifiques des crises de migraine ≥ 15 jours /mois ou des traitements spécifiques des crises de migraines ≥ 10 jours/mois ou une association de traitement de crise ≥ 10 jours/mois.

Le demandeur précise que :« le choix de cette population n'est pas basé sur une recherche d'efficacité plus importante dans ce sous-groupe particulier mais sur la recherche d'un besoin médical plus important ».

Au final, cette analyse post-hoc a inclus un sous-groupe de 79/276 (28,6%) patients du groupe frémanezumab trimestriel et de 79/283 (27,9%) patients du groupe frémanezumab mensuel soit moins d'un tiers des patients dans chaque groupe.

Une réduction du nombre de jours mensuels avec migraine (JMM) entre l'inclusion et la phase de traitement de 12 semaines en double-aveugle chez ces patients a été rapporté dans les 2 groupes frémanezumab par rapport au groupe placebo (cf. tableau 7).

Compte tenu du caractère *a posteriori* de cette analyse, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats. Les résultats obtenus n'ont pas de valeur de démonstration et ont un caractère uniquement exploratoire.

Tableau 7. Patients en échec à au moins 3 classes de traitements prophylactiques et en abus médicamenteux – Population ITTm (phase en double aveugle)

Variation entre l'inclusion et la période de 12 semaines après administration de la 1 ^{ère} dose	Placebo (n=71)	Frémanezumab trimestriel (n=79)	Frémanezumab mensuel (n=79)
Variation moyenne du nombre de JMM			
Moyenne à l'inclusion (Ecart-type)	17,6 (4,94)	17,2 (4,39)	17,3 (5,03)
Variation moyenne : LS* (écart-type)	-0,6 (0,82)	-3,3 (0,96)	-4,2 (0,80)
IC 95%	[-2,19 ; 1,04]	[-5,22 ; -1,43]	[-5,82 ; -2,67]
Différence vs placebo : LS* (écart-type)	-	-2,7 (1,11)	-3,7 (0,96)
IC 95%	-	[-4,93 ; -0,56]	[-5,56 ; -1,78]
Patients présentant au moins 50% de réduction du nombre de JMM			
Oui, n (%)	4 (6%)	17 (22%)	21 (27%)
Non, n (%)	67 (94%)	62 (78%)	58 (73%)
Odds ratio (frémanezumab/placebo)	-	5,38	6,73
IC 95%	-	[1,68 ; 17,22]	[2,15 ; 21,03]
Variation moyenne du nombre de jours mensuels où le patient a eu recours à des traitements de crise			
Moyenne à l'inclusion (Ecart-type)	17,3 (4,62)	17,1 (4,46)	16,8 (4,62)
Variation moyenne : LS* (écart-type)	-0,6 (0,78)	-3,6 (0,92)	-4,5 (0,76)
IC 95%	[-2,12 ; 0,95]	[-5,44 ; -1,82]	[-6,04 ; -3,03]
Différence vs placebo : LS* (écart-type)	-	-3,0 (1,06)	-3,9 (0,91)
IC 95%	-	[-5,13 ; -0,96]	[-5,75 ; -2,15]
Patients présentant au moins 30% de réduction du nombre de JMM			
Oui, n (%)	11 (15%)	32 (41%)	36 (46%)
Non, n (%)	60 (85%)	47 (59%)	43 (54%)
Odds ratio (frémanezumab/placebo)	-	4,11	4,82
IC 95%	-	[1,85 ; 9,15]	[2,18 ; 10,63]

³⁴ A noter que ces sous-groupes de patients en échec à au moins trois classes de traitements prophylactiques et en situation d'abus médicamenteux selon la définition apportée dans l'analyse post-hoc (patients utilisant des traitements non spécifiques des crises de migraine ≥ 15 jours /mois ou des traitements spécifiques des crises de migraines ≥ 10 jours/mois ou une association de traitement de crise ≥ 10 jours/mois) n'étaient pas des critères de stratifications de l'étude.

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée en tant que critères de jugement secondaires hiérarchisés dans les études HALO :

- étude HALO EM : variation du score MIDAS³⁵ (évaluation du handicap lié à la migraine) entre l'inclusion et la période de 4 semaines après la dernière dose (à 3 mois)
- étude HALO CM : variation du score HIT-6 (évaluation de l'impact fonctionnel lié à la migraine) entre l'inclusion et la période de 4 semaines après la dernière dose (à 3 mois).

Une réduction de ces scores chez les patients traités avec le frémanezumab par rapport au placebo a été rapportée, pendant la période de 4 semaines suivant la 3^{ème} dernière dose. Ces résultats ont été présentés au préalable dans la partie efficacité des études HALO EM et CM (cf. critères de jugement secondaires hiérarchisés).

La qualité de vie des patients a été évaluée en tant que critères de jugement exploratoires dans l'étude FOCUS avec les échelles/questionnaires suivants : MSQOL³⁶, EQ-5D-5L³⁷, HIT-6³⁸, MIDAS³⁹, le PHQ-2/9⁴⁰, le WPAI⁴¹, le PGIC⁴².

Ces critères de jugement ayant été exploratoires, sans méthode de gestion de l'inflation du risque alpha, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ces critères et les résultats ne seront par conséquent pas décrits.

07.2 Tolérance

7.2.1 Données issues des études cliniques

7.2.1.1 Etudes HALO EM et CM (3 mois)

Pour rappel, les études HALO EM et HALO CM ont inclus respectivement :

- étude HALO EM : 875 patients dont 290 traités par frémanezumab mensuel, 291 traités par frémanezumab trimestriel et 294 traités par placebo
- étude HALO CM : 1130 patients dont 379 traités par frémanezumab mensuel, 376 traités par frémanezumab trimestriel et 375 traités par placebo.

Les événements indésirables (EI) les plus fréquents rapportés chez les patients traités par le frémanezumab ont été :

- dans l'étude HALO CM : des anomalies au site d'administration de type douleur, induration ou érythème au site d'injection (respectivement 49% dans le groupe frémanezumab trimestriel et 50% dans le groupe mensuel versus 41% dans le groupe placebo), des infections de type rhinopharyngite ou infection des voies respiratoires supérieures (22%, 20% versus 21% respectivement) et des troubles gastrointestinaux (6%, 4% versus 9% respectivement, la nausée étant le plus fréquent).
- dans l'étude HALO EM : des anomalies au site d'administration (respectivement 47% dans le groupe frémanezumab trimestriel et 46% dans le groupe mensuel versus 38% dans le groupe placebo) et des infections (19%, 23% versus 20% respectivement).

³⁵ Le questionnaire MIDAS (Migraine Disability Assessment) est une échelle d'évaluation (auto-évaluation ou hétéro-évaluation) composée de 5 questions sur la perte de productivité induite par la migraine sur un trimestre dans les trois grands domaines de la vie (professionnelle ou scolaire, domestique et sociale) et de 2 questions supplémentaires sur la fréquence et la sévérité des céphalées.

³⁶ MSQOL (Migraine-specific quality-of-life measure) est une échelle spécifique de la qualité de vie dans la migraine.

³⁷ EQ-5D-5L (EuroQol 5-Dimensions 5-Level) est une échelle de qualité de vie.

³⁸ HIT-6 (6-items Headache Impact Test) est une échelle mesurant l'impact fonctionnel lié à la migraine.

³⁹ MIDAS (Migraine Disability Assessment) est une échelle d'évaluation du handicap lié à la migraine.

⁴⁰ Les échelles PHQ-2 (abrégiée) et PHAQ-9 sont des échelles mesurant les syndromes dépressifs.

⁴¹ Le WPAI est un questionnaire sur la productivité au travail et la diminution de l'activité.

⁴² L'échelle PGIC (Patient Global Impression of Change) est basée sur le ressenti du patient qui évalue tous les aspects de sa santé.

Au total, 14 patients (1,0%) traités par le frémanezumab et 13 patients (1,9%) du groupe placebo ont rapporté au moins un EI grave au cours des 2 études. Aucun événement indésirable grave n'est survenu à une fréquence de 1% ou plus.

Le pourcentage d'arrêts de traitement pour cause d'EI a été le suivant :

- étude HALO CM : 2% (n=8 patients) dans le groupe placebo versus 2% (n=12 patients) dans le groupe frémanezumab. Les EI les plus fréquents (> 1 patient par groupe) ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été : un rash au site d'injection (chez 2 patients dans chaque groupe de traitement par frémanezumab) et un érythème au site d'injection (chez deux patients du groupe frémanezumab trimestriel et 1 patient du groupe frémanezumab en mensuel).
- étude HALO EM : 2% (n=5 patients) dans le groupe placebo versus 2% (n=10 patients) dans le groupe frémanezumab. Les EI les plus fréquents (> 1 patient par groupe) ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été : un érythème au site d'injection (chez deux patients du groupe frémanezumab trimestriel et 1 patient du groupe frémanezumab mensuel), la diarrhée, l'anxiété et la dépression (chez deux patients du groupe frémanezumab trimestriel pour chacun de ces EI).

En termes d'immunogénicité, des anticorps anti-frémanezumab (ADA) ont été rapportés chez 6 patients (2 dans l'étude HALO CM et 4 dans l'étude HALO EM). Un patient a été considéré comme ayant une réponse neutralisante dans l'étude HALO EM et aucun dans l'étude HALO CM. Pour cinq des six patients les anticorps étaient rapportés à 84 jours et le sixième à 28 jours.

Deux décès ont été rapportés dans les études, ces événements ont été considérés comme non liés au traitement de l'étude par les investigateurs (1 décès suite à la décompensation d'une bronchopneumopathie chronique obstructive dans le groupe frémanezumab trimestriel de l'étude HALO CM et 1 décès suite à un surdosage intentionnel de diphenhydramine dans le groupe frémanezumab trimestriel dans l'étude HALO EM).

7.2.1.2 Etude de la tolérance à 12 mois HALO

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle dont l'objectif principal a été d'évaluer la tolérance à 12 mois du frémanezumab chez les patients atteints de migraine (épisode ou chronique).

L'étude a débuté le 25 mars 2016 et a pris fin le 07 décembre 2018 (rapport final en date du 04 juin 2019). Cette étude a été réalisée dans 134 centres dans 9 pays (aucun centre en France).

Ont été inclus au cours de cette étude des patients issus des études HALO CM et HALO EM des centres sélectionnés, ainsi que des nouveaux patients dont les critères d'inclusion et d'exclusion étaient les suivants :

Les principaux critères d'inclusion étaient les mêmes que ceux des études HALO CM et EM. Pour les patients ayant participé aux études HALO, les patients pouvaient poursuivre leur traitement par frémanezumab s'ils avaient terminé l'étude, sans violation majeure au protocole.

Les principaux critères d'exclusion étaient également similaires à ceux des études HALO.

Cette étude comportait :

- une phase de suivi de traitement de 12 mois avec trois groupes de traitement : frémanezumab 225 mg mensuel après une dose de charge de 675 mg (n=558 patients), frémanezumab 225 mg mensuel sans dose de charge (n=386 patients) et frémanezumab 675 mg trimestriel (n=944 patients) ;
- une phase de suivi supplémentaire d'environ 6 mois.

Les traitements de crise et les traitements prophylactiques de la migraine (s'il avait une efficacité au moins modérée et s'il était pris à doses stables depuis au moins 2 mois consécutifs avant l'inclusion) ont été autorisés au cours de l'étude.

Au total, 1890 patients ont été inclus dans l'étude de suivi à long terme HALO dont :

- 917 patients (sur les 1890 patients inclus au total) issus de l'étude HALO CM,
- 661 patients (sur les 1890 patients inclus au total) issus de l'étude HALO EM,
- 312 nouveaux patients.

Parmi ces patients, 1671 patients (89% des patients inclus) ont été traités pendant au moins 6 mois, et 1491 patients (79%) ont été traités pendant 12 mois. La durée moyenne d'exposition a été de 305,3 jours (environ 10 mois).

► Résultats de tolérance

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI, tableau 8) a été de :

- groupe de patients traités par frémanezumab 225 mg mensuel après dose de charge : 89% ;
- groupe de patients traités par frémanezumab 225 mg mensuel sans dose de charge : 84% ;
- groupe de patients traités par frémanezumab 675 mg trimestriel : 84%

Les principaux EI rapportés le plus fréquemment ont été l'induration au site d'injection (33%), la douleur au site d'injection (31%), et l'érythème au site d'injection (26%).

Des EIG ont été rapportés chez 115 patients (6%) : 35 patients (6%) du groupe frémanezumab 225 mg mensuel avec une dose de charge de 675 mg, 21 patients (5%) du groupe frémanezumab 225 mg mensuel sans dose de charge, et 59 patients (6%) du groupe frémanezumab 675 mg trimestriel. Les EIG les plus fréquemment rapportés dans les trois groupes frémanezumab ont été : état de mal migraineux et carcinome basocellulaire (n=4 patients dans chaque cas), accident vasculaire cérébral, migraine, mélanomes malins, arthrose et déchirure de la rétine (n=3 patients dans chaque cas) et anévrisme intracrânien, carcinome papillaire thyroïdien, appendicite, pneumonie, infection du tractus urinaire, sténose lombaire, rupture de kyste ovarien, douleur abdominale, sténose iléale, cholélithiase, hémorragie post-interventionnelle, idées suicidaires, thrombose veineuse profonde, et décollement rétinien (n=2 patients dans chaque cas).

Neuf patients (3 patients du groupe frémanezumab 225 mg mensuel avec une dose de charge de 675 mg, 1 patient du groupe frémanezumab 225 mg mensuel sans dose de charge, et 5 du groupe frémanezumab trimestriel 675 mg) ont rapporté des EIG jugés liés au traitement par l'investigateur. Ces EIG incluaient l'état de mal migraineux (3 patients), une pneumonie, une déshydratation, des idées suicidaires, une fibromyalgie, un carcinome papillaire thyroïdien, un ictus amnésique et la présence d'une masse pulmonaire (1 patient dans chaque cas).

Au total, 76 patients (4%) sont sortis de l'étude en raison d'EI :

- 18 patients (3%) du groupe frémanezumab mensuel 675/225/225 mg,
- 18 patients (5%) du groupe frémanezumab mensuel 225/225/225 mg,
- 40 patients (4%) du groupe frémanezumab 675 mg/placebo/placebo.

Les EI ayant conduit à la sortie de l'étude les plus fréquents ont été l'érythème au site d'injection (<1%), le rash cutané au site d'injection (<1%), et le gonflement au site d'injection (<1%).

Un décès dans le groupe frémanezumab trimestriel dans un contexte d'anévrisme cérébral et d'accidents vasculaires cérébraux a été rapporté environ 300 jours après la dernière administration de frémanezumab et considéré comme non lié au traitement par l'investigateur.

Des anticorps anti-frémanezumab (ADA) ont été mis en évidence chez 58 patients (3,1%). Chez 18 patients une réponse neutralisante a été mise en évidence (transitoire pour 17 de ces 18 patients).

Tableau 8. Récapitulatif des EI – Population de tolérance (Etude long terme HALO)

Nombre de patients, n (%)	Frémanezumab 675/225/225 mg (N=558)	Frémanezumab 225/225/225 mg (N=386)	Frémanezumab 675 mg/placebo/placebo (N=944)	Total (N=1888)
Tous les EI	498 (89)	323 (84)	791 (84)	1612 (85)
EI sévères	62 (11)	36 (9)	95 (10)	193 (10)
EI liés au traitement	328 (59)	223 (58)	512 (54)	1063 (56)
EI graves	35 (6)	21 (5)	59 (6)	115 (6)
Décès	0	0	1 *	0
EI conduisant à la sortie prématurée de l'étude	18 (3)	18 (5)	40 (4)	76 (4)

*considéré comme non lié au traitement par l'investigateur.

7.2.1.3 Etude FOCUS (6 mois : 3 mois en double-aveugle et 3 mois en ouvert)

Dans l'étude FOCUS, au cours de la période en double aveugle de 12 semaines, le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EI a été de 49% dans le groupe frémanezumab mensuel avec 675/225/225 mg et 40% avec 225/225/225 mg, 55% dans le groupe frémanezumab trimestriel, et 48% dans le groupe placebo (tableau 9).

Les EI les plus fréquents ont été :

- l'érythème au site d'injection : 12 (7%) du groupe frémanezumab mensuel avec 675/225/225 mg et 4 (4%) avec 225/225/225 mg, 19 (7%) dans le groupe frémanezumab trimestriel, et 15 (5%) du groupe placebo ;
- l'induration au site d'injection respectivement : 10 (6%) patients dans le groupe frémanezumab mensuel avec 675/225/225 mg et 3 (3%) avec 225/225/225 mg, 12 (4%) dans le groupe frémanezumab trimestriel, et 12 (4%) du groupe placebo ;
- la douleur au site d'injection respectivement : 6 (3%) patients dans le groupe frémanezumab mensuel avec 675/225/225 mg et 3 (3%) avec 225/225/225 mg, 11 (4%) dans le groupe frémanezumab trimestriel et 8 (3%) du groupe placebo.
- et la rhinopharyngite : 6 (3%) patients dans le groupe frémanezumab mensuel avec 675/225/225 mg et 1 (<1%) avec 225/225/225 mg, 13 (5%) dans le groupe frémanezumab trimestriel et 11 (4%) du groupe placebo.

Quatorze patients ont rapporté au moins 1 EI grave au cours de la phase en double aveugle de l'étude : 7 patients traités par le frémanezumab, 4 patients traités par placebo et 3 patients au cours de la phase de pré-randomisation.

Les EI graves survenus dans les groupes frémanezumab ont été (1 patient par cas) : 1 cas de fibrillation atriale avec atteinte respiratoire par inhalation, 1 cas de reflux gastro-œsophagien, 1 cas de lithiase biliaire, 1 cas d'accident de la route avec fracture de la clavicule, fracture du pied et fracture costale, 1 cas de lithiase rénale, 1 cas d'épaississement des cordes vocales, 1 cas de douleur dorsale.

Le nombre de patients ayant arrêté l'étude pendant la phase en double aveugle en raison d'EI a été de 5 (<1%) dans le groupe de patients ayant reçu du frémanezumab et 3 (1%) dans le groupe de patients ayant reçu le placebo.

Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement chez 5 patients ayant reçu du frémanezumab ont été : palpitations (n=1), fatigue (n=1), lithiase biliaire (n=1), accident de la route avec fractures (n=1) et artérite temporale (n=1).

Aucun décès n'est survenu au cours de la période étudiée.

Tableau 9. Evénements indésirables – Population de tolérance (phase en double aveugle)

Nombre de patients, n (%)	Placebo (N=277)	Frémanezumab			Total (N=561)
		675/225/225 mg (N=174)	225/225/225 mg (N=111)	675 mg/placebo/ placebo (N=276)	
Tous les EI	134 (48)	85 (49)	44 (40)	151 (55)	280 (50)
EI graves	4 (1)	3 (2)	1 (<1)	2 (<1)	6 (1)
EI jugés liés au traitement	55 (20)	37 (21)	18 (16)	57 (21)	112 (20)
EI d'intérêt spécifique	2 (<1)	2 (1)	1 (<1)	3 (1)	6 (1)
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
EI conduisant à la sortie prématurée de l'étude	3 (1)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)	5 (<1)

Source : Rapport d'étude clinique FOCUS

Au cours de la phase en ouvert de 12 semaines, il n'a pas été rapporté d'événement nouveau et inattendu par rapport à ceux rapportés au cours de la période en double aveugle.

Au final, 23 patients (2,8% des patients évalués) ont développé des anticorps anti-frémanezumab. Parmi ces 23 patients, une activité neutralisante a été mise en évidence chez 11 patients (1,3% des patients évalués) et elle était transitoire pour 6 d'entre eux.

7.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

AJOVY (frémanezumab) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) européen définissant les risques liés à l'utilisation de frémanezumab. La dernière version de ce PGR (version 2.0) est résumée ci-après :

Tableau : Plan de Gestion des Risques (PGR) en vigueur (version 2.0)

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Réactions graves d'hypersensibilité - Evolution défavorable chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire préexistante (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, angor instable ou hypertension)
Informations manquantes	- Données de tolérance à long terme - Utilisation chez la femme enceinte (y compris les patientes à risque de pré-éclampsie)

Des études correspondant aux activités additionnelles de pharmacovigilance du PGR sont prévues :

	Activités de pharmacovigilance additionnelles
Risques potentiels importants	
Événements cardiovasculaires chez les patients présentant déjà une maladie cardiovasculaire <i>(Infarctus du myocarde préexistant, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, angor instable ou hypertension)</i>	Une étude observationnelle à long terme pour évaluer la tolérance, y compris la tolérance cardiovasculaire du frémanezumab dans la pratique clinique courante chez les patients souffrant de migraine (cohorte 2). Date d'échéance du rapport final de l'étude : 12 mois après la fin de la collecte des données
Informations manquantes	
Tolérance à long terme	Une étude observationnelle à long terme pour évaluer la tolérance, y compris la tolérance cardiovasculaire du frémanezumab dans la pratique clinique courante, chez les patients souffrant de migraine (cohorte 1). Date d'échéance du rapport final de l'étude : 12 mois après la fin de la collecte des données
Utilisation chez la femme enceinte (y compris celles à risque de pré-éclampsie)	Une étude évaluant l'impact du frémanezumab sur la grossesse Date d'échéance du rapport d'étude initial : 12 mois après la fin de la collecte de données

7.2.3 Données issues des PSUR

Un PSUR couvrant la période du 14 mars 2019 au 13 septembre 2019 soumis à l'EMA a été fourni. Aucun signal n'a été détecté sur la période évaluée.

Dans le cadre de l'approbation d'AJOVY (frémanezumab) aux Etats-Unis, la FDA a demandé au laboratoire TEVA de réaliser une surveillance post-commercialisation des effets indésirables suivants : toxicité hépatique, infarctus du myocarde, AVC et décollement de la rétine. L'analyse des cas rapportés en cumulatif ainsi qu'une analyse de fréquence ont été réalisées pour ces quatre risques et n'a mis en évidence aucun signal particulier.

Le PSUR conclut à un maintien du rapport bénéfice/risque du frémanezumab positif et inchangé suite aux informations présentées dans le PSUR.

7.2.4 Données issues du RCP

Dans le RCP en rubrique « 4.8 Effets indésirables » il est mentionné :

« Résumé du profil de sécurité

Au total, plus de 2 500 patients (plus de 1 900 patient-années) ont été traités par AJOVY au cours des études déposées lors de l'enregistrement du médicament. Plus de 1 400 patients ont été traités pendant au moins 12 mois.

Les effets indésirables (EI) fréquemment rapportés ont été des réactions locales au site d'injection (douleur [24 %], induration [17 %], érythème [16 %] et prurit [2 %]).

[...]

Description de certains effets indésirables particuliers

Réactions au site d'injection

Les réactions locales les plus fréquemment observées au site d'injection ont été la douleur, l'induration et l'érythème. Toutes les réactions locales au site d'injection ont été transitoires et principalement de sévérité légère à modérée. La douleur, l'induration et l'érythème ont été typiquement observés immédiatement après l'injection alors que le prurit et l'éruption cutanée sont apparus dans un délai médian de respectivement 24 et 48 heures. Toutes les réactions au site d'injection se sont résolues, le plus souvent dans les quelques heures ou jours qui ont suivi. Les réactions au site d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du médicament.

Immunogénicité

Au cours des études contrôlées versus placebo, 0,4 % des patients (6 patients sur 1 701) traités par le frémanezumab ont développé des anticorps anti-médicament. Les taux de ces anticorps étaient faibles. Un de ces six patients a développé des anticorps neutralisants. Après 12 mois de traitement, des anticorps anti-médicament ont été détectés chez 2,3 % des patients (43 sur 1 888), avec 0,95 % des patients ayant développé des anticorps neutralisants. La sécurité et l'efficacité du frémanezumab n'ont pas été affectées par le développement d'anticorps anti-médicament. »

A noter que des mises en gardes ont été précisées dans la rubrique concernée du RCP s'agissant des troubles cardiovasculaires et des réactions d'hypersensibilité :

- Maladies cardiovasculaire majeures : « Les patients atteints de certaines maladies cardiovasculaires majeures ont été exclus des études cliniques (voir rubrique 5.1). Aucune donnée de sécurité n'est disponible chez ces patients. »
- Hypersensibilité : « Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec le frémanezumab chez moins de 1 % des patients au cours des études cliniques. Si une réaction d'hypersensibilité se produit, l'arrêt de l'administration du frémanezumab doit être envisagé et un traitement approprié doit être instauré. »

07.3 Résumé & discussion

AJOVY (frémanezumab) dispose d'une AMM dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois, indication dans laquelle la Commission doit se prononcer. Toutefois, le laboratoire demande l'inscription uniquement dans l'indication de « prophylaxie de la migraine chez les adultes en échec à au moins trois classes de traitements prophylactiques et nécessitant au moins 10 jours de traitements spécifiques de la crise ou 15 jours de traitements non spécifiques par mois ».

La demande d'inscription d'AJOVY (frémanezumab) repose principalement sur 3 études de supériorité, randomisées, en double-aveugle *versus* placebo ayant évalué l'efficacité du frémanezumab à 3 mois selon deux modalités d'administration :

- mensuelle :
 - 225/225/225 mg correspondant à une dose de 225 mg par mois, ou
 - 675/225/225 mg⁴³ correspondant à une dose de charge de 675 mg par mois le premier mois puis deux doses de 225 mg par mois les deux mois restants ; il est à noter que ce schéma posologique avec dose de charge pour l'administration mensuelle ne correspond pas au schéma posologique de l'AMM.

⁴³ Des analyses complémentaires ont conclu à une efficacité similaire entre les deux schémas posologiques (avec dose de charge à 225 mg ou 675 mg) et la dose de charge à 675 mg a été retirée de l'AMM américaine et européenne (cf. EPAR et FDA).

- trimestrielle : 675 mg/placebo/placebo : correspondant à une dose de 675 mg le premier mois uniquement.

Les études concernées réalisées dans la prise en charge de la migraine épisodique et chronique de l'adulte sont :

- 2 études de phase III de méthodologie similaire dans la migraine épisodique et chronique (HALO EM et HALO CM) chez des patients naïfs de traitement ou avec 1 échec de traitement prophylactique antérieur ;
- 1 étude de phase III dans la migraine chronique et épisodique (FOCUS) chez des patients en échec à 2 à 4 classes de traitements prophylactiques antérieurs.

► Efficacité

Efficacité chez des patients naïfs de traitement ou avec 1 échec de traitement antérieur (avec au moins 4 jours de migraine par mois) : études HALO EM (migraine épisodique) et HALO CM (migraine chronique)

Les études HALO (HALO EM et HALO CM) dans la prise en charge de la migraine épisodique et chronique sont des études de phase III, randomisées et comparatives *versus* placebo, réalisées en double aveugle, dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance du frémanezumab pendant 12 semaines et selon deux posologies (posologie trimestrielle et mensuelle).

Dans ces deux études, les patients ayant présenté un échec thérapeutique à au moins deux classes thérapeutiques prophylactiques contre la migraine étaient exclus, ainsi que ceux avec des antécédents de maladie cardiovasculaire ou d'ischémie vasculaire ou périphérique, ou d'événement thromboembolique tel qu'un accident cérébrovasculaire, une thrombose veineuse profonde, ou une embolie pulmonaire.

L'étude HALO EM a inclus 875 patients adultes avec des antécédents de migraine épisodique (patients avec 6 à 14 jours de céphalées par mois et au moins 4 jours de migraines/mois).

L'âge médian des patients a été de 42 ans (18-70 ans) et la majorité des patients (85 %) étaient des femmes. La fréquence moyenne des migraines à l'inclusion était de 9 jours de migraine par mois.

Dans la prise en charge de la migraine épisodique, la supériorité du frémanezumab par rapport au placebo a été démontrée sur la variation du nombre moyen de jours mensuels de migraine (JMM) entre l'inclusion et la période de 12 semaines (critère de jugement principal) et la différence moyenne *versus* placebo a été de :

- **-1,5 (0,28) jours ; IC_{95%} [-2,01, -0,93] (p < 0,0001)** : administration mensuelle (225 mg tous les mois)
- **-1,3 (0,27) jours [-1,79, -0,72] (p < 0,0001)** : administration trimestrielle (675 mg une fois tous les trois mois)

L'analyse séquentielle hiérarchique a été poursuivie sur tous les critères de jugement secondaires hiérarchisés et la supériorité du frémanezumab en administration mensuelle et trimestrielle par rapport au placebo a ainsi été démontrée sur tous ces critères et notamment :

- La variation moyenne du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 4 semaines avec une différence *versus* placebo de : -1,8 (0,32) [-2,43 ; -1,18] (p < 0,0001) en administration mensuelle et -1,6 jours (0,32) [-2,22 ; -0,97] (p < 0,0001) en administration trimestrielle.
- Le pourcentage moyen de patients présentant une réduction ≥ 50% du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines avec une différence *versus* placebo de : 47,7% vs. 27,9% ; (p < 0,0001) et 44,4% vs 27,9% ; (p < 0,0001).
- La variation du nombre de jours mensuels où le patient a eu recours à des traitements de crise entre l'inclusion et la période de 12 semaines avec une différence *versus* placebo de : -1,4 (0,24) [-1,84 ; -0,89] (p < 0,0001) et -1,3 jours (0,24) [-1,76 ; -0,82] (p < 0,0001).
- La variation moyenne du score MIDAS total (échelle de qualité de vie) entre l'inclusion et la période de 4 semaines après la dernière administration avec une différence *versus* placebo de : -7,0 (1,78) [-10,51 ; -3,53] (p < 0,0001) et -5,4 (1,78) [-8,90 ; -1,93] (p < 0,0001).

L'étude HALO CM a inclus 1130 patients adultes atteints de migraine chronique (patients avec nombre ≥ 15 jours de céphalées par mois et au moins 8 jours de migraine/mois).

L'âge médian des patients a été de 41 ans (18 -70 ans) et la majorité des patients (88 %) ont été des femmes.

A l'inclusion, le nombre moyen de migraines était de 16 jours de migraine par mois dans les trois groupes. La fréquence moyenne des céphalées à l'inclusion était de 20 jours de céphalées par mois (dont 13 jours de céphalées d'intensité au moins modérée).

Dans la prise en charge de la migraine chronique, la supériorité du frémanezumab par rapport au placebo a été démontrée sur le nombre mensuel moyen de jours de céphalées d'intensité au moins modérée entre l'inclusion et la période de 12 semaines (critère de jugement principal) et la différence moyenne versus placebo a été de :

- **-2,1 (0,33) jours [-2,76, -1,45] (p< 0,0001)** : en administration mensuelle (225 mg tous les mois avec une dose de charge de 675 mg). **Ce schéma posologique n'est pas celui validé par l'AMM.**
- **-1,8 (0,33) jours [-2,46, -1,15] (p< 0,0001)** : en administration trimestrielle (675 mg une fois tous les trois mois).

L'analyse séquentielle hiérarchique a été poursuivie sur tous les critères de jugement secondaires hiérarchisés et la supériorité du frémanezumab en administration mensuelle et trimestrielle par rapport au placebo a ainsi été démontrée sur tous ces critères et notamment :

- Variation du nombre moyen de jours mensuels de migraine (JMM) entre l'inclusion et la période de 12 semaines versus placebo de : **-1,8 (0,39) jours [-2,61 ; -1,09] (p<0,0001)** en administration mensuelle et **-1,7 (0,39) jours [-2,48 ; -0,97] <0,0001** en administration trimestrielle.
- Pourcentage moyen de patients présentant une réduction $\geq 50\%$ du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines versus placebo de : 40,8% vs. 18,1% ; (p < 0,0001) et 37,6% vs 8,1% ; (p < 0,0001).
- Variation du nombre de jours mensuels où le patient a eu recours à des traitements de crise entre l'inclusion et la période de 12 semaines versus placebo de : **-2,3 (0,33) [-2,97 ; -1,67] (p < 0,0001)** et **-1,8 jours (0,33) [-2,43 ; -1,12] (p < 0,0001)**.
- Variation moyenne du score HIT-6 entre l'inclusion et la période de 4 semaines après la dernière administration versus placebo de : **-2,4 (0,49) [-3,32 ; -1,38] (p < 0,0001)** et **-1,9 (0,49) [-2,90 ; -0,96] (p < 0,0001)**.

Efficacité chez des patients en échec à 2 à 4 classes de traitement prophylactique antérieur (avec au moins 4 jours de migraine par mois) : étude FOCUS (migraine épisodique et chronique)

Une étude de phase IIIb de supériorité, randomisée, en double aveugle de 12 semaines, a comparé l'efficacité du frémanezumab en injection sous-cutanée mensuelle (deux posologies) et trimestrielle par rapport au placebo chez 838 patients atteints de migraine chronique (61%) ou épisodique (39%). Cette étude comportait également une phase de suivi supplémentaire en ouvert de 12 semaines durant laquelle les patients ont tous reçu une dose mensuelle de 225 mg de frémanezumab.

Dans les trois groupes, le nombre moyen de jours de migraine à l'inclusion a été de 14 jours par mois, le nombre moyen de jours de céphalées d'intensité au moins modérée de 13 jours par mois et le nombre moyen de jours sous traitement spécifique de crise de migraine (triptans ou dérivés de l'ergot) de 9 jours par mois.

Tous les patients inclus étaient en échec de 2 à 4 classes de traitements prophylactiques parmi lesquels 50 % (n=415/838) étaient en échec à deux traitements, 32 % (n=265/838) en échec à trois traitements et 18% (n=153/838) en échec à quatre traitements. Les traitements concomitants prophylactiques n'étaient pas autorisés au cours de l'étude. Les patients avec des antécédents de maladies cardiovasculaires ou d'ischémies vasculaires cliniquement significatives (ischémie cérébrale) ou d'événements thromboemboliques (thrombose veineuse ou artérielle, ou événement embolique) étaient exclus de l'étude.

La supériorité du frémanezumab en administration mensuelle ou trimestrielle par rapport au placebo a été démontrée sur la variation moyenne du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines (critère de jugement principal) et la différence moyenne versus placebo a été de :

- **-3,5 (0,36) jours [-4,19 ; -2,78] (p< 0,0001)** : administration mensuelle (675/225/225 mg **ce schéma posologique n'est pas celui validé par l'AMM** ou 225/225/225 mg)
- **-3,1 (0,36) jours [-3,84 ; -2,42] (p< 0,0001)** : administration trimestrielle (675 mg une fois tous les trois mois)

L'analyse séquentielle hiérarchique a été poursuivie sur les critères de jugement secondaires et la supériorité du frémamezumab par rapport au placebo a ainsi été démontrée entre l'inclusion et la période de 12 semaines pour les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants :

- Pourcentage moyen de patients présentant une réduction $\geq 50\%$ du nombre de JMM versus placebo de : 34 % vs. 9% (OR : 5,82 [3,56 ; 9,51] ; $p < 0,0001$) administration mensuelle et 34% vs 9% (OR : 5,84 [3,57 ; 9,55] ; $p < 0,0001$) administration trimestrielle
- Variation du nombre de jours mensuels avec céphalée d'intensité au moins modérée versus placebo de : -3,6 (0,36) jours [-4,30 ; -2,91] ($p < 0,0001$) et -3,2 (0,36) jours [-3,93 ; -2,52] ($p < 0,0001$).
- Variation du nombre de jours mensuels où le patient a eu recours à des traitements de crise versus placebo de : - 3,4 (0,34) [-4,03 ; -2,69] ($p < 0,0001$) et -3,1 (0,34) [-3,75 ; -2,41] ($p < 0,0001$)

et la supériorité du frémamezumab par rapport au placebo a été démontrée entre l'inclusion et la période de 4 semaines pour les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants :

- Variation moyenne du nombre de JMM versus placebo de : -3,5 (0,37) [-4,22 ; -2,76] administration mensuelle et -3,6 jours (0,37) [-4,30 ; -2,83] administration trimestrielle
- Pourcentage moyen de patients présentant une réduction $\geq 50\%$ du nombre de JMM versus placebo de : 36% vs 10% (OR : 5,25 [3,29 ; 8,37] ; $p < 0,0001$) et 38 % vs. 10% (OR : 5,81 [3,64 ; 9,27] ; $p < 0,0001$) et
- Variation du nombre de jours mensuels avec céphalée d'intensité au moins modérée versus placebo de : -3,9 jours [-4,64 ; -3,21] ($p < 0,0001$) et -3,7 jours [-4,42 ; -2,98] ($p < 0,0001$).

Les résultats de la phase en ouvert (12 semaines supplémentaires) ont suggéré un maintien de l'efficacité du frémamezumab.

La qualité de vie dans l'étude FOCUS (patients en échec de 2 à 4 classes de traitements prophylactiques antérieurs) était un critère de jugement exploratoire, sans valeur démonstrative.

Une analyse post-hoc, sans conclusion formelle possible sur les résultats, suggère une réduction dans le sous-groupe de patients en échec à au moins 3 classes de traitements prophylactiques et en abus médicamenteux (population restreinte pour laquelle le laboratoire revendique l'inscription) sur la variation moyenne du nombre de JMM à 12 semaines entre les groupes frémamezumab et le groupe placebo : -3,7 (0,96) jours [-5,56 ; -1,78] avec une administration mensuelle et -2,7 jours (1,11) [-4,93 ; -0,56] avec une administration trimestrielle.

Pour ce sous-groupe, le nombre de JMM à l'inclusion était respectivement de 17,6 (4,94) jours dans le groupe placebo, de 17,3 (5,03) jours dans le groupe avec une administration mensuelle et de 17,2 (4,39) jours dans le groupe avec une administration trimestrielle.

► Tolérance

Les principaux événements indésirables (EI) rapportés plus fréquemment dans le groupe frémamezumab par rapport au placebo ont été les réactions au site d'injection et les infections dans l'ensemble des études menées versus placebo.

Avec une fréquence de 56% dans l'étude HALO de tolérance à 12 mois pour les réactions au site d'injection (essentiellement une induration 33%, une douleur 31% ou un érythème 26%) et une fréquence de 48% pour les infections (essentiellement une infection des voies respiratoires supérieures 13% et une nasopharyngite 11%).

La fréquence des EI graves a été de moins de 2% dans les études HALO et FOCUS et de 6% dans l'étude HALO de tolérance à 12 mois chez les patients recevant le frémamezumab. La fréquence des événements indésirables ayant entraîné un arrêt du traitement a été de moins de 2% dans les études HALO et FOCUS et de 4% dans l'étude HALO de tolérance à 12 mois.

En termes d'immunogénicité, au cours de l'étude FOCUS comparative versus placebo, 2,8 % des patients (23 patients) traités par le frémamezumab ont développé des anticorps anti-médicament. Onze de ces vingt-trois patients (1,3%) ont développé des anticorps neutralisants.

Dans l'étude HALO de tolérance à 12 mois de traitement, des anticorps anti-médicament ont été détectés chez 2,3 % des patients (43 sur 1 888), avec 0,95 % des patients ayant développé des anticorps neutralisants.

Il est à noter que les atteintes cardiovasculaires graves chez les patients à risque élevé d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires (exclus des protocoles des études) font partie

des risques potentiels importants mentionnés au PGR tandis que la tolérance à long terme, fait partie des informations manquantes.

Discussion

La supériorité d'AJOVY (frémanezumab) par rapport au placebo a été démontrée dans 3 études de supériorité, randomisées, en double-aveugle (avec administration mensuelle et trimestrielle) dans la migraine de l'adulte chronique et épisodique, avec une quantité d'effet modérée.

Chez des patients naïfs de traitement ou avec 1 échec de traitement antérieur, la différence moyenne du nombre de JMM à 3 mois dans 2 études de phase III dans la migraine chronique (≥ 15 jours de céphalées dont ≥ 8 JMM) et épisodique (< 15 jours de céphalées et ≥ 4 JMM) avec une quantité d'effet de -1,3 à -2,1 jours selon l'étude par rapport au placebo.

Chez les patients atteints de migraine en échec de 2 à 4 classes de traitements prophylactiques, la différence moyenne du nombre de JMM à 3 mois dans 1 étude de phase III dans la migraine épisodique et chronique avec une quantité d'effet de -3,1 jours à -3,5 jours par rapport au placebo.

Le frémanezumab (avec administration mensuelle et trimestrielle) a aussi démontré sa supériorité au placebo sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment les pourcentages de patients répondeurs ($\geq 50\%$ de réduction du nombre de JMM) à 12 semaines, la variation du nombre de JMM sous traitement de la crise de migraine à 12 semaines, la variation moyenne du nombre de jours mensuels avec céphalée (JMC) d'intensité au moins modérée à 4 et à 12 semaines.

Le frémanezumab a également démontré sa supériorité par rapport au placebo à 12 semaines sur le score de productivité MIDAS (étude HALO-EM) et sur le score HIT-6 (étude HALO-CM) chez des patients naïfs de traitement ou en échec d'un traitement prophylactique. Chez les patients migraineux en échec de 2 à 4 classes de traitements prophylactiques, la qualité de vie était à caractère exploratoire.

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- Le choix du placebo comme comparateur dans un contexte où des alternatives sont disponibles depuis de nombreuses années en traitement de fond de la migraine est discutable. Ce choix est d'autant plus regrettable pour les études HALO CM et HALO EM incluant des patients naïfs de traitement ou en échec d'un seul traitement pour lesquels il existe des alternatives.
- La population analysée dans l'étude FOCUS et dans les études HALO est une population sélectionnée (ITTm ne correspondant pas à la population ITT) pouvant induire un biais dans l'interprétation de l'effet du traitement.
- Les résultats dans l'indication revendiquée par le demandeur (indication plus restreinte que celle de l'AMM) reposent sur une analyse post-hoc dont il n'est pas possible de tirer de conclusions formelles (problème de la robustesse des données observées). Cette analyse post-hoc concerne un sous-groupe de 79/276 (28,6%) patients du groupe frémanezumab trimestriel et de 79/283 (27,9%) patients du groupe frémanezumab mensuel soit moins d'un tiers des patients dans chaque groupe ; à noter que la randomisation n'était pas stratifiée sur ce critère.
- Les résultats d'efficacité versus placebo sont limités à une durée de 12 semaines en double aveugle. Les résultats d'efficacité à l'issue de 24 semaines en ouvert ont été rapportés uniquement pour l'étude FOCUS.
- aucune donnée robuste de qualité de vie n'est disponible chez les patients en échec de 2 à 4 classes de traitements prophylactiques.
- les données de tolérance sont limitées avec des données jusqu'à un suivi maximal d'un an ; à noter que les agences d'enregistrement ont prévu d'évaluer la sécurité à long terme, a fortiori du fait de l'implication probable du CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) dans l'homéostasie cardiovasculaire et de l'exclusion dans toutes les études des patients avec maladies cardiovasculaires majeures.

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, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbidité.

En l'absence de donnée de qualité de vie robustes chez les patients en échec de 2 à 4 classes de traitements prophylactiques, l'impact d'AJOVY (frémazenumab) sur la qualité de vie et pour ces patients ne peut être évalué.

En conséquence, AJOVY (frémazenumab) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

07.4 Programme d'études

Indications dans la migraine

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
UNITE	<p>Etude de phase IV, randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée <i>versus</i> placebo évaluant l'efficacité et la tolérance du frémazenumab dans le traitement prophylactique de la migraine chez des patients ayant un trouble dépressif majeur.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre de patients estimé : 340 patients - Frémazenumab mensuel 225 mg vs placebo pendant la phase en double aveugle (12 semaines) puis frémazenumab trimestriel 675 mg pendant la phase d'extension (12 semaines) - Critère principal : variation moyenne du nombre de jours mensuel avec migraine 	Q4 2021
PEARL	<p>Etude prospective, européenne, observationnelle chez des patients ayant une migraine épisodique ou chronique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre de patients estimé : 850 patients - Critère principal : Nombre de patients ayant au moins 50% de réduction du nombre de jours mensuels avec migraine 	Q4 2022

Des études correspondant aux activités additionnelles de pharmacovigilance du PGR sont prévues. Ces études sont décrites dans le paragraphe 07.3.2 relatif au PGR.

Autres indications

Des études de phase II investiguent d'autres indications.

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Céphalées post-traumatiques		
NCT03347188	<p>Phase II, en cours Injection SC mensuelle de 675mg de frémazenumab vs placebo, pendant 12 semaines Critère principal : Variation moyenne du nombre de jours mensuels avec céphalée d'intensité au moins modérée</p>	Q4 2020
Fibromyalgie		
NCT03965091	<p>Phase II, en cours Injection SC mensuelle de 225 mg de frémazenumab ou 675 mg de frémazenumab vs placebo, pendant 16 semaines Critère principal : Variation moyenne du score PI-NRS (échelle de douleur)</p>	Q4 2021

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 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 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 privilégier⁵. 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 nationales⁵ avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (grade B ou C, à l'exception du valproate et divalproate de sodium ayant un grade A) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium, gabapentine), antidépresseurs (amitriptyline, venlafaxine), autres bêta-bloquants (aténolol, nadolol, nebivolol, timolol), candesartan, naproxène sodique.

L'érénumab (AIMOVIG), premier anticorps monoclonal anti-CGRP évalué par la Commission en 2019, et le galcanézumab (EMGALITY) second anticorps monoclonal anti-CGRP évalué en 2020, constituent des alternatives 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.

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 d'AJOVY (frémanezumab) dans la stratégie thérapeutique :

Au regard :

- **notamment des données d'efficacité issues de l'étude FOCUS chez les patients en échec de 2 à 4 classes de traitements prophylactiques, et du besoin dans cette situation,**
- **du fait que les patients ayant au moins 8 jours de migraine par mois ont représenté la majorité des patients inclus dans les études d'efficacité,**
- **de l'incertitude sur la tolérance cardiovasculaire apparue chez des patients issus des différentes études alors que les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère étaient exclus par les protocoles,**

la Commission considère qu'AJOVY (frémanezumab) constitue une option médicamenteuse chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois après échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).

La Commission rappelle qu'EMGALITY (galcanézumab) dispose à l'heure actuelle, parmi les trois anticorps anti-CGRP évalués par la Commission, de données de qualité de vie plus robustes (critère secondaire hiérarchisé) dans la population concernée (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).

La Commission souligne que, conformément au RCP, le bénéfice du traitement doit être évalué dans les 3 mois qui suivent l'instauration du traitement avec une décision de poursuite de traitement prise au cas par cas et une évaluation régulière de la réponse clinique recommandée par la suite.

De plus, la Commission rappelle que les données d'efficacité et de tolérance d'AJOVY (frémanezumab) sont limitées à un an. Aucune recommandation d'utilisation au-delà de ce délai ne peut être émise. Selon avis d'expert, la poursuite du traitement au-delà d'un an doit faire l'objet d'une réévaluation neurologique.

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 sévère), faute de donnée comparative versus les autres traitements de fond, AJOVY (frémanezumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 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 des crises de migraine.

► Compte tenu :

- de l'efficacité démontrée avec une quantité d'effet modérée et uniquement versus placebo dans la migraine épisodique et dans la migraine chronique alors que des études versus comparateurs actifs étaient réalisables particulièrement chez les patients inclus en échec à moins de deux traitements prophylactiques,
- des données d'efficacité observées chez les patients en échec de 2 à 4 classes de traitements prophylactiques, et,
- des données de tolérance uniquement à court terme et des incertitudes sur la tolérance à long terme notamment cardiologique et immunologique,
- des données de qualité de vie exploratoires chez les patients en échec de 2 à 4 classes de traitements prophylactiques,

le rapport efficacité/effets indésirables d'AJOVY (frémanezumab) est moyen chez les patients adultes présentant au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire.

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'AJOVY (frémanezumab) ne peut être établi, faute de données.

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

► AJOVY (frémanezumab) constitue une option médicamenteuse chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois après échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique). 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 sévère, AJOVY (frémanezumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert identifié,
- de la supériorité démontrée uniquement 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, avec une quantité d'effet toutefois modérée,
- de l'absence d'impact sur le parcours de vie et/ou de soins du patient en l'absence de donnée robuste de qualité de vie ou de donnée sur l'organisation des soins chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques pour lesquels un besoin particulier existe,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AJOVY (frémanezumab) est :

- **modéré** uniquement chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).
- **insuffisant** pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

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 adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).

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 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du frémanezumab par rapport au placebo :
 - dans la migraine épisodique avec une quantité d'effet modérée sur le critère de jugement principal de variation du nombre de jours de migraine par mois (-1,3 à -1,5 jours chez des patients ayant 9 jours de migraine par mois à l'inclusion),
 - dans la migraine chronique avec une quantité d'effet modérée sur le critère de jugement principal de variation du nombre de jours de migraine par mois (-1,8 à -2,1 jours chez des patients ayant 16 jours de migraine par mois à l'inclusion),
 - dans la migraine épisodique et chronique, chez les patients en échec à 2 à 4 classes de traitements prophylactiques avec une quantité d'effet modérée sur le critère de jugement principal de variation du nombre de jours de migraine par mois (-3,1 à -3,5 jours chez des patients ayant 14 jours de migraine par mois à l'inclusion),
- des données de tolérance disponibles à court terme (suivi maximal de 1 an) avec des incertitudes sur la tolérance à long terme notamment en termes de risques cardiovasculaires et d'immunogénicité,
- des données de qualité de vie uniquement exploratoires chez les patients en échec de 2 à 4 classes de traitement prophylactiques dans cette maladie ayant un impact fort sur celle-ci,

la Commission considère qu'AJOVY (frémanezumab) 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 une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).

09.3 Population cible

La population cible d'AJOVY (frémanezumab) 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 EGB² (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 française⁴⁴.

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'AJOVY (frémanezumab) serait au maximum de l'ordre de 16 800 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

AJOVY (frémanezumab) se présente sous forme d'une seringue préremplie ou d'un stylo prérempli de solution injectable contenant 225 mg de frémanezumab. Les deux conditionnements s'administrent par voie sous-cutanée.

Deux options posologiques sont disponibles :

- 225 mg une fois par mois (administration mensuelle) ou,
- 675 mg tous les trois mois (administration trimestrielle)

La Commission souligne que le conditionnement d'AJOVY (frémanezumab) pour une administration trimestrielle de 675 mg n'est pas adapté et demande :

- la mise à disposition d'un dosage supplémentaire à 675 mg (stylo ou seringue préremplis) afin d'éviter l'administration de 3 injections sous-cutanées successives à 225 mg,
- en cas d'impossibilité, la mise à disposition d'un conditionnement supplémentaire à 3 unités de 225 mg.

► 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 s'interroge sur les conditions restreintes de prescription d'AJOVY (frémanezumab) aux spécialistes en neurologie expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la migraine uniquement et sollicite un élargissement des conditions de prescription également aux spécialistes exerçant au sein des centres de prise en charge de la migraine et des céphalées et aux centres anti-douleur.

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des données de suivi à long terme rapportées dans le cadre du plan de pharmacovigilance et de l'étude de cohorte prospective PEARL évaluant l'utilisation, l'efficacité et la tolérance au long cours du frémanezumab dans la pratique clinique de routine.

⁴⁴ INSEE. Données démographiques au 1^{er} janvier 2018.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 8 juillet 2020 Date d'audition du laboratoire : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui (expert externe)
Présentations concernées	<u>AJOVY 225 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie de 1,5 ml de solution (CIP : 34009 301 745 9 3) <u>AJOVY 225 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 1 stylo prérempli de 1,5 ml de solution (CIP : 34009 301 987 4 2)
Demandeur	TEVA SANTE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 28/03/2019 (procédure centralisée) Des mesures de suivis spécifiques sont prévues dans le cadre du plan de gestion des risques et de minimisation des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : Prescription réservée aux spécialistes en neurologie
Code ATC	N02CD03 Frémanezumab

Etude FOCUS. Analyse en sous-groupe non stratifié : Variation moyenne du nombre de JMM selon le nombre de classes de traitement prophylactique en échec - Population ITTm (phase en double aveugle)

	Placebo (N=278)	Frémanezumab trimestriel (N=276)	Frémanezumab mensuel (N=283)
Patients en échec à 2 traitements prophylactiques			
N	141	140	133
Moyenne à l'inclusion (écart-type)	13,6 (6,17)	13,3 (5,66)	12,8 (5,09)
Variation moyenne : LS* (écart-type)	-1,0 (0,43)	-3,9 (0,44)	-4,7 (0,44)
IC 95%	[-1,84 ; -0,15]	[-4,75 ; -3,04]	[-5,53 ; -3,82]
Patients en échec à 3 traitements prophylactiques			
N	82	85	98
Moyenne à l'inclusion (écart-type)	14,2 (6,05)	14,4 (5,85)	15,2 (5,82)
Variation moyenne : LS* (écart-type)	-0,7 (0,56)	-4,0 (0,58)	-3,6 (0,58)
IC 95%	[-1,78 ; 0,41]	[-5,13 ; -2,84]	[-4,78 ; -2,49]
Patients en échec à 4 traitements prophylactiques			
N	54	49	50
Moyenne à l'inclusion (écart-type)	16,8 (5,63)	16,0 (4,61)	15,3 (5,71)
Variation moyenne : LS* (écart-type)	1,4 (0,97)	-3,9 (0,97)	-4,0 (0,85)
IC 95%	[-0,55 ; 3,30]	[-5,85 ; -2,01]	[-5,72 ; -2,37]

*Les valeurs présentées sont les variations moyennes de nombre de JMM entre la phase de pré-randomisation et la phase de traitement en double-aveugle (ajustées par la méthode des moindres carrés)

Etude FOCUS. Analyse en sous-groupe non stratifié. Variation moyenne du nombre de JMM chez les patients en surconsommation de traitement médicamenteux de crise ou non – Population ITTm (phase en double aveugle)

	Placebo (N=278)	Frémanezumab trimestriel (N=276)	Frémanezumab mensuel (N=283)
Patients en situation de surconsommation de traitement de crise			
N	133	148	146
Variation moyenne : LS* (écart-type)	-0,4 (0,63)	-3,2 (0,63)	-4,4 (0,57)
IC 95%	[-1,66, 0,81]	[-4,4 -1,96]	[-5,51, -3,26]
Patients en situation de non-surconsommation de traitement de crise			
N	145	128	137
Variation moyenne : LS* (écart-type)	-0,7 (0,39)	-4,3 (0,42)	-4,2 (0,43)
IC 95%	[-1,50, 0,05]	[-5,11 ; -3,45]	[-5,03 ; -3,36]

*Les valeurs présentées sont les variations moyennes du nombre de JMM entre la phase de pré-randomisation et la phase de traitement en double-aveugle (ajustées par la méthode des moindres carrés).

Tableau. Analyse en sous-groupe (stratifié). Variation moyenne du nombre de JMM chez les patients en fonction du type de migraine (Migraine chronique ou Migraine épisodique) – Population ITTm (phase en double aveugle)

	Placebo (N=278)	Frémanezumab trimestriel (N=276)	Frémanezumab mensuel (N=283)
Patients avec migraine chronique			
n	167	169	173
Variation moyenne : LS* (écart-type)	-0.7 (0.47)	-3.9 (0.46)	-4.5 (0.45)
IC 95%	[-1.64, 0.20]	[-4.79, -2.99]	[-5.39, -3.61]
Patients avec migraine épisodique			
n	111	107	110
Variation moyenne : LS* (écart-type)	-0.7 (0.43)	-3.7 (0.44)	-3.8 (0.45)
IC 95%	[-1.50, 0.19]	[-4.59, -2.84]	[-4.66, -2.90]