



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 MARS 2022

erenumab

AIMOVIG 70 mg, solution injectable en stylo prérempli
AIMOVIG 140 mg, solution injectable en stylo prérempli

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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).

Service médical rendu désormais important (auparavant il était modéré) dans l'indication précitée.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge

► 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 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).

Le choix du traitement prophylactique repose sur les effets indésirables, les contre-indications, les interactions et les éventuelles pathologies associées du patient. Les molécules ayant l'AMM en traitement prophylactique de la migraine et étant utilisées en première intention sont les bêta-bloquants (métoprolol et propranolol) et le topiramate. L'amitriptyline (spécialités LAROXYL en comprimé pelliculé et solution buvable) dispose également d'une indication dans le traitement de fond de la migraine chez l'adulte. Cette indication n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission à ce jour. Les récentes recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées positionnent l'amitriptyline comme traitement de première ligne de la migraine épisodique en cas d'échec ou de contre-indication aux bêta-bloquants.

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

- les traitements oraux disposant d'une AMM en traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxetorone, flunarizine) mais étant utilisés en traitement de recours uniquement en raison de leur profil de tolérance notamment,
- les anticorps anti-CGRP (érénumab [AIMOVIG], galcanézumab [EMGALITY] et frémanezumab [AJOVY] constituant des alternatives chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire,
- la spécialité BOTOX (toxine botulinique A) disposant d'une extension d'indication récente spécifiquement dans la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours de migraine par mois) ayant été récemment évaluée par la Commission (avis CT du 17 novembre 2021) ; cette spécialité constitue une option médicamenteuse en traitement prophylactique de la migraine chronique chez des patients adultes n'ayant pas répondu ou étant intolérants aux autres traitements prophylactiques oraux de la migraine.

D'autres molécules sont également utilisées hors AMM dans le traitement de fond de la migraine avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (élévé à modéré) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium), bêta-bloquants (aténolol, nebivolol, timolol), candesartan.

Place dans la stratégie thérapeutique de AIMOVIG (erenumab) dans le périmètre d'indication faisant l'objet de la présente réévaluation :

Au regard :

- des données d'efficacité de l'erenumab versus placebo, issues de l'étude LIBERTY précédemment évaluée, chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques et pour majorité avec au moins 8 jours de migraine par mois, et du besoin médical chez ces patients, ayant notamment conduit à la recommandation de remboursement dans cette situation,
- des nouvelles données comparatives, ayant démontré la supériorité *versus* topiramate sur le taux d'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables (critère de jugement principal de tolérance de l'étude HER-MES), dans une population majoritairement naïve (59,4 %) ou en échec à un seul traitement (30,7 %) et donc non recommandée à la prise en charge,
- de l'incertitude sur la tolérance cardiaque apparue chez des patients issus des différentes études alors que les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère étaient exclus par les protocoles, incertitude qui persiste malgré les nouvelles données de tolérance,

la Commission considère que AIMOVIG (erenumab) reste une option médicamenteuse chez les patients 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 un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).

Les nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier la place dans la stratégie thérapeutique de AIMOVIG (erenumab) précédemment établie par la Commission dans son avis d'inscription du 27 février 2019.

Il est souligné que l'étude LIBERTY a été réalisée uniquement à la dose de 140 mg/mois et que AIMOVIG (erenumab), selon son RCP, peut être administré à la posologie de 70 ou 140 mg/mois. Aucun critère ne permet de définir quels patients bénéficieront de l'une ou l'autre des doses en initiation de traitement et de quelle façon l'adaptation posologique (augmentation ou diminution de dose) sera réalisée.

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.

Les données d'efficacité au-delà d'un an de traitement restent limitées. Selon avis d'expert, la poursuite du traitement au-delà d'un an doit faire l'objet d'une réévaluation neurologique.

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR et de l'ASMR à la demande du laboratoire
Indication concernée	<p><u>Indication de l'AMM :</u> AIMOVIG (erenumab) est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.</p> <p><u>La demande de réévaluation concerne un périmètre restreint par rapport à l'AMM :</u> 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).</p>
SMR	<p>IMPORTANT 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)</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données initiales ayant démontré la supériorité de l'erenumab 70 et 140 mg par rapport au placebo avec une quantité d'effet modeste sur la variation du nombre de jours de migraine par mois dans la migraine épisodique et chronique, dont une étude (LIBERTY) spécifiquement chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques et pour majorité avec au moins 8 jours de migraine par mois, - des nouvelles données comparatives, ayant démontré la supériorité <i>versus</i> topiramate sur le taux d'arrêt de traitement (critère de jugement principal de tolérance de l'étude HER-MES), dans une population majoritairement naïve (59,4 %) ou en échec à un seul traitement (30,7 %) et donc non recommandée à la prise en charge, - de l'absence de données robustes de qualité de vie, - et malgré le besoin médical dans cette population, <p>la Commission considère qu'AIMOVIG (erenumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).</p>
ISP	AIMOVIG (erenumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Place dans la stratégie thérapeutique de AIMOVIG (erenumab) dans le périmètre d'indication faisant l'objet de la présente réévaluation :</u></p> <p>Au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> • des données d'efficacité de l'erenumab versus placebo, issues de l'étude LIBERTY précédemment évaluée, chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques et pour majorité avec au moins 8 jours de migraine par mois, et du besoin médical chez ces patients, ayant notamment conduit à la recommandation de remboursement dans cette situation, • des nouvelles données comparatives, ayant démontré la supériorité <i>versus</i> topiramate sur le taux d'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables (critère de jugement principal de tolérance de l'étude HER-MES), dans une population majoritairement naïve (59,4 %) ou en échec à un seul traitement (30,7 %) et donc non recommandée à la prise en charge, • de l'incertitude sur la tolérance cardiaque apparue chez des patients issus des différentes études alors que les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère étaient exclus par les protocoles, incertitude qui persiste malgré les nouvelles données de tolérance, <p>la Commission considère que AIMOVIG (erenumab) reste une option médicamenteuse chez les patients 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 un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).</p> <p>Les nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier la place dans la stratégie thérapeutique de AIMOVIG (erenumab) précédemment établie par la Commission dans son avis d'inscription du 27 février 2019.</p>

	<p>Il est souligné que l'étude LIBERTY a été réalisée uniquement à la dose de 140 mg/mois et que AIMOVIG (erenumab), selon son RCP, peut être administré à la posologie de 70 ou 140 mg/mois. Aucun critère ne permet de définir quels patients bénéficieront de l'une ou l'autre des doses en initiation de traitement et de quelle façon l'adaptation posologique (augmentation ou diminution de dose) sera réalisée.</p> <p>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.</p> <p>Les données d'efficacité au-delà d'un an de traitement restent limitées. Selon avis d'expert, la poursuite du traitement au-delà d'un an doit faire l'objet d'une réévaluation neurologique.</p>
Population cible	<p>La population cible d'AIMOVIG (erenumab) n'a pas été modifiée depuis la dernière évaluation et serait au maximum de l'ordre de 16 800 patients.</p>
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Conformément à la demande réalisée dans l'avis d'inscription de AIMOVIG (erenumab) du 27 février 2019, 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.</p> <p>La Commission s'interroge sur les conditions restreintes de prescription de AIMOVIG (erenumab) 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. Dans la mesure du possible, la décision de recourir à ce traitement par les spécialistes non-neurologues exerçant au sein de ces centres sera prise en RCP.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) des spécialités AIMOVIG (erenumab) 70 et 140 mg, solution injectable en stylo prérempli, à la demande du laboratoire dans une indication restreinte de l'AMM.

Pour rappel, les spécialités AIMOVIG (erenumab) disposent depuis le 26 juillet 2018 (dosage à 70 mg) et le 26 avril 2019 (dosage à 140 mg) d'une indication AMM en prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

Dans son avis d'inscription du 27 février 2019¹, la Commission avait octroyé à AIMOVIG (erenumab) 70 mg :

- **un service médical rendu (SMR) modéré uniquement dans une population restreinte de l'AMM** correspondant aux patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien) ; la Commission a également considéré que AIMOVIG (erenumab) **n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique** de prise en charge des patients concernés,
- **un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale** chez les autres patients du périmètre de l'indication de l'AMM (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) en considérant que AIMOVIG (erenumab) n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique de la migraine épisodique ou chronique chez ces patients faute de donnée comparative *versus* les autres traitements de fond.

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

La présente demande de réévaluation concerne uniquement l'indication correspondant au périmètre de remboursement défini par la Commission dans son avis d'inscription du 27 février 2019¹, à savoir 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).

02 INDICATION

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

La demande de réévaluation concerne un périmètre restreint par rapport à l'AMM : « 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) ».

¹ Avis de la Commission du 27 février 2019. AIMOVIG. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908652/fr/aimovigerenumab [accédé le 12/10/2021]

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 ayant au moins 4 jours de migraine par mois au moment de l'instauration du traitement par erenumab.

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

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

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

Populations particulières

Patients âgés (65 ans et plus)

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

Insuffisance rénale / insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

04 BESOIN MEDICAL

La prévalence de la migraine est estimée à environ 12 % des adultes de la population française² avec une prédominance féminine de trois femmes pour un homme (entre 15 et 18 % des femmes affectées contre seulement 6 % d'hommes)^{2,3}. Elle débute avant l'âge de 40 ans dans 90 % des cas et est le plus fréquemment observée chez les jeunes adultes entre 30 et 40 ans².

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

Le diagnostic de migraine repose sur la triade symptomatique suivante³ :

- une évolution par crises récurrentes, séparées par des intervalles libres de toute douleur,

² <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine> [consulté le 12/10/2021]

³ Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G et al. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. J Headache Pain. 2014 ; 15:2. doi: 10.1186/1129-2377-15-2

⁴ Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition Cephalgia 2018 38 : 1–211

⁵ Société Française d'Etudes des migraines et céphalées (SFEMC) : <https://www.sfemc.fr/maux-de-tete/la-migraine/4-cest-quoi-la-migraine.html> [consulté le 16/07/2020]

- 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 suivantes⁴ :

- unilatérales,
 - pulsatiles,
 - modérées ou sévères,
 - aggravées par des activités physiques 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 heure⁴.

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^{4,6}. En France, une étude en population générale adulte a estimé la prévalence de la migraine chronique à 1,7%⁶. 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^{7,8}.

De par sa symptomatologie clinique, la migraine est une maladie douloureuse et invalidante qui peut se traduire par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie notamment pour les patients souffrant de migraine sévère, ainsi que le soulèvent notamment les associations de patients. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe par ailleurs la migraine au 6^{ème} rang mondial des causes d'années de vie perdues pour incapacité (YLD - years lost due to disability)⁹ en 2016.

La prise en charge de la migraine repose sur le traitement des crises par des molécules non spécifiques (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou spécifiques de la migraine (triptans principalement). Selon la symptomatologie des crises (fréquence et sévérité) et leur impact sur la vie quotidienne, un traitement de fond peut être instauré. Les molécules ayant l'AMM en traitement prophylactique de la migraine et étant utilisées en première intention sont les bêta-bloquants (métoprolol et propranolol) et le topiramat^{8,10}. L'amitriptyline (spécialité LAROXYL) dispose également d'une indication dans le traitement de fond de la migraine chez l'adulte. Cette indication n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission à ce jour. Les récentes recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées¹⁰ positionnent l'amitriptyline comme traitement de première ligne de la migraine épisodique en cas d'échec ou de contre-indication aux bêta-bloquants.

⁶ 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

⁷ <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/migraine/symptomes-facteurs-declenchants-evolution> [consulté le 16/11/2018]

⁸ 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

⁹ Organisation mondiale de la santé (OMS) - <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> [consulté le 19/11/2018]

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

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

- les traitements oraux disposant d'une AMM en traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxetorone, flunarizine) mais étant utilisés en traitement de recours uniquement, en raison de leur profil de tolérance notamment⁸,
- les anticorps anti-CGRP (érénumab [AIMOVIG], galcanézumab [EMGALITY] et frémanezumab [AJOVY]) constituant des alternatives chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire^{1,11,12} ; Il est à noter qu'à ce jour, ces trois spécialités sont uniquement inscrites sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (Journal Officiel du 2 octobre 2019 pour AIMOVIG (érénumab), du 20 janvier 2021 pour EMGALITY (galcanézumab) et du 7 avril 2021 pour AJOVY (frémanezumab))¹³ ; Aucune spécialité n'est en revanche inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux,
- la spécialité BOTOX (toxine botulinique A) disposant d'une extension d'indication récente spécifiquement dans la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours de migraine par mois) ayant été récemment évaluée par la Commission (avis CT du 17 novembre 2021¹⁴) ; cette spécialité constitue une option médicamenteuse en traitement prophylactique de la migraine chronique chez des patients adultes n'ayant pas répondu ou étant intolérants aux autres traitements prophylactiques oraux de la migraine et est inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (Journal Officiel du 4 janvier 2022).

D'autres molécules sont également utilisées hors AMM dans le traitement de fond de la migraine^{3,10}, avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (élévé à modéré) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium), bêta-bloquants (aténolol, nebivolol, timolol), candesartan.

Une méta-analyse récente (Jackson et al. 2015)¹⁵ 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 sévère (≥ 8 jours de migraine par mois), de son caractère invalidant avec un impact sur la qualité de vie, et des molécules actuellement disponibles après échec d'au moins deux traitements, il persiste un besoin de disposer d'alternatives en prophylaxie de la migraine ayant une meilleure efficacité et dont les effets indésirables sont moindres, et permettant une amélioration de la qualité de vie. Le besoin médical est considéré comme partiellement couvert.

¹¹ Avis de la Commission du 24 juin 2020. EMGALITY. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191463/fr/emgalitygalcanezumab [accédé le 12/10/2021]

¹² Avis de la Commission du 16 septembre 2020. AJOVY Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202357/fr/ajovy [accédé le 12/10/2021]

¹³ EMGALITY (galcanézumab) et AJOVY (frémanezumab) ont obtenu 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), respectivement :

- un SMR important et une ASMR V lors de son inscription le 24 juin 2020,
- un SMR modéré et une ASMR V lors de son inscription le 16 septembre 2020.

¹⁴ Avis de la Commission du 17 novembre 2021. BOTOX. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3303898/fr/botox-50-100-200-mg-toxine-botulinique-type-a-migraine-chronique [accédé le 31/01/2022]

¹⁵ 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) de AIMOVID (érénumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation soit en prophylaxie de la migraine sévère chez l'adulte ayant au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire ((infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien)).

05.1 Médicaments

Les CCP de AIMOVID (érénumab) dans cette indication sont par conséquent :

- les traitements de recours oraux,
- les traitements de recours injectables parmi lesquels les anticorps anti-CGRP (galcanézumab [EMGALITY] et frémanezumab [AJOVY]) et la spécialité BOTOX (toxine botulinique A).

Il est à noter qu'à ce jour, les anti-CGRP sont uniquement inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (Journal Officiel du 2 octobre 2019 pour AIMOVID (érénumab), du 20 janvier 2021 pour EMGALITY (galcanézumab) et du 7 avril 2021 pour AJOVY (frémanezumab), et Journal Officiel du 4 janvier 2022 pour BOTOX (toxine botulinique A)). Aucune de ces spécialités n'est en revanche inscrite sur la liste des spécialités remboursables en ville limitant leur disponibilité.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Traitements de recours oraux						
SANMIGRAN (pizotifène) <i>Centre Spécialités Pharmaceutiques</i> s	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)
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
Traitements de recours injectables						
EMGALITY (galcanézumab) <i>Lilly</i>	Oui	Prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.	24/06/2020 (Inscription)	<ul style="list-style-type: none"> - Important uniquement chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave). - Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM. 	[...] ASMR V chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave).	Oui (Collectivités uniquement)

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
AJOVY (frémamezumab) Teva	Oui	Prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.	16/09/2020 (Inscription)	<ul style="list-style-type: none"> - 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 (maladie cardiovasculaire ou ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique). - Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM. 	[...] ASMR V chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (maladie cardiovasculaire ou ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).	Oui (Collectivités uniquement)
BOTOX (toxine botulinique de type A) Allergan France	Non	Traitement prophylactique de la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois, dont au moins 8 jours de migraine par mois) chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine.	17/11/2021 (Extension d'indication)	Modéré	[...] ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle en traitement prophylactique de la migraine chronique chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine.	Oui (Collectivités uniquement)

*classe pharmaco-thérapeutique, Réeval. : 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.

A noter que les spécialités LAROXYL (amitriptyline) comprimé pelliculé et solution buvable disposent d'une AMM dans la même situation clinique que AIMOVIG (erenumab) en traitement de fond de la migraine mais n'ont pas été évaluées par la Commission à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement dans cette indication par le laboratoire exploitant concerné (TEOFARMA). Elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

Par ailleurs, l'eptinezumab (spécialité VYEPTI 100 mg solution à diluer pour perfusion), anti-CGRP administré par voie IV, a obtenu une AMM récente le 24 janvier 2022 dans la prophylaxie de la migraine chez les adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois. Il est également retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

D'autres molécules ne disposant pas d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine sont citées dans les récentes recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées¹⁰ avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (élévé à modéré) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium), bêta-bloquants (aténolol, nebivolol, timolol), candesartan. Ils sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

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 cliniquement pertinents de AIMOVIG (érenumab) dans l'indication faisant l'objet de la présente réévaluation (*i.e.* dans les situations de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire) sont :

- les traitements de recours oraux et injectables (anti CGRP et toxine botulinique de type A) cités dans le tableau,
- les molécules suivantes disposant d'une AMM en prophylaxie de la migraine, sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée : spécialités LAROXYL (amitriptyline) comprimé pelliculé et solution buvable et l'antiCGRP à base d'eptinezumab (spécialité VYEPTI 100 mg solution à diluer pour perfusion),
- les molécules citées utilisées hors-AMM.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUÉE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité AIMOVIG (erenumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication suivante : « Traitement préventif de la migraine chez l'adulte » sans distinction du seuil de jours de migraine mensuel correspondant à une AMM plus large que l'AMM européenne qui concerne uniquement les patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Populations restreintes par rapport à l'AMM
Allemagne	Oui (novembre 2018)	Patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois et étant en échec à au moins 5 traitements prophylactiques antérieurs
Espagne	Oui (novembre 2019)	Patients ayant au moins 8 jours de migraine par mois et étant en échec à au moins 3 traitements prophylactiques antérieurs
Italie	Oui (juillet 2020)	
Belgique	Oui (juin 2021)	
Portugal	Oui (février 2021)	Patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois et étant en échec à au moins 3 traitements prophylactiques antérieurs
Royaume-Uni	Oui (mars 2021)	

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	27 février 2019
Indication	« Aimovig est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. »
SMR (libellé)	- Modéré uniquement chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien), - Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale chez les autres patients du périmètre de l'indication de l'AMM.
ASMR (libellé)	Compte tenu : - de la supériorité de l'erenumab 70 et 140 mg démontrée par rapport au placebo dans la migraine épisodique avec une quantité d'effet modeste sur la variation du nombre de jours de migraine par mois (-1,04 à -1,85 jours selon la dose chez des patients présentant 8 jours de migraine par mois à l'inclusion), - de la supériorité de l'erenumab 70 et 140 mg démontrée par rapport au placebo dans la migraine chronique avec une quantité d'effet modeste sur la variation du nombre de jours de migraine par mois (-2,45 à -2,46 jours selon la dose chez des patients présentant 18 jours de migraine par mois à l'inclusion), - de la supériorité de l'erenumab 140 mg démontrée par rapport au placebo dans la migraine épisodique, chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques (30,3 % de répondeurs versus 13,7 % (OR = 2,73, IC95% [1,43 ; 5,19]) avec une supériorité également observée dans le sous-groupe stratifié de patients ayant 8 à 14 jours de migraine par mois : 31 % versus 15,1 % (OR = 2,52, IC95% [1,19 ; 5,33]), - des données de tolérance disponibles à court terme avec notamment une incertitude sur la tolérance cardiaque observée dans les phases en ouvert des études (jusqu'à 1 an de recul pour 52 % des patients exposés) chez des patients initialement exempts de maladie cardiovasculaire sévère, la Commission considère qu'AIMOVIG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).
Place dans la stratégie thérapeutique	<u>Place dans la stratégie thérapeutique d'AIMOVIG :</u> Au regard notamment des données d'efficacité issues du sous-groupe stratifié de patients ayant 8 à 14 jours de migraine par mois de l'étude LIBERTY chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques, AIMOVIG constitue une alternative chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois après échec à au moins deux traitements prophylactiques. L'intérêt de traiter les patients au-delà de 1 an de traitement n'est pas connu faute de données.

	<p>Au regard de l'incertitude sur la tolérance cardiaque apparue chez des patients issus des différentes études alors que les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère étaient exclus par les protocoles, la Commission recommande l'usage d'AIMOVIG uniquement chez les patients sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).</p> <p>Il est souligné que l'étude LIBERTY a été réalisée uniquement à la dose de 140 mg/mois et que AIMOVIG, selon son RCP, peut être administré à la posologie de 70 ou 140 mg/mois. Aucun critère ne permet de définir quels patients bénéficieront de l'une ou l'autre des doses en initiation de traitement et de quelle façon l'adaptation posologique de dose (augmentation ou diminution) sera réalisée. Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 3 mois de traitement et une évaluation régulière de la nécessité de continuer le traitement est recommandée.</p> <p>Dans les autres situations cliniques (incluant les patients avec moins de 8 jours de migraine par mois, naïfs de traitement ou en échec à une seule alternative ainsi que les patients avec atteinte cardiovasculaire), faute de donnée comparative versus les autres traitements de fond, AIMOVIG n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la migraine épisodique ou de la migraine chronique.</p>
Etudes demandées	<p>La Commission souhaite être destinataire des données de tolérance à long terme de l'étude LIBERTY (à l'issue de la phase d'extension de 156 semaines) prévues courant 2022 ainsi que des données de suivi à long terme rapportées dans le cadre du plan de pharmacovigilance (données de l'étude non-interventionnelle issue des Registres nordiques prévues en août 2024 et données d'extension à 5 ans de l'étude de recherche de dose 20120178 prévues pour le dernier trimestre 2020).</p>

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'examen initial de la spécialité AIMOVIG (erenumab) dans son indication AMM de prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois avait principalement reposé sur :

- 3 études de phase III ayant évalué l'efficacité de l'erenumab par rapport au placebo dans la migraine épisodique¹⁶ :
 - o l'étude STRIVE¹⁷ a évalué l'efficacité de l'erenumab 70 et 140 mg à 24 semaines,
 - o l'étude ARISE¹⁸ a évalué l'efficacité de l'erenumab 70 mg à 12 semaines,
 - o l'étude LIBERTY (non publiée) a évalué l'efficacité de l'erenumab 140 mg à 12 semaines spécifiquement chez des patients en échec à au moins deux traitements prophylactiques antérieurs,
- 1 étude de phase II (20120295)¹⁹ ayant évalué l'efficacité de l'erenumab par rapport au placebo dans la migraine chronique²⁰,
- 1 étude de phase II (étude 20120178)²¹ de recherche de dose dans la migraine épisodique.

¹⁶ La migraine épisodique correspond à un **nombre de jours de migraine par mois entre 4 et 14 jours inclus**.

¹⁷ Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al. A Controlled trial of erenumab for episodic migraine. N Engl J Med 2017;377:2123-32.

¹⁸ Dodick DW, Ashina M, Brandes JL et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. Cephalalgia 2018;38:1026-37.

¹⁹ 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.

²⁰ La migraine chronique correspond à un **nombre ≥ 15 jours de céphalées par mois dont au moins 8 jours de migraine**.

²¹ Sun H, Dodick DW, Silberstein S et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol 2016;15:382-90.

Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis d'inscription du 17 février 2019¹ sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation dans le périmètre de remboursement préalablement défini par la Commission (patients sévères avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire) sont :

- une étude de phase IV HER-MES²² de supériorité, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, comparative *versus* topiramate chez des patients adultes atteints de migraine épisodique ou chronique pendant 24 semaines. Le critère de jugement principal était le taux d'arrêt de traitement lié à un événement indésirable. Les résultats d'efficacité disponibles, uniquement exploratoires, ne sont pas décrits étant donné qu'aucune conclusion formelle ne peut être retenue,
- les données de tolérance actualisées de deux études réalisées chez des patients atteints de migraine épisodique et ayant été préalablement évaluées par la Commission :
 - l'étude LIBERTY (à l'issue de la phase d'extension de 156 semaines soit 3 ans) chez des patients en échec à au moins deux traitements prophylactiques antérieurs
 - l'étude de phase II de recherche de dose (étude 20120178) à l'issue de la phase d'extension de 256 semaines soit 5 ans,

Ces données seront présentées dans la rubrique « 8.3. Tolérance » du présent avis.

- le rapport d'une étude observationnelle AVIR (non publiée) réalisée à partir d'une cohorte de 100 patients français traités par enerumab (AIMOVIG) dans le cadre d'un accès compassionnel et étant inclus dans une base de données pilote de la migraine InovPain répertoriant des patients atteints de migraine venant consulter dans les centres d'évaluation et traitement de la douleur (CETD) à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) et au CHU de Nice. Les résultats de cette analyse ne seront pas détaillés compte-tenu des principales limites suivantes :
 - la transposabilité des résultats de cette analyse par rapport à la population française est limitée, l'analyse ayant porté uniquement sur des patients issus d'un seul centre français (CHU de Nice),
 - le biais de sélection induit par le choix de restriction aux 100 premiers patients traités par enerumab sans précision sur le rationnel de ce choix,
 - le caractère purement descriptif et exploratoire de cette analyse, aucun objectif et aucune hypothèse statistique n'ayant été planifiée au protocole.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 17 février 2019)

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

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

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

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

²² Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. Cephalgia. 2022;42(2):108-118.

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

Les patients inclus devaient avoir 4 à 15 jours de migraine et moins de 15 jours de céphalées par mois depuis 3 mois. Les patients en échec thérapeutique à plus de 2 traitements prophylactiques, et avec une maladie cardiaque sévère²³ dans les 12 mois ont été exclus.

L'âge médian des patients était de 42 ans dans l'étude STRIVE et 43 ans dans l'étude ARISE et la majorité (85 %) étaient des femmes.

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

Un peu plus de la moitié des patients étaient naïfs de traitement de fond (51 à 56 % selon l'étude) et 41 à 43 % ont reçu un traitement antérieur (principalement : topiramate, les bêta-bloquants et les antidépresseurs tricycliques). Au cours de l'étude, les patients ont reçu des traitements aigus de la crise principalement de type triptans (56 à 64 % des patients) et traitements antalgiques non opioïdes (73 à 84 %) et un faible nombre de patients a reçu un traitement concomitant prophylactique (2 % à 6 % selon l'étude) autorisé également par le protocole²⁴.

Résultats STRIVE à 24 semaines : la supériorité de l'erenumab 70 et 140 mg par rapport au placebo a été démontrée sur la variation moyenne du nombre de jours de migraine par mois entre l'inclusion et les 3 derniers mois de traitement de la période de 24 semaines (critère de jugement principal) sur la population *Efficacy Analysis Set*²⁵:

- erenumab 70 mg versus placebo : -1,40 ; IC_{95%} [-1,88 ; -0,92] (p<0,001),
- erenumab 140 mg versus placebo : -1,85 ; IC_{95%} [-2,33 ; -1,37] (p<0,001).

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

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

- taux de répondeurs : 43,3 % vs 26,6 % (OR = 2,13 ; IC_{95%} [1,52, 2,98] ; p < 0,001) et 50,0 % vs 26,6 % (OR = 2,81 ; IC_{95%} [2,01, 3,94] ; p < 0,001),
- variation moyenne du nombre de jours sous traitement spécifique de la crise : - 0,94 ; IC_{95%} [-1,23, -0,64] ; p < 0,001) et -1,42 ; IC_{95%} [-1,71, -1,12] ; p < 0,001).

Résultats ARISE à 12 semaines : la supériorité de l'erenumab 70 mg par rapport au placebo a été démontrée sur la variation moyenne du nombre de jours de migraine par mois entre l'inclusion et le dernier mois de traitement de la période de 12 semaines (critère de jugement principal) sur la population *Efficacy Analysis Set* avec une différence moyenne ajustée intergroupe versus placebo de -1,04 IC_{95%} [-1,61 ; -0,47] (p< 0,001).

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

- taux de répondeurs : 39,7 % vs 29,5 % ; OR= 1,59 ; IC_{95%} [1,12, 2,27] (p =0,010),
- variation du nombre de jours sous traitement spécifique de la crise : différence moyenne ajustée intergroupe versus placebo : -0,59 ; IC_{95%} [-0,96, -0,21] (p =0,002).

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

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

²³ Infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable, ou pontage coronarien ou autre procédure de revascularisation.

²⁴ Le traitement prophylactique concomitant a été autorisé au cours de l'étude uniquement si un seul traitement était administré à l'inclusion et si le patient avait déjà reçu ce traitement à dose stable dans les 2 mois précédent l'étude.

²⁵ La population *Efficacy Analysis Set* correspond aux patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant eu au moins un changement par rapport à l'inclusion dans la mesure des JMM au cours de la phase en double-aveugle.

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

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

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

Les analyses en sous-groupe de patients avec un nombre de JMM de 8 à 14 à l'inclusion (facteur de stratification) ont montré une supériorité de l'erenumab par rapport au placebo de 31 % versus 15,1 % (OR = 2,52 IC_{95%} [1,19 ; 5,33]) et une absence de différence dans le sous-groupe de patients avec 4 à 7 JMM.

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

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

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

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

La supériorité de l'erenumab 70 et 140 mg par rapport au placebo a été démontrée sur la variation moyenne du nombre de JMM à 12 semaines (critère de jugement principal) : -2,46 IC_{95%} [-3,52 ; -1,39] (p< 0,001) et - 2,45 IC_{95%} [-3,51 ; -1,38] (p< 0,001). Les analyses en sous-groupes suggèrent des résultats similaires à ceux observés dans la population générale hormis dans les sous-groupes traités à la dose de 140 mg suivants : naïf de traitement par topiramate (-0,56 IC_{95%} [-2,12 ; 0,99]) et sans échec thérapeutique (-0,47 IC_{95%} [-2,39 ; 1,46]).

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

- taux de répondeurs: 39,9 % versus 23,5 % (OR : 2,18 IC_{95%} [1,46 ; 3,27] ; p < 0,001) et 41,2 % versus 23,5 % (OR : 2,34 IC_{95%} [1,56 ; 3,51] ; p < 0,001)
- variation moyenne du nombre de jours sous traitement de la crise : -1,86 IC_{95%} [-2,60, -1,13] (p < 0,001) et -2,55 IC_{95%} [-3,28, -1,82] (p < 0,001)

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

08.2 Qualité de vie

8.2.1 Rappel des données de qualité de vie précédemment examinées par la Commission (avis du 17 février 2019¹)

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

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

Concernant l'étude STRIVE, la variation des scores MPFID (score d'incapacité physique et score d'impact sur les activités quotidiennes) à 24 semaines a été significativement supérieure dans les groupes erenumab 70 mg et 140 mg par rapport au placebo avec des variations comprises entre -1,86 et -2,57, sur une échelle variant de 0 à 100.

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

8.2.2 Nouvelles données de qualité de vie fournies à l'appui de cette réévaluation

La qualité de vie a été évaluée en tant que critère de jugement exploratoire dans l'étude HER-MES réalisée en double aveugle. De ce fait, aucun résultat robuste ne peut être retenu sur ce critère.

08.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission (avis du 17 février 2019¹)

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

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

Les données issues des phases d'extension des études cliniques (jusqu'à 1 an d'administration continue pour 52 % des patients exposés à au moins une dose d'erenumab) ont rapporté un plus grand nombre de patients présentant des EI (de 62 à 67 % selon le dosage contre 47 % à 12 semaines) et des cas de développement d'anticorps anti-erenumab (compris entre 3,5 % et 12,3 % selon les études et le dosage) et d'anticorps neutralisants. A noter 2 décès de cause cardiovasculaire n'ayant pas été considérés comme liés au traitement au cours des phases d'extension des études alors que les patients atteints de maladie cardiaque sévère étaient exclu par les protocoles ».

8.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation

8.3.2.1 Etude HER-MES

Etude HER-MES	
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03828539
Objectif principal de l'étude	Démontrer la tolérance et l'efficacité de AIMOVIG (erenumab) par rapport au topiramate à la dose maximale tolérée chez des patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois (JMM), naïfs de traitement ou ayant jusqu'à 3 échecs ou contre-indications aux traitements antimigraineux prophylactiques suivants : propranolol/métoprolol, flunarizine et amitriptyline.
Type de l'étude	Étude de phase IV de supériorité, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, double placebo, en groupes parallèles, comparative versus topiramate chez des patients adultes atteints de migraine épisodique ou chronique pendant 24 semaines. La randomisation était stratifiée sur le nombre de jours de migraine par mois (JMM) à l'inclusion : 4 à 7 ; 8 à 14 ou ≥15 JMM.

Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 22/02/2019 – 23/07/2020 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 02/10/2020 Etude conduite dans 82 centres dans 1 pays (Allemagne)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients adultes âgés de ≥ 18 à ≤ 65 ans à la visite de sélection, - Antécédents documentés de migraine (avec ou sans aura) depuis au moins 12 mois selon les critères de l'<i>International Classification of Headache Disorders-3rd Edition</i> (ICHD-3), - JMM ≥ 4 (au cours d'au moins 2 crises distinctes) en moyenne sur les 3 derniers mois précédant la visite de sélection (selon les critères ICHD-3), - Patients naïfs de traitement ou ayant jusqu'à 3 échecs²⁶ ou contre-indications aux traitements antimigraineux prophylactiques suivants : propranolol/métoprolol, flunarizine et amitriptyline, - Patients stables sous traitement non-pharmacologique (réaction biologique, psychothérapie ou autre intervention accepté localement) pendant les 3 derniers mois précédant la visite de sélection, - Fréquence des migraines ≥ 4 jours pendant la période d'inclusion.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Début de la migraine après 50 ans, - Impossibilité de différencier la migraine des autres céphalées, - Antécédents de migraine hémiplégiique ou d'algie vasculaire de la face, - Patients déjà traités par topiramate, valproate ou onabotulinumtoxine A, - Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, angine de poitrine instable, ou pontage coronarien ou autres procédures de revascularisation dans les 12 mois précédant le début du traitement, - Utilisation de traitement antimigraineux prophylactique avec 5 demi-vies d'élimination ou tout dispositif ou procédure au cours du mois précédent l'inclusion ou durant la phase d'inclusion, - Utilisation d'analgésiques contenant des opioïdes ou du barbiturique ≥ 4 jours par mois au cours du mois précédent l'inclusion ou durant la phase d'inclusion, - Syndromes actifs de douleur chronique (fibromyalgie, douleurs pelviennes), - Antécédents ou actuels troubles psychiatriques majeurs (schizophrénie, trouble bipolaire, trouble de la personnalité de type B), - Dépression documentée par un score BDI-II > 19 lors de la visite de sélection, - Antécédents de troubles épileptiques ou d'autres troubles neurologiques importants autres que la migraine, - Grossesse ou allaitement
Schéma de l'étude	<p>Le schéma démontre une randomisation au cours de la phase de screening (Week -6 to Week -4). L'Up titration Phase commence à la fin de la phase de screening et se termine à la fin de la phase de maintien (Week 6). La phase de maintien dure 18 semaines. Une phase de suivi de 4 semaines suit la dernière visite de la phase de maintien. Les deux groupes reçoivent soit Erenumab s.c. + Topiramate placebo oral, soit Topiramate oral + Erenumab placebo s.c.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir pendant 24 semaines :</p> <p><u>Groupe erenumab :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 injection d'erenumab 70 mg ou 140 mg²⁷ toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée + placebo quotidien de topiramate par voie orale.

²⁶ L'échec est défini comme une absence de réduction significative de la fréquence des céphalées après administration d'un traitement durant une période appropriée (au moins 2 à 3 mois comme recommandé par la European Headache Federation) à la (aux) dose(s) thérapeutique(s) généralement acceptée(s) selon l'investigateur au cours des 5 dernières années précédant la visite de sélection.

²⁷ En cas de réponse insuffisante à la dose de 70 mg d'erenumab, la dose de traitement était augmentée à 140 mg. Néanmoins, la réduction de dose n'était pas autorisée.

	<p><u>Groupe topiramate :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 25 à 100 mg de topiramate par jour par voie orale + 1 injection de placebo d'erenumab toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée ; l'adaptation de dose de topiramate au cours des 24 semaines a été la suivante : <ul style="list-style-type: none"> o Phase de titration (6 semaines) : 1 comprimé de topiramate 25 mg une fois par jour pendant 1 semaine, puis augmentation hebdomadaire par pallier de 25 mg de topiramate jusqu'à la dose maximale tolérée (doses recommandées : 50, 75 ou 100 mg par jour) pendant 5 semaines. Si le dosage supérieur n'était pas toléré, il était possible de maintenir le dosage inférieur toléré durant une semaine supplémentaire. Néanmoins, la réduction de dose n'était pas autorisée. <p>A la fin de la phase de titration (semaine 7), les patients devaient avoir atteint la dose de 50 mg pour continuer dans la phase de maintenance. Dans le cas contraire, les patients ne recevaient plus le traitement de l'étude mais restaient inclus dans l'étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> o Phase d'entretien (18 semaines) : dose titrée de 50 à 100 mg de topiramate par jour. o Phase d'arrêt progressif (pour les patients recevant 75 mg ou 100 mg de topiramate) (1 semaine) : dose réduite de 50 mg pendant une semaine. <p><u>Traitements concomitants</u> : les traitements de la crise migraineuse et les thérapeutiques non-pharmacologiques étaient autorisés, y compris pour les patients ne recevant plus le traitement de l'étude. Aucun traitement prophylactique de la migraine n'était en revanche autorisé, y compris pour les patients ne recevant plus le traitement de l'étude.</p>
Critère de jugement principal	Taux d'arrêt de traitement²⁸ en raison d'événements indésirables (EI) au cours de la période en double aveugle (population FAS).
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critère de jugement secondaire non hiérarchisé, le rendant par conséquent exploratoire</u></p> <p>Nombre de patients avec une réduction d'au moins 50% de JMM au cours des 3 derniers mois (mois 4, 5 et 6) par rapport à l'inclusion (population FAS).</p> <p><u>Autres critères de jugement exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation du nombre de JMM au cours des 3 derniers mois de la période en double-aveugle par rapport à l'inclusion, - Réduction d'au moins 50% de JMM au cours du premier mois de la période en double-aveugle, - Variation du score HIT-6 par rapport à l'inclusion, - Proportion de patients ayant une baisse du score HIT-6 d'au moins 5 points par rapport à l'inclusion, - Qualité de vie à l'aide du questionnaire SF-36 (2^{ème} version), - Satisfaction des patients à l'aide du questionnaire TSQM.
Taille de l'échantillon	<p>Prenant en compte l'hypothèse que l'effet d'erenumab est similaire à celui observé dans les précédentes études réalisées dans la migraine épisodique et chronique et afin de démontrer la supériorité d'erenumab sur le taux d'arrêt de traitement en raison d'EI par rapport au topiramate avec une puissance de plus de 90 % et un risque alpha bilatéral de 5%, les hypothèses suivantes ont été appliquées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le taux d'arrêt de traitement est de 9 % sous erenumab et de 18 % sous topiramate pour les patients ayant 4 à 14 JMM, - Le taux d'arrêt de traitement est de 9 % sous erenumab et de 11 % sous topiramate chez les patients ayant ≥ 15 JMM. <p>Environ 375 patients par groupe, soit 750 patients au total, ont été planifiés dans l'étude avec un maximum de 35 patients ≥ 15 JMM par groupe (représentant environ 10 % des patients par groupe).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse du critère de jugement principal</u>

²⁸ L'arrêt de traitement était prononcé si le traitement de l'étude était définitivement arrêté avant la fin de l'étude. Cet arrêt pouvait être initié par le patient ou l'investigateur en raison des motifs suivants : grossesse, utilisation de traitements interdits au protocole, situations à risque pour le patient et anomalies des examens de laboratoire.

L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée à partir d'un modèle de régression logistique contrôlant le groupe de traitement et le facteur de stratification au risque alpha bilatéral de 5%.

Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes selon le facteur de stratification, le sexe et le statut d'échec à un traitement prophylactique antérieur ont été menées à l'aide de la même méthode que celle utilisée pour le critère de jugement principal, en ajoutant comme variable le sous-groupe et le sous-groupe par groupe de traitement. Des tests d'interaction ont été réalisés.

Analyse du critère de jugement secondaire

L'analyse du critère de jugement secondaire a été réalisée à partir d'un modèle de régression logistique contrôlant le groupe de traitement et le facteur de stratification au risque alpha bilatéral de 5%.

Analyse de sensibilité

Des analyses de sensibilité exploratoires ont été menées selon la même méthode utilisée pour le critère de jugement principal à partir du paramètre suivant : taux d'arrêt de traitement toutes causes confondues au cours de la période en double aveugle.

Population d'analyse

La population randomisée correspond à l'ensemble des patients ayant reçu un numéro de randomisation.

La population *Full Set Analysis* correspond à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement et a été analysée selon le traitement attribué lors de la randomisation, indépendamment du traitement reçu ; **l'analyse principale a été réalisée sur la population FAS.**

La population de tolérance correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et a été analysée selon le traitement reçu. La tolérance a été analysée en population de tolérance.

Principaux amendements au protocole

Amendement 1 (04/03/2019) : implémentation de procédures de sécurité supplémentaires et ajustement du suivi.

Amendement 2 (06/06/2019) : inclusion des patients avec migraine chronique.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 949 patients ont été inclus dans l'étude et 777 (81,9%) ont été randomisés, dont 389 patients dans le groupe erenumab et 388 patients dans le groupe topiramate. Parmi eux, 565 (72,7%) ont terminé la phase de traitement en double-aveugle, dont 334 (85,9%) patients dans le groupe erenumab et 231 (59,5%) patients dans le groupe topiramate et 739 (95,1%) patients ont terminé l'étude²⁹, dont 373 (95,9%) patients dans le groupe erenumab et 366 (94,3%) dans le groupe topiramate.

Les populations d'analyse sont décrites dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Population d'analyse de l'étude HER-MES

n (%)	Groupe erenumab	Groupe topiramate	Total
Randomisée	389 (100,0)	388 (100)	777 (100,0)
Full Set Analysis (FAS)	388 (96,7)	388 (100)	776 (99,9)
Tolérance	388 (99,7)	388 (100)	776 (99,9)

Environ 11,3% (88/777) de déviations au protocole ont été observées, dont 5,9% pour déviation liées au traitement et 3,6% pour non-respect des critères d'inclusion/exclusion.

²⁹ Les patients ayant arrêté prématurément le traitement de l'étude étaient maintenus dans l'étude.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques étaient similaires entre les groupes de traitement (tableau 2). L'âge moyen était de $40,7 \pm 12,4$ ans. La majorité des patients de l'étude étaient des femmes (85,8%) et l'IMC moyen était de $25,5 \pm 5,6$ kg/m².

Les migraines ont débuté en moyenne à l'âge de $18,8 \pm 9,5$ ans. A l'inclusion, les patients avaient en moyenne $10,4 \pm 3,9$ JMM et 97,4% (756/776) avaient déjà reçu un traitement de la crise, dont 80,4% (624/776) un traitement spécifique de la migraine. Au total, 59,4% (461/776) des patients étaient naïfs de traitement de fond prophylactique³⁰ et 47,7% (370/776) ont expérimenté un échec à ces traitements, dont la majorité pour manque d'efficacité (37,5%). Environ 40,6% (315/776) ont expérimenté un échec de traitement à l'un des 3 traitements suivants : propranolol/métoprolol, amitriptyline, flunarizine, dont 30,7% à l'un d'entre eux et 8,8% à 2 d'entre eux.

Environ 98,7% (766/776) ont reçu un traitement de la crise à l'inclusion et au cours de la période de traitement en double-aveugle, dont majoritairement des traitements appartenant à la classe des triptan/ergotamine (77,7%) et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, 52,6%).

Au cours de la phase de traitement en double-aveugle, l'ensemble des patients des 2 groupes ont reçu au moins un traitement concomitant ou au moins un traitement non pharmacologique avec majoritairement l'ibuprofène (54,5%), le sumatriptan (39,7%) et le rizatriptan (26,8%).

Au cours des 3 mois précédent l'inclusion, la fréquence des migraines a été en moyenne de $8,0 \pm 2,8$ jours/mois et la fréquence des céphalées (migraine ou non migraine) de $9,7 \pm 3,9$ jours/mois.

³⁰ Traitements de fond prophylactiques répertoriés : méthoprolol, propanolol, flunarizine, amitriptyline, candésartan, venlafaxine, opipramol, bisoprolol, aténolol, nébivolol, acide salicylique, extraits de pétasite, grande camomille et minéraux.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion de l'étude HER-MES

	Groupe erenumab (n=388)	Groupe topiramate (n=388)	Total (n=776)
Caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion			
Age, ans			
Moyenne (ET)	40,8 (12,4)	40,7 (12,4)	40,7 (12,4)
Médiane [Min; Max]	41,5 [18,0 ; 66,0]	41,0 [18,0 ; 66,0]	41,0 [18,0 ; 66,0]
Sexe, n (%)			
Homme	57 (14,7)	53 (13,7)	110 (14,2)
Femme	331 (85,3)	335 (86,3)	666 (85,8)
Nombre de jours de migraine par mois, n			
Moyenne (ET)	10,3 (4)	10,5 (3,8)	10,4 (3,9)
Médiane [Min; Max]	9,7 [2 ; 28]	10,0 [4 ; 28]	10,0 [2 ; 28]
Age du début des migraines (ans)			
Moyenne (ET)	18,9 (9,6)	18,8 (9,3)	18,8 (9,5)
Médiane [Min; Max]	16,0 [2,0 ; 49,0]	17,0 [2,0 ; 50,0]	17,0 [2,0 ; 50,0]
Traitements antérieurs et concomitants, n (%)			
Traitement prophylactique antérieur			
Patients naïfs	232 (59,8)	229 (59,0)	461 (59,4)
Patients en échec de traitement			
1 échec	115 (29,6)	123 (31,7)	238 (30,7)
2 échecs	37 (9,5)	31 (8,0)	68 (8,8)
3 échecs	4 (1,0)	5 (1,3)	9 (1,2)
Traitement prophylactique antérieur (tous traitements confondus)	188 (48,5)	12 (46,9)	370 (47,7)
Manque d'efficacité	151 (38,9)	140 (36,1)	291 (37,5)
Manque de tolérabilité	62 (16,0)	60 (15,1)	122 (15,7)
Autre	11 (2,8)	13 (3,4)	24 (3,1)
Traitement prophylactique antérieur par métoprolol	91 (23,5)	93 (24,0)	184 (23,7)
Manque d'efficacité	59 (15,2)	61 (15,7)	120 (15,5)
Manque de tolérabilité	30 (7,7)	24 (6,2)	54 (7,0)
Autre	2 (0,5)	8 (2,1)	10 (1,3)
Traitement prophylactique antérieur propranolol	22 (5,7)	31 (8,0)	53 (6,8)
Manque d'efficacité	20 (5,2)	19 (4,9)	39 (5,0)
Manque de tolérabilité	2 (0,5)	11 (2,8)	13 (1,7)
Autre	0	1 (0,3)	1 (0,1)
Traitement prophylactique antérieur par amitriptyline	68 (17,5)	54 (13,9)	122 (15,7)
Manque d'efficacité	39 (10,1)	33 (8,5)	72 (9,3)
Manque de tolérabilité	24 (6,2)	19 (4,9)	43 (5,5)
Autre	5 (1,3)	2 (0,5)	7 (0,9)
Traitement prophylactique antérieur par flunarizine	22 (5,7)	24 (6,2)	46 (5,9)
Manque d'efficacité	16 (4,1)	17 (4,4)	33 (4,3)
Manque de tolérabilité	6 (1,5)	7 (1,8)	13 (1,7)
Traitements concomitants (période DB)	388 (100,0)	388 (100,0)	776 (100,0)
Ibuprofène	241 (55,2)	209 (53,9)	423 (54,5)
Sumatriptan	162 (41,8)	146 (37,6)	308 (39,7)
Rizatriptan	107 (27,6)	101 (26,0)	208 (26,8)
Traitement de crise (inclusion et période DB)	385 (99,2)	381 (98,2)	766 (98,7)
Triptan/ergotamine	293 (75,5)	310 (79,9)	603 (77,7)
AINS	196 (50,5)	212 (54,6)	408 (52,6)

ET : écart type ; DB : période de traitement en double-aveugle.

► Critère de jugement principal (population FAS)

La supériorité de l'erenumab par rapport au topiramate a été démontrée sur le taux d'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables (EI) au cours de la période en double aveugle dans la population FAS : 10,6% versus 38,9%, soit une différence absolue de 28,3% (OR=0,19 ; IC95% [0,13 ; 0,27] ; p<0,001).

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses exploratoires en sous-groupes prévues au protocole sur le nombre de JMM (facteur de stratification), le sexe et le statut d'échec à un traitement prophylactique antérieur avec des tests d'interactions non significatifs. Les résultats sont détaillés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. Résultats des analyses en sous-groupe de l'étude HER-MES

	Groupe erenumab (n=388)	Groupe topiramate (n=388)	Odds-ratio IC95%	Interaction p-value
Nombre de JMM à l'inclusion (facteur de stratification), n (%)				
4 – 7	8/97 (8,2)	35/97 (36,1)	OR=0,16 ; IC95% [0,07 ; 0,37]	
8 – 14	29/255 (11,4)	101/255 (39,6)	OR=0,20 ; IC95% [0,12 ; 0,31]	
≥ 15	4/36 (11,1)	15/36 (41,7)	OR=0,18 ; IC95% [0,05 ; 0,60]	
Sexe, n (%)				
Homme	0/57 (0,0)	19/53 (35,8)	Non applicable	Non applicable
Femme	41/331 (12,4)	132/335 (39,4)		
Statut échec antérieur au traitement prophylactique*, n (%)				
Naïf	24/232 (10,3)	86/229 (37,6)	OR=0,19 ; IC95% [0,12 ; 0,32]	
Echec antérieur	17/156 (10,9)	65/159 (40,9)	OR=0,18 ; IC95% [0,10 ; 0,32]	0,845

* Pour les traitements prophylactiques suivants : propranolol/métoprolol, amitriptyline et flunarizine.

Les résultats de l'analyse de sensibilité exploratoire menée sur le taux d'arrêt de traitement toutes causes confondues ont été similaires à l'analyse principale : 13,9% dans le groupe erenumab versus 40,5% dans le groupe topiramate.

► Critère de jugement secondaire non hiérarchisé (population FAS)

En l'absence de hiérarchisation de ce critère, les résultats sur celui-ci ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires : au cours des 3 derniers mois, 55,4% (215/388) patients du groupe erenumab contre 31,2% (121/388) patients du groupe topiramate ont présenté une réduction d'au moins 50% de JMM.

► Autres données de tolérance

La tolérance a été évaluée dans la population de tolérance, soit 776 patients : 388 patients dans chaque groupe de traitement. La durée médiane d'exposition au traitement a été de 24,0 semaines dans le groupe erenumab et de 24,1 semaines dans le groupe topiramate.

Dans le groupe erenumab, 86,3% (335/388) des patients ont reçu les 6 doses prévues d'erenumab contre 59,5% (231/388) pour le placebo correspondant. Environ 75,6% (587/388) des patients ont débuté l'erenumab à la dose de 70 mg contre 24,4% (189/388) à la dose de 140 mg, principalement en raison de la sévérité des symptômes des patients (69,3%). Une augmentation de dose d'erenumab (de 70 à 140 mg) a été rapportée chez 40,9% des patients, en raison d'une réponse insuffisante selon l'investigateur.

Dans le groupe topiramate, l'ensemble des patients a débuté le traitement à la dose de 25 mg par jour. A la 6^{ème} semaine de traitement (fin de la phase de titration), aucun patient ne recevait de topiramate 25 mg, 19 (4,89%) patients recevaient du topiramate 50 mg, 49 (12,6%) du topiramate 75 mg, 207 (53,3%) du topiramate 100 mg et 113 (29,1%) n'avait pas de dosage identifié.

Tableau 4. Exposition à l'erenumab au cours de l'étude HER-MES

	Groupe erenumab (n=388)	Groupe topiramate (n=388)	Total (n=776)
Dose initiale, n (%)			
70 mg	285 (73,5)	302 (77,8)	587 (75,6)
140 mg	103 (26,5)	86 (22,2)	189 (24,4)
Pour intensité des symptômes	72 (69,9)	59 (68,6)	131 (69,3)
Pour antécédents d'échec au traitement prophylactique	18 (17,5)	20 (23,3)	38 (20,1)
Autre	19 (18,4)	15 (17,4)	34 (18,0)
Augmentation de dose (70 à 140 mg) au cours de l'étude			
Réponse insuffisante	122 (73,9)	113 (74,3)	235 (74,1)
Réduction du traitement de la crise non satisfaisante	14 (8,5)	15 (9,9)	29 (9,1)
Amélioration de la qualité de vie insuffisante	58 (35,2)	52 (34,2)	110 (34,7)

Au total, 699 patients (90,1%) ont présenté au moins un EI au cours de l'étude, dont 87,1% dans le groupe erenumab et 93,0% dans le groupe topiramate. Environ 24,7% des EI ont entraîné un arrêt de traitement (10,6% dans le groupe erenumab versus 38,9% dans le groupe topiramate), 27,1% ont nécessité un ajustement posologique (incluant un arrêt de traitement) (12,6% versus 41,5%, respectivement) et 31,2% des EI ont entraîné une pause dans la titration (21,6% versus 40,7%, respectivement). Selon l'investigateur, 55,4% des EI dans le groupe erenumab et 81,2% des EI dans le groupe topiramate ont été considérés comme lié au traitement.

Des EI graves (EI) ont été rapportés dans 3,7% des cas, dont 2,6% dans le groupe erenumab (0,3% lié au traitement) et 4,9% dans le groupe topiramate (0,5% lié au traitement et 0,8% ont entraîné l'arrêt du traitement). Aucun décès n'a été rapporté dans les 2 groupes de traitement.

Les EI les plus fréquemment retrouvés (au moins 5%) ont été les suivants (groupe erenumab par rapport au groupe topiramate) : rhinopharyngite (37,4% versus 38,7%), paresthésie (4,4% versus 41,0%), fatigue (11,3% versus 19,1%), nausée (9,3% versus 18,3%), vertiges (7,2% versus 15,5%), trouble de l'attention (4,6% versus 16,2%), constipation (12,4% versus 3,1%), diminution de l'appétit (2,1% versus 10,3%), perte de poids (1,3% versus 5,9%) trouble du gout (0% versus 6,7%), dysgueusie (0,8% versus 5,9%) et troubles du sommeil (5,2% versus 2,1%).

Les EI les plus fréquents entraînant un arrêt de traitement (> 2 patients) ont été les suivants (groupe erenumab par rapport au groupe topiramate) : trouble de l'attention (1,8% versus 9,3%), fatigue (2,3% versus 7,5%), paresthésie (0% versus 9,8%), nausée (2,1% versus 6,7%), vertige (1,0% versus 5,4%).

Les EI entraînant un ajustement posologique ont été similaires.

8.3.2.2 Données de tolérance actualisées dans la migraine épisodique de l'étude LIBERTY (en échec de 2 à 4 traitements antérieurs) et de l'étude de recherche de dose 20120178³¹

► Etude LIBERTY (données actualisées à 3 ans)

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

L'étude a été réalisée du 20 mars 2017 (premier patient inclus) au 28 janvier 2021 (dernier patient ayant complété la phase d'accès compassionnel) et a inclus 59 centres dans 16 pays³².

Cette étude a comporté entre autres :

³¹ Sun H, Dodick DW, Silberstein S et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol 2016;15:382-90.

³² Australie, Autriche, Belgique, République Tchèque, Danemark, Finlande, France (neuf centre français), Allemagne, Grèce, Italie, Norvège, Pays-Bas, Espagne, Suède, Suisse, Royaume-Uni

- une phase de traitement en double-aveugle de 12 semaines suite à une randomisation en 2 groupes selon un ratio 1 :1 (placebo ou erenumab 140 mg toutes les 4 semaines),
- une phase d'extension en ouvert de 156 semaines sous erenumab 140 mg toutes les 4 semaines,
- une phase de suivi de tolérance de 12 semaines,
- une phase optionnelle d'accès compassionnel (de durée variable) au cours de laquelle les patients pour lesquels l'erenumab a démontré un bénéfice clinique (selon le score CGI évalué par l'investigateur) dans les pays pour lesquels le médicament n'était pas commercialisé et pris en charge à l'issue des 156 semaines en ouvert³³ ont eu la possibilité de continuer à recevoir le traitement jusqu'à décision de prise en charge ou décembre 2020 au plus tard.

Effectifs et répartition des patients : au total, 246 patients ont été randomisés dans l'étude : 121 patients dans le groupe erenumab 140 mg et 125 patients dans le groupe placebo. Parmi ces patients, 240/246 sont entrés dans la phase de traitement en ouvert dont 118/121 issus du groupe initialement sous erenumab 140 mg et 122/125 issus du groupe initialement sous placebo. Le pourcentage de patients ayant complété la phase de traitement en ouvert de 156 semaines a été respectivement de 73 % (86/118) dans le groupe de patients initialement sous erenumab 140 mg et 68 % (n=83/122) dans le groupe de patients initialement sous placebo avec comme principales causes d'arrêt du traitement : le manque d'efficacité (12,7 % dans le groupe initialement sous erenumab 140 mg *versus* 12,3 % dans le groupe initialement sous placebo), la tolérance (4,2 % *versus* 4,9 % respectivement et la décision du patient ou de son tuteur (7,6 % *versus* 13,9 % respectivement).

Le pourcentage de patients ayant présenté des déviations au protocole durant la période en ouvert a été de 40 % avec comme principales causes : la déviation au traitement (12 %) et des déviations dues à la COVID 19 (31 %, principalement visite en dehors du centre de l'étude (25 %) et report ou oubli de dose (17 %)).

Résultats de tolérance : au total, la durée médiane d'exposition au traitement par erenumab 140 mg durant la période en ouvert a été de 156 semaines (min – max : 4 ; 185 semaines), soit 3 ans, dans les deux groupes de traitement parmi lesquels 86 % des patients traités pendant au moins 1 an, 76 % traités pendant au moins 2 ans et 57 % traités pendant au moins 3 ans.

Le pourcentage de patients ayant présenté des EI durant la période en ouvert a été de 90 %. Les EI ont été similaires à ceux rapportés lors de la primo-inscription d'AIMOVIG (erenumab) en 2019 avec comme principaux EI : des rhinopharyngites (47 %), une grippe (17 %), des douleurs dorsales (14 %), des infections urinaires, une gastroentérite, une hypertension, une migraine et une sinusite (10 % respectivement pour chacun de ces EI).

Le pourcentage de patients ayant présenté des EI graves durant la période en ouvert a été de 14 % avec comme principaux EI graves (≥ 2 patients) : une migraine (n= 4 patients), une colique hépatique et une dépression (n= 2 patients respectivement pour chacun des EI). Aucun de ces EI graves n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur. Aucun décès n'a été rapporté durant la période en ouvert de l'étude.

En termes d'immunogénicité, 11/238 patients (4, 6 %) disposant de données de suivi au cours de l'étude ont développé des anticorps anti-erenumab. Parmi ceux-ci aucun patient n'a développé d'anticorps neutralisants.

Résultats d'efficacité à titre descriptif : l'efficacité a été évaluée de façon descriptive au cours de la période de traitement en ouvert de 156 semaines ; il est à noter qu'un taux non négligeable de données manquantes (33 %) a été rapporté à la semaine 64 suite à un incident informatique relatif au journal des migraines renseigné par le patient induisant un biais dans l'estimation de l'effet réel du traitement. Les principaux résultats ont été les suivants :

- le pourcentage de taux de répondeurs à 50 % (*i.e.* réduction d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois) a été de :
 - 46 % à la semaine 64 (63/138 patients avec données disponibles),
 - 58 % à la semaine 112 (100/174 patients avec données disponibles),
 - 52 % à la semaine 168 (79/151 patients avec données disponibles),

³³ Les pays concernés ont été : la Belgique, la France, la Grèce, l'Italie et les Pays-Bas.

- la variation moyenne (ET) du nombre de jours de migraine par mois (JMM) a été de :
 - o -3,5 (4,2) à la semaine 64 (sur 138 patients avec données disponibles),
 - o -4,3 (4,7) à la semaine 112 (sur 174 patients avec données disponibles),
 - o -4,4 (3,9) à la semaine 168 (sur 151 patients avec données disponibles).

► Etude de recherche de dose 2012-2017²¹ (données actualisées à 256 semaines soit 5 ans)

Pour rappel, il s'agit d'une étude de phase II, randomisée en double-aveugle versus placebo qui a évalué l'efficacité et la tolérance de trois doses différentes d'erenumab (7, 21 et 70 mg [cette dernière dose correspondant à l'AMM validée d'AIMOVIG (erenumab)]).

L'étude a été réalisée du 6 août 2013 (premier patient sélectionné) au 12 novembre 2019 (dernier patient ayant complété l'étude) et a inclus 59 centres en Amérique du Nord et en Europe.

L'étude a entre autres comporté :

- une phase de traitement en double-aveugle de 12 semaines à la suite d'une randomisation des patients dans 4 groupes de traitements pour recevoir erenumab 7 mg, erenumab 21 mg, erenumab 70 mg ou placebo une fois par mois en sous-cutanée (ratio 2:2:2:3)
- une phase d'extension en ouvert de 256 semaines (soit 4,9 ans) initialement sous erenumab 70 mg toutes les 4 semaines puis à la posologie de 140 mg toutes les 4 semaines suite à un amendement en date du 7 avril 2016 (correspondant à une durée médiane d'exposition des patients de 2,0 ans) ; les patients ont eu la possibilité d'arrêter le traitement en cas de refus d'augmentation de la dose,
- une phase de suivi de tolérance de 8 à 12 semaines.

Les patients inclus dans l'étude étaient atteints de migraine épisodique (4 à 15 jours de migraine et moins de 15 jours de céphalées par mois depuis 3 mois). Les patients en échec thérapeutique à plus de 2 traitements prophylactiques et avec une maladie cardiaque sévère³⁴ dans les 12 mois ont été exclus.

Effectifs et répartition des patients : au total, 483 patients ont été randomisés dans l'étude parmi lesquels 383/483 (79 %) ont été inclus dans la phase de traitement en ouvert et ont reçu au moins une dose d'erenumab 70 mg correspondant à la population de tolérance de la phase en ouvert. Le pourcentage de patients ayant complété la phase de traitement en ouvert de 256 semaines a été de 56 % (215/383) avec comme principales causes d'arrêt du traitement : la demande du patient (22 %), la tolérance (5 %) et la perte de vue (3,7 %).

Parmi les 383 patients inclus, deux tiers des patients (65 %, n=250/383) ont continué le traitement avec augmentation de dose à 140 mg dont 214/250 (85,6 %) ayant complété la phase en ouvert. La principale cause d'arrêt de traitement a été la demande du patient (6,4 %).

Caractéristiques des patients à l'inclusion : parmi les 383 patients inclus dans la phase en ouvert de l'étude, 79 % étaient de sexe féminin avec un âge médian de 43 ans (min – max : 18 ; 60). Le nombre moyen de jours de migraine par mois à l'inclusion était de 9 et le nombre moyen de jours avec céphalées par mois à l'inclusion était de 10.

Les patients étaient naïfs de traitement prophylactique pour 56 % des cas, avaient reçu un traitement prophylactique antérieur pour 25 % des cas, deux traitements antérieurs pour 10 % des cas et au moins trois traitements antérieurs pour 9 % des cas.

Résultats de tolérance : Concernant la tolérance, la durée médiane d'exposition à l'erenumab durant la phase en ouvert a été de 255 semaines (min-max : 4 - 258) soit 4,9 ans pour l'ensemble des patients dont 104 semaines (min – max : 4 -136) à la dose de 70 mg et 140,7 semaines (min -max : 4 -165) à la dose de 140 mg. Le pourcentage de patients ayant été traités pendant au moins 1 an, 2 ans, 3 ans et 4 ans a été respectivement de 81 %, 68 %, 62 % et 59 %.

Le pourcentage de patients ayant présenté des EI a été de 89 %. Les EI ont été similaires à ceux rapportés lors de la primo-inscription d'AIMOVIG (erenumab) en 2019 avec comme principaux EI : des rhinopharyngites (29 %), des infections des voies respiratoires hautes (20 %), une grippe (15 %), une sinusite (14 %), des douleurs dorsales (13 %), des infections urinaires (11 %), des arthralgies (10 %).

³⁴ infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable, ou pontage coronarien ou autre procédure de revascularisation

Le pourcentage de patients ayant présenté des EI graves a été de 13 % avec comme principaux EI graves (≥ 2 patients) : une rupture ligamentaire (n=3 patients), une ostéoarthrite, un léiomyome utérin, des troubles de l'adaptation, une syncope, une appendicite, une thrombose veineuse profonde, un cancer du sein (n=2 patients respectivement pour chaque EI). Aucun de ces EI graves n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Deux décès sont survenus au cours de la phase en ouvert de cette étude : un cas d'artériosclérose et maladie cardiaque hypertensive pour un patient à la dose d'erenumab 70 mg et un cas de décès non surveillé pour un patient à la dose de 140 mg. Ces décès n'ont pas été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

En termes d'immunogénicité, 14,6 % des patients (n=64/437) ont développé des anticorps anti-erenumab parmi les patients ayant reçu de l'erenumab et disposant de données de suivi au cours de l'étude. Onze patients (2,5 %) ont développé des anticorps neutralisants anti-erenumab avec pour la majorité (n=10/11 patients) une réponse immunitaire transitoire avec un résultat négatif lors de la dernière visite du patient.

Résultats d'efficacité à titre descriptif : l'efficacité a été évaluée de façon descriptive au cours de la période de traitement en ouvert pour les patients ayant augmenté la dose d'erenumab de 70 mg à 140 mg (soit 65 % (n=250/383) des patients inclus dans la phase en ouvert) ; les principaux résultats ont été les suivants :

- pourcentage de patients répondeurs à 50 % (i.e. présentant une réduction du nombre de jours de migraine par mois de 50 %) de 66 % (n=151/230 patients avec données disponibles) à 64 semaines et 71 % (n=98/138 patients avec données disponibles) à 268 semaines,
- variation moyenne du nombre de JMM (ET) : - 5,0 (0,3) à 64 semaines (sur 230 patients avec données disponibles) et -5,3 (0,3) à 268 semaines (sur 138 patients avec données disponibles).

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

Le résumé des risques du PGR de AIMOVIG (erenumab) (version 3.1 du 22 février 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous. Depuis la dernière évaluation de AIMOVIG (erenumab) par la Commission le 27 février 2019³⁵, l'information manquante « sécurité d'emploi à long terme » a été supprimée.

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	- Evénements cardio-vasculaires chez les patients avec infarctus du myocarde, AVC, accident ischémique transitoire, angor instable et hypertension mal contrôlée préexistants
Informations manquantes	- Utilisation chez la femme enceinte (y compris celles à risque de prééclampsie)

En plus des activités de pharmacovigilance de routine, une activité additionnelle repose sur une étude de cohorte observationnelle afin de déterminer les caractéristiques des patients et les schémas d'utilisation des traitements antimigraineux chez des patients migraineux traités par des médicaments prophylactiques dans les registres nordiques.

8.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance des PSUR de la spécialité AIMOVIG (erenumab) couvrant la période du 17 mai 2020 au 16 mai 2021.

Sur cette période, les signaux « alopecie » et « réaction cutanée grave » ont été catégorisés comme risque identifié non important, entraînant la modification de la rubrique « 4.8. Effets indésirables » du RCP.

³⁵ Avis de la Commission de la Transparence de AIMOVIG (erenumab) du 27/02/2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17223_AIMOVIG_PIC_INS_Avis3_CT17223.pdf (consulté en ligne le 21/01/2022).

8.3.5 Données issues du RCP

Depuis la dernière évaluation de la spécialité AIMOVID (erenumab), les modifications suivantes ont été apportées au RCP et sont présentées en annexe de cet avis (dates des rectificatifs : 26/04/2019, 23/08/2019, 13/02/2020, 25/08/2020 et 06/05/2021) :

► Rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »

Ajout de mises en garde quant aux réactions d'hypersensibilité, à la constipation et à la traçabilité du médicament.

► Rubrique « 4.8. Effets indésirables »

Ajout de précisions sur le profil de sécurité à long terme et ajout des EI suivants : réaction d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, gonflement/oedème et urticaire, lésions buccales, alopecie, et rash.

08.4 Résumé & discussion

Les nouvelles données à l'appui de la demande de réévaluation de AIMOVID (erenumab) dans le périmètre de remboursement préalablement défini par la Commission (patients sévères avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire) concernent essentiellement la tolérance de cette spécialité avec :

- une étude de phase IV HER-MES²² de supériorité, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, double-placebo, comparative *versus* topiramate **chez des patients adultes atteints de migraine épisodique ou chronique** (≥ 4 jours de migraine par mois en moyenne sur les 3 derniers mois précédant l'inclusion) **et étant naïfs de traitement ou ≤ 3 échecs ou contre-indications aux traitements antimigraineux prophylactiques** (propranolol/métoprolol, flunarizine et amitriptyline). Le critère de jugement principal était le taux d'arrêt de traitement lié à un événement indésirable. Les résultats d'efficacité disponibles, uniquement exploratoires, ne sont pas décrits étant donné qu'aucune conclusion formelle ne peut être retenue.
- les données de tolérance actualisées de deux études réalisées chez des patients atteints de migraine épisodique et ayant été préalablement évaluées par la Commission :
 - l'étude LIBERTY (à l'issue de la phase d'extension de 156 semaines soit 3 ans) chez des patients en échec à au moins deux traitements prophylactiques antérieurs,
 - l'étude de phase II de recherche de dose (étude 20120178) à l'issue de la phase d'extension de 256 semaines soit 5 ans.

► Tolérance

Au total, 777 patients ont été randomisés dans l'étude HER-MES, dont 389 patients dans le groupe erenumab et 388 patients dans le groupe topiramate. Parmi eux, 565 (72,7%) ont terminé la phase de traitement en double-aveugle, dont 334 (85,9%) patients dans le groupe erenumab et 213 (59,5%) patients dans le groupe topiramate et 739 (95,1%) patients ont terminé l'étude, dont 373 (95,9%) patients dans le groupe erenumab et 366 (94,3%) dans le groupe topiramate.

L'âge moyen des patients à l'inclusion était de $40,7 \pm 12,4$ ans et la majorité des patients de l'étude étaient des femmes (85,8 %). Les patients avaient en moyenne $10,4 \pm 3,9$ JMM à l'inclusion dont la majorité (76 %) avaient ≥ 8 JMM.

Au total, 59,4% (461/766) des patients étaient naïfs de traitement de fond prophylactique et 40,6% (315/766) ont expérimenté un échec de traitement à l'un des 3 traitements suivants : propranolol/métoprolol, amitriptyline, flunarizine, dont 30,7% à l'un d'entre eux, 8,8% à 2 d'entre eux et 1,2 % à 3 d'entre eux.

Environ 98,7% (766/766) ont reçu un traitement de la crise à l'inclusion et au cours de la période de traitement en double-aveugle, dont majoritairement des traitements appartenant à la classe des triptans/ergotamine (77,7%) et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, 52,6%).

Au cours des 3 mois précédent l'inclusion, la fréquence des migraines a été en moyenne de $8,0 \pm 2,8$ jours/mois et la fréquence des céphalées (migraine ou non migraine) de $9,7 \pm 3,9$ jours/mois.

La supériorité de l'erenumab par rapport au topiramate a été démontrée sur le taux d'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables (EI) au cours de la période en double aveugle de 24 semaines dans la population FAS : 10,6 % versus 38,9 %, soit une différence absolue de 28,3% (OR=0,19 ; IC_{95%} [0,13 ; 0,27] ; p<0,001).

L'étude HER-MES a de plus rapporté un pourcentage de patients ayant présenté un EI de 87,1% dans le groupe erenumab *versus* 93,0% dans le groupe topiramate. Environ 24,7% des EI ont entraîné un arrêt de traitement (10,6% dans le groupe erenumab *versus* 38,9% dans le groupe topiramate), 27,1%. Les EI les plus fréquemment retrouvés (au moins 5%) ont été les suivants (groupe erenumab par rapport au groupe topiramate) : rhinopharyngite (37,4% *versus* 38,7%), paresthésie (4,4% *versus* 41,0%), fatigue (11,3% *versus* 19,1%), nausée (9,3% *versus* 18,3%), vertiges (7,2% *versus* 15,5%), trouble de l'attention (4,6% *versus* 16,2%), constipation (12,4% *versus* 3,1%), diminution de l'appétit (2,1% *versus* 10,3%), perte de poids (1,3% *versus* 5,9%) trouble du goût (0% *versus* 6,7%) et dysgueusie (0,8% *versus* 5,9%) et troubles du sommeil (5,2% *versus* 2,1%).

Des EI graves (EI) ont été rapportés dans 3,7% des cas, dont 2,6% dans le groupe erenumab (0,3% lié au traitement) et 4,9% dans le groupe topiramate (0,5% lié au traitement et 0,8% ont entraîné l'arrêt du traitement). Aucun décès n'a été rapporté dans les 2 groupes de traitement.

Les EI les plus fréquents entraînant un arrêt de traitement (> 2 patients) ont été les suivants (groupe erenumab par rapport au groupe topiramate) : trouble de l'attention (1,8% *versus* 9,3%), fatigue (2,3% *versus* 7,5%), paresthésie (0% *versus* 9,8%), nausée (2,1% *versus* 6,7%), vertige (1,0% *versus* 5,4%).

Les données de tolérance actualisées des études LIBERTY (durée médiane d'exposition de 156 semaines (min – max : 4 – 185 semaines), soit 3 ans) et 20120178 (durée médiane d'exposition 255 semaines (min-max : 4 – 258 semaines) soit 4,9 ans) et ont rapporté un profil de tolérance similaire à celui déjà évalué par la Commission en 2019 avec comme principaux EI ($\geq 10\%$) : des rhinopharyngites, des infections des voies respiratoires hautes, une grippe, des douleurs dorsales, des infections urinaires et une sinusite.

Deux décès sont survenus au cours de la phase en ouvert de l'étude 20120178 avec un cas d'artériosclérose et maladie cardiaque hypertensive pour un patient à la dose d'erenumab 70 mg et un cas de décès non surveillé pour un patient à la dose de 140 mg. Ces décès n'ont pas été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

► Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- seul un faible pourcentage de patients en échec à au moins deux traitements prophylactiques de la migraine (correspondant au périmètre de réévaluation évalué) a été inclus dans l'étude HER-MES (10 %), ce qui ne permet pas d'assurer la transposabilité des résultats à la population cible de cette réévaluation,
- le choix du critère de jugement principal de tolérance en termes de taux d'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables (EI) ; la différence observée (10,6 % d'arrêts dans le groupe erenumab *versus* 38,9 % d'arrêts dans le groupe topiramate) est à mettre en perspective avec les résultats globalement similaires observés entre les deux groupes en termes d'EI de tout type (87,1% *versus* 93,0% respectivement) et d'EI graves (2,6% *versus* 4,9% respectivement),
- la Commission ne dispose toujours d'aucune donnée d'efficacité comparative robuste *versus* topiramate ou un autre comparateur actif ; dans l'étude HER-MES, le critère d'efficacité (taux de répondeurs) était exploratoire en l'absence de hiérarchisation de celui-ci,
- la Commission regrette également l'absence de données robustes de qualité de vie, celle-ci ayant été évaluée en tant que critère de jugement exploratoire de l'étude HER-MES,
- la transposabilité des résultats de l'étude HER-MES à la population française, celle-ci ayant été réalisée en Allemagne uniquement dans un contexte où 30,5% des patients ont préalablement reçu des bêta-bloquants, choix de première intention en France.

Au regard des nouvelles données de tolérance et des limites de leur transposabilité, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de AIMOVIG (erenumab) sur la morbidité dans les situations de migraine sévère (≥ 8 jours de migraine par mois) après échec à au moins deux traitements prophylactiques et sur la qualité de vie.

En conséquence, AIMOVIG (erenumab) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié chez les patients 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 un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).

09 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. Le choix du traitement prophylactique repose sur les effets indésirables, les contre-indications, les interactions et les éventuelles pathologies associées du patient. Les molécules ayant l'AMM en traitement prophylactique de la migraine et étant utilisées en première intention sont les bêta-bloquants (métoprolol et propranolol) et le topiramate^{11,10}. L'amitriptyline (spécialités LAROXYL en comprimé pelliculé et en solution buvable) dispose également d'une indication dans le traitement de fond de la migraine chez l'adulte. Cette indication n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission à ce jour. Les récentes recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées¹⁰ positionnent l'amitriptyline comme traitement de première ligne de la migraine épisodique en cas d'échec ou de contre-indication aux bêta-bloquants.

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

- les traitements oraux disposant d'une AMM en traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxetorone, flunarizine) mais étant utilisés en traitement de recours uniquement en raison de leur profil de tolérance notamment⁸,
- les anticorps anti-CGRP (rénumab [AIMOVIG], galcanézumab [EMGALITY] et frémanezumab [AJOVY] constituant des alternatives chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire^{1,11,12},
- la spécialité BOTOX (toxine botulinique A) disposant d'une extension d'indication récente spécifiquement dans la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours de migraine par mois) ayant été récemment évaluée par la Commission (avis CT du 17 novembre 2021¹⁴) ; cette spécialité constitue une option médicamenteuse en traitement prophylactique de la migraine chronique chez des patients adultes n'ayant pas répondu ou étant intolérants aux autres traitements prophylactiques oraux de la migraine.

D'autres molécules sont également utilisées hors AMM dans le traitement de fond de la migraine^{3,10} avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (élevé à modéré) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium), bêta-bloquants (aténolol, nebivolol, timolol), candesartan.

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

Place dans la stratégie thérapeutique de AIMOVIG (erenumab) dans le périmètre d'indication faisant l'objet de la présente réévaluation :

Au regard :

- des données d'efficacité de l'erenumab versus placebo, issues de l'étude LIBERTY précédemment évaluée, chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques et pour majorité avec au moins 8 jours de migraine par mois, et du besoin médical chez ces patients, ayant notamment conduit à la recommandation de remboursement dans cette situation,
- des nouvelles données comparatives, ayant démontré la supériorité versus topiramate sur le taux d'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables (critère de jugement principal de tolérance de l'étude HER-MES), dans une population majoritairement naïve (59,4 %) ou en échec à un seul traitement (30,7 %) et donc non recommandée à la prise en charge,
- de l'incertitude sur la tolérance cardiaque apparue chez des patients issus des différentes études alors que les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère étaient exclus par les protocoles, incertitude qui persiste malgré les nouvelles données de tolérance, la Commission considère que AIMOVIG (erenumab) reste une option médicamenteuse chez les patients 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 un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).

Les nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier la place dans la stratégie thérapeutique de AIMOVIG (erenumab) précédemment établie par la Commission dans son avis d'inscription du 27 février 2019.

Il est souligné que l'étude LIBERTY a été réalisée uniquement à la dose de 140 mg/mois et que AIMOVIG (erenumab), selon son RCP, peut être administré à la posologie de 70 ou 140 mg/mois. Aucun critère ne permet de définir quels patients bénéficieront de l'une ou l'autre des doses en initiation de traitement et de quelle façon l'adaptation posologique (augmentation ou diminution de dose) sera réalisée.

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.

Les données d'efficacité au-delà d'un an de traitement restent limitées. Selon avis d'expert, la poursuite du traitement au-delà d'un an doit faire l'objet d'une réévaluation neurologique.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► La migraine est une pathologie chronique invalidante qui de par la fréquence et la sévérité des crises peut entraîner une dégradation sévère de la qualité de vie.

► La spécialité AIMOVIG (erenumab) est un médicament à visée préventive des crises de migraine.

► Compte-tenu :

- des données initiales d'efficacité obtenues *versus placebo* dans la migraine épisodique et dans la migraine chronique alors que des études *versus comparateurs actifs* étaient réalisables, avec une quantité d'effet modérée *versus placebo* à court terme, en particulier chez les patients en échec à 2 traitements prophylactiques dans le sous-groupe stratifié de patients présentant plus de 8 jours de migraine par mois (cf. paragraphe « 08.4 Résumé et Discussion »),
- des nouvelles données comparatives, uniquement de tolérance, *versus topiramate* dans une population majoritairement naïve (59,4 %) ou en échec à un seul traitement (30,7 %),
- des données de tolérance actualisées jusqu'à 5 ans de suivi, et du recul sur l'utilisation de l'erenumab,

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

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

► AIMOVIG (erenumab) constitue une option médicamenteuse chez les patients 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 un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence
- du besoin médical partiellement couvert dans les situations de migraine sévère (≥ 8 jours de migraine par mois) après échec à au moins deux traitements prophylactiques avec la nécessité de disposer d'alternatives en traitement de fond plus efficaces et présentant moins d'effets indésirables,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié avec :
 - o l'absence d'impact supplémentaire sur la morbidité dans les situations de migraine sévère après échec à au moins deux traitements prophylactiques
 - o l'absence de nouvelles données en termes d'impact sur la qualité de vie dans cette maladie chronique invalidante
- l'absence de donnée sur l'impact supplémentaire sur le parcours de soin des patients, AIMOVIG (erenumab) 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 AIMOVIG (erenumab) est important chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).

La Commission donne un avis favorable au maintien de 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 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).

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données initiales ayant démontré la supériorité de l'erenumab 70 et 140 mg par rapport au placebo avec une quantité d'effet modeste sur la variation du nombre de jours de migraine par mois dans la migraine épisodique et chronique, dont une étude (LIBERTY) spécifiquement chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques et pour majorité avec au moins 8 jours de migraine par mois,
- des nouvelles données comparatives, ayant démontré la supériorité versus topiramate sur le taux d'arrêt de traitement (critère de jugement principal de tolérance de l'étude HER-MES), dans une population majoritairement naïve (59,4 %) ou en échec à un seul traitement (30,7 %) et donc non recommandée à la prise en charge,
- de l'absence de données robustes de qualité de vie,
- et malgré le besoin médical dans cette population,

la Commission considère qu'AIMOVIG (erenumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).

010.3 Population cible

La population cible d'AIMOVIG (erenumab) est représentée par les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire. Il existe peu de données permettant d'estimer le pourcentage de patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois. Néanmoins, ce pourcentage peut être approché à partir d'une étude non publiée rétrospective réalisée sur la base EGB (Échantillon généraliste des bénéficiaires) qui a identifié le pourcentage de patients sous traitement prophylactique parmi les patients adultes recevant au moins un traitement aigu de la migraine. Les données ont été répertoriées sur l'année 2014 hormis les données relatives aux traitements prophylactiques de la migraine (période 2012-2015). D'après cette étude, la prévalence des patients ayant eu une délivrance de traitements aigus de la crise de la migraine est estimée à 1,8 %, soit environ 916 040 patients, après extrapolation à la population française³⁶.

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.

³⁶ INSEE. Données démographiques au 1er janvier 2018

Au total, la population cible d'AIMOVIG (erenumab) n'a pas été modifiée depuis la dernière évaluation¹ et serait au maximum de l'ordre de 16 800 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Conformément à la demande réalisée dans l'avis d'inscription de AIMOVIG (erenumab) du 27 février 2019, 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 de AIMOVIG (erenumab) 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. Dans la mesure du possible, la décision de recourir à ce traitement par les spécialistes non-neurologues exerçant au sein de ces centres sera prise en RCP.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 23 juillet 2021 Date d'examen : 16 février 2022 Date d'adoption : 9 mars 2022 Date d'audition du laboratoire : 30 mars 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Association La Voix des Migraineux)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>AIMOVIG 70 mg, solution injectable en stylo prérempli (CIP : 34009 301 525 4 6)</u> <u>AIMOVIG 140 mg, solution injectable en stylo prérempli (CIP : 34009 301 778 9 1)</u>
Demandeur	NOVARTIS PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Dates initiales (procédure centralisée) : 26 juillet 2018 (dosage 70 mg) et 26 avril 2019 (dosage 140 mg) Rectificatifs en date du 26/04/2019, 23/08/2019, 13/02/2020, 25/08/2020 et 06/05/2021 (cf. annexe du présent avis) L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes et services NEUROLOGIE
Code ATC	N02CD01

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

013 ANNEXES (TABLEAU FACE-FACE DE MODIFICATIONS DE RCP DEPUIS LA PRECEDENTE EVALUATION PAR LA CT)

AMM du 26/07/2018	AMM en vigueur (rectificatifs en date du 26/04/2019, 23/08/2019, 13/02/2020, 25/08/2020 et 06/05/2021)
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Les patients ayant certaines maladies cardiovasculaires sévères ont été exclus des études cliniques (voir rubrique 5.1). Aucune donnée de sécurité n'est disponible chez ces patients.</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Les patients ayant certaines maladies cardiovasculaires sévères ont été exclus des études cliniques (voir rubrique 5.1). Aucune donnée de sécurité n'est disponible chez ces patients.</p> <p><u>Réactions d'hypersensibilité</u> Des réactions graves d'hypersensibilité, telles que rash, éruption cutanée, angioedème, et réactions anaphylactiques, ont été rapportées avec erenumab depuis sa commercialisation. Ces réactions peuvent survenir en quelques minutes, bien que certaines peuvent apparaître plus d'une semaine après le traitement. Dans ce contexte, les patients doivent être avertis des symptômes associés aux réactions d'hypersensibilité. Si une réaction d'hypersensibilité grave ou sévère survient, un traitement approprié doit être initié et le traitement par erenumab doit être arrêté (voir rubrique 4.3).</p> <p><u>Constipation</u> La constipation est un effet indésirable fréquent d'Aimovig, habituellement d'intensité légère à modérée. Dans la majorité des cas, la survenue de constipation a été rapportée après la première dose d'Aimovig ; toutefois chez certains patients la survenue de constipation est arrivée plus tard au cours du traitement. Dans la majorité des cas la constipation a disparu dans les trois mois. Après commercialisation, des cas de constipation avec complications sévères ont été rapportés avec erenumab. Dans certains de ces cas, une hospitalisation a été nécessaire, dont certains ont nécessité une intervention chirurgicale. Des antécédents de constipation ou l'utilisation concomitante de médicaments associés à une diminution de la motilité gastro-intestinale peuvent augmenter le risque de survenue de constipation sévère et le risque de complications associées à la constipation. Les patients doivent être avertis du risque de constipation et informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de constipation persistante ou qui s'aggrave. Les patients doivent immédiatement consulter un médecin en cas de constipation sévère. La constipation doit être prise en charge rapidement selon les recommandations cliniques. En cas de constipation sévère, l'arrêt du traitement doit être envisagé.</p>

<p>[...]</p> <p>4.8 Effets indésirables</p> <p><u>Résumé du profil de sécurité</u></p> <p>Au total plus de 2 500 patients (plus de 2 600 patients-années) ont été traités avec Aimovig dans les études déposées lors de l'enregistrement. Parmi ceux-ci, plus de 1 300 patients ont été exposés pendant au moins 12 mois.</p> <p>Les effets indésirables rapportés pour 70 mg et 140 mg étaient des réactions au site d'injection (5,6 %/4,5 %), une constipation (1,3 %/3,2 %), des spasmes musculaires (0,7 %/2,0 %) et un prurit (1,0 %/1,8 %). La plupart des effets étaient d'intensité légère ou modérée. Moins de 2 % des patients inclus dans ces études ont arrêté en raison d'effets indésirables.</p> <p><u>Liste tabulée des effets indésirables</u></p> <p>Le Tableau 1 liste tous les effets indésirables survenus chez les patients traités par Aimovig pendant les périodes contrôlées versus placebo de 12 semaines. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les Effets Indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$).</p>	<p>Traçabilité</p> <p>Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés [...]</p> <p>4.8 Effets indésirables</p> <p><u>Résumé du profil de sécurité</u></p> <p>Au total plus de 2 500 patients (plus de 2 600 patients-années) ont été traités avec Aimovig dans les études déposées lors de l'enregistrement. Parmi ceux-ci, plus de 1 300 patients ont été exposés pendant au moins 12 mois et 218 patients ont été exposés pendant 5 ans. Le profil de sécurité global d'Aimovig est resté inchangé au cours des 5 ans de traitement à long terme en ouvert.</p> <p>Les effets indésirables rapportés pour 70 mg et 140 mg étaient des réactions au site d'injection (5,6 %/4,5 %), une constipation (1,3 %/3,2 %), des spasmes musculaires (0,7 %/2,0 %) et un prurit (1,0 %/1,8 %). La plupart des effets étaient d'intensité légère ou modérée. Moins de 2 % des patients inclus dans ces études ont arrêté en raison d'effets indésirables.</p> <p><u>Liste tabulée des effets indésirables</u></p> <p>Le Tableau 1 liste tous les effets indésirables survenus chez les patients traités par Aimovig pendant des études les périodes contrôlées versus placebo de 12 semaines, ainsi qu'après sa commercialisation. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les Effets Indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$).</p>									
<p>Tableau 1 Liste des effets indésirables observés lors des études cliniques</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Classe de systèmes d'organes</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Événement indésirable Terme préférentiel</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Catégorie de fréquence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">Affections gastro-intestinales</td> <td style="padding: 2px;">Constipation</td> <td style="padding: 2px;">Fréquent</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td> <td style="padding: 2px;">Prurit^a</td> <td style="padding: 2px;">Fréquent</td> </tr> </tbody> </table>	Classe de systèmes d'organes	Événement indésirable Terme préférentiel	Catégorie de fréquence	Affections gastro-intestinales	Constipation	Fréquent	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit ^a	Fréquent	<p>Tableau 1 Liste des effets indésirables observés lors des études cliniques</p> <p><u>Description d'effets indésirables sélectionnés</u></p>
Classe de systèmes d'organes	Événement indésirable Terme préférentiel	Catégorie de fréquence								
Affections gastro-intestinales	Constipation	Fréquent								
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit ^a	Fréquent								

Affections musculo-squelettiques et systémiques	Spasmes musculaires	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection ^b	Fréquent
^a Le prurit inclut les termes préférentiels prurit généralisé, prurit et éruption pruritive.		
^b Voir rubrique « Réactions au site d'injection » ci-dessous.		

Classe de systèmes d'organes	Événement indésirable Terme préférentiel	Catégorie de fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité ^a incluant anaphylaxie, angioedème, éruption eutanéé rash, gonflement/oedème et urticaire	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Constipation	Fréquent
	Lésions buccales ^b	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit ^c	Fréquent
	Alopécie ^c Rash ^d	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Spasmes musculaires	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection ^c	Fréquent

^a Le prurit inclut les termes préférentiels prurit généralisé, prurit et éruption pruritive. Voir rubrique « Description d'effets indésirables sélectionnés »

^b Les lésions buccales incluent les termes préférentiels de stomatite, ulcération buccale, bulle buccale.

^c Voir rubrique « Réactions au site d'injection » ci-dessous. Le prurit inclut les termes préférentiels de prurit généralisé, prurit et éruption prurigineuse.

^d Le rash inclut les termes préférentiels de rash papuleux, rash avec exfoliation, rash érythémateux, urticaire, bulle.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Réactions au site d'injection

Dans les études, pendant la phase contrôlée versus placebo d'une durée de 12 semaines, les réactions au site d'injection étaient légères et pour la plupart

Réactions au site d'injection

Dans les études, pendant la phase contrôlée versus placebo d'une durée de 12 semaines, les réactions au site d'injection étaient légères et pour la plupart

transitoires. Il n'y a pas eu de cas d'arrêt dû à des réactions au site d'injection. Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient des douleurs localisées, des érythèmes et des prurits. La douleur au site d'injection disparaissait généralement dans l'heure suivant l'administration.

Réactions cutanées

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

Immunogénicité

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

[...]

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]Efficacité et sécurité cliniques[...]

Migraine épisodique

transitoires. Il n'y a pas eu de cas d'arrêt dû à des réactions au site d'injection chez un patient recevant la dose de 70 mg. Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient des douleurs localisées, des érythèmes et des prurits. La douleur au site d'injection disparaissait généralement dans l'heure suivant l'administration.

Réactions cutanées et d'hypersensibilité

Durant la phase contrôlée des études versus placebo d'une durée de 12 semaines, des cas non graves d'éruption, de prurit et de gonflement/oedème ont été observés, qui dans la majorité des cas, étaient légers et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement. Depuis la commercialisation, des cas d'anaphylaxie et d'angioédème ont également été observés.

Immunogénicité

Pendant la phase de traitement en double aveugle des études cliniques, l'incidence du développement d'anticorps anti-erenumab pendant la phase de traitement en double aveugle était de 6,3 % (56/884) parmi les patients recevant une dose de 70 mg d'erenumab (dont 3 ont présenté une activité neutralisante *in vitro*) et de 2,6 % (13/504) parmi les patients recevant une dose de 140 mg d'erenumab (aucun de ces patients n'a présenté une activité neutralisante *in vitro*). Dans une étude en ouvert d'une durée maximale de 256 semaines de traitement, l'incidence du développement d'anticorps anti-erenumab était de 11,0% (25/225) chez les patients n'ayant reçu que 70 mg ou 140 mg d'Aimovig tout au long de l'étude (dont 2 avaient une activité neutralisante *in vitro*). Le développement d'anticorps anti-erenumab n'a pas eu d'impact sur l'efficacité ou la sécurité d'emploi d'Aimovig.[...]

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]Efficacité et sécurité cliniques[...]

Migraine épisodique

Etude de suivi à long terme

A la suite d'une étude contrôlée versus placebo, 383 patients ont poursuivi par une phase de traitement en ouvert pendant 5 ans recevant initialement 70 mg d'erenumab (exposition médiane : 2,0 ans), dont 250 patients ont augmenté leur dose à 140 mg (exposition médiane : 2,7 ans). 214 patients ont terminé la phase de traitement en ouvert de 5 ans. Sur les 383 patients, 168 (43,9%) ont arrêté le traitement ; les principales raisons étant la demande du patient (84 patients ; 21,9%), les événements indésirables (19 patients ; 5,0%), les perdus de vue (14 patients ; 3,7%) et le manque d'efficacité (12 patients ; 3,1%). Les résultats indiquent que l'efficacité a été maintenue jusqu'à 5 ans dans la phase de traitement en ouvert de l'étude.[...]