

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****eptinezumab
VYEPTI 100 mg,
solution à diluer pour perfusion
Première évaluation****Adopté par la Commission de la transparence le 5 octobre 2022**

- **Migraine**
- **Secteur : Hôpital**

L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement en traitement préventif de la migraine chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).

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

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. A noter que le topiramate a fait l'objet d'un récent signal de risque de survenue de troubles du spectre autistique et de déficience intellectuelle chez les enfants exposés pendant la grossesse et fait par conséquent l'objet d'une contre-indication de prescription dans la migraine chez la femme enceinte ainsi que chez la femme en âge d'avoir des enfants et n'utilisant pas de méthode de contraception hautement efficace dans l'attente des conclusions de l'évaluation européenne. 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'Etude des Migraines et Céphalées positionnent l'amitriptyline comme traitement de première ligne de la migraine épisodique en cas de traitement inapproprié avec les bêta-bloquants.

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

- les traitements oraux disposant d'une AMM en traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxetorone, flunarizine) mais étant utilisés en traitement de recours uniquement en raison de leur profil de tolérance notamment,
- les anticorps anti-CGRP (érenumab [AIMOVIG], galcanézumab [EMGALITY] et frémanézumab [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 (élevé à modéré) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium), bêta-bloquants (aténolol, nébivolol, timolol), candésartan.

Place de VYEPTI (eptinezumab) dans la stratégie thérapeutique :

Au regard :

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

la Commission considère que VYEPTI (eptinezumab) constitue une option médicamenteuse 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 souligne, conformément au RCP, que le bénéfice du traitement doit être évalué dans les 6 mois après 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. Il convient de rappeler que, à la différence des précédents anticorps anti-CGRP évalués par la Commission administrés par voie sous-cutanée, VYEPTI (eptinezumab) s'administre en perfusion intraveineuse avec nécessité de surveillance pendant et après la perfusion prenant notamment en compte les réactions anaphylactiques pouvant survenir lors de l'administration du traitement.

Par ailleurs, la Commission souligne que les données actuelles sur l'utilisation de l'eptinezumab chez la femme enceinte sont limitées (cf. RCP). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de VYEPTI (eptinezumab) pendant la grossesse.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Indication AMM : VYEPTI est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez les adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois.
SMR	IMPORTANT uniquement en traitement préventif de la migraine chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).
ASMR	Compte tenu : – de la démonstration de la supériorité de l'eptinezumab 100 mg et 300 mg uniquement par rapport au placebo dans la migraine épisodique et la migraine chronique, et en particulier au cours d'une étude chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques, avec une quantité d'effet modérée sur la variation du nombre de jours de migraine par mois entre l'inclusion et à 12 semaines (critère de jugement principal) : -2,7 jours à -3,2 jours, selon le dosage, chez des patients ayant 14 jours de migraine par mois à l'inclusion, – de la démonstration de la supériorité par rapport au placebo en termes de qualité de vie (critère de jugement secondaire ajusté) chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques avec une quantité d'effet modérée : variation de -3,8 à -5,4 points sur le score d'impact de la migraine HIT-6 de 78 points chez des patients ayant un score de 66 (impact majeur) à l'inclusion, – des données de tolérance disponibles à court terme (suivi maximal de 96 semaines) avec des réactions anaphylactiques ayant été rapportées et des incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment en termes de risques cardiovasculaires dans un contexte où les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère étaient exclus des études, – de l'absence de donnée robuste par rapport à un comparateur actif dans un contexte où la majorité des patients de l'étude en échec à 2 à 4 traitements étaient en échec à uniquement 2 traitements (62%), – et malgré le besoin médical dans cette population atteinte de migraine sévère dont la qualité de vie est particulièrement altérée, la Commission considère que VYEPTI (eptinezumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement préventif de la migraine chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).
ISP	VYEPTI (eptinezumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Au regard : – des données d'efficacité issues de l'étude DELIVER chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques, et du besoin dans cette situation, – du fait que les patients ayant au moins 8 jours de migraine par mois ont représenté la majorité des patients inclus dans les études d'efficacité, – de l'incertitude sur la tolérance cardiaque apparue chez des patients issus différentes études alors que les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère étaient exclus par les protocoles, incertitude qui

	persiste malgré le recul sur la tolérance de la classe médicamenteuse des anticorps anti-CGRP, la Commission considère que VYEPTI (eptinezumab) constitue une option médicamenteuse 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 souligne, conformément au RCP, que le bénéfice du traitement doit être évalué dans les 6 mois après 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. Il convient de rappeler que, à la différence des précédents anticorps anti-CGRP évalués par la Commission administrés par voie sous-cutanée, VYEPTI (eptinezumab) s'administre en perfusion intraveineuse avec nécessité de surveillance pendant et après la perfusion prenant notamment en compte les réactions anaphylactiques pouvant survenir lors de l'administration du traitement. Par ailleurs, la Commission souligne que les données actuelles sur l'utilisation de l'eptinezumab chez la femme enceinte sont limitées (cf. RCP). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de VYEPTI (eptinezumab) pendant la grossesse. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.
Population cible	La population cible de VYEPTI (eptinezumab) serait au maximum de l'ordre de 16 800 patients.
Recommandations	Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission sollicite le statut de médicament d'exception compte tenu notamment de l'avis favorable à la prise en charge dans un périmètre plus restreint que celui de l'AMM. La Commission s'interroge sur les conditions restreintes de prescription de VYEPTI (eptinezumab) 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.

Sommaire

1. Contexte	7
2. Indication	7
3. Posologie	8
4. Besoin médical	8
5. Comparateurs cliniquement pertinents	12
5.1 Médicaments	12
5.2 Comparateurs non médicamenteux	14
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	15
7. Analyse des données disponibles	16
7.1 Efficacité	17
7.2 Qualité de vie	33
7.3 Tolérance	33
7.4 Résumé & discussion	38
7.5 Programme d'études	41
8. Place dans la stratégie thérapeutique	41
9. Conclusions de la Commission	43
9.1 Service Médical Rendu	43
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	45
9.3 Population cible	45
10. Autres Recommandations de la Commission	46
11. Informations administratives et réglementaires	47

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Octobre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de VYEPTI (eptinezumab) 100 mg, solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans une indication restreinte de l'AMM.

VYEPTI (eptinezumab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 24 janvier 2022, selon une procédure centralisée, en prophylaxie de la migraine chez les adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir dans le traitement préventif de la migraine chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).

Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer chacune des indications de l'AMM dans l'entière de l'AMM. Par conséquent, le présent avis porte sur l'indication suivante : « VYEPTI (eptinezumab) est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez les adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois ».

VYEPTI (eptinezumab) est un anticorps monoclonal humanisé (immunoglobuline (Ig) G1) ciblant le ligand CGRP et s'administrant en perfusion intraveineuse.

A ce jour, la Commission a évalué 3 anticorps monoclonaux anti-CGRP s'administrant par voie sous-cutanée :

- Deux ciblant le ligand CGRP comme VYEPTI (eptinezumab) : AJOVY (frémanézumab) et EMGALITY (galcanézumab),
- Et un ciblant le récepteur du CGRP : AIMOVIG (érénumab).

La Commission a octroyé à ces spécialités un SMR important et une ASMR V dans une population restreinte de leur AMM, à savoir 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)^{1,2,3}. **Ce périmètre de remboursement correspond à celui sollicité pour VYEPTI (eptinezumab)**

2. Indication

Indication AMM : « VYEPTI est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez les adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois. »

Indication sollicitée pour le remboursement par le laboratoire dans un périmètre restreint de l'AMM : « VYEPTI est indiqué dans le traitement préventif de la migraine chez les patients

¹ Avis de la Commission de la Transparence de réévaluation de AIMOVIG (érénumab) du 30/03/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19444_AIMOVIG_PIC_Reeval_AvisDef_CT19444.pdf (consulté en ligne le 22/08/2022).

² Avis de la Commission de la Transparence d'inscription de EMGALITY (galcanézumab) du 24/06/2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18378_EMGALITY_PIC_INS_AvisDef_CT18378.pdf (consulté en ligne le 22/08/2022).

³ Avis de la Commission de la Transparence de réévaluation AJOVY (frémanézumab) du 14/09/2022. Disponible sur : (consulté en ligne le 22/08/2022).

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) ».

3. Posologie

« Le traitement doit être instauré par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la migraine. La perfusion de VYEPTI doit être mise en route et supervisée par un professionnel de santé.

Posologie

La posologie recommandée est de **100 mg en perfusion intraveineuse toutes les 12 semaines**. Une posologie de 300 mg en perfusion intraveineuse toutes les 12 semaines peut bénéficier à certains patients (voir rubrique 5.1 du RCP).

La nécessité d'augmenter la posologie doit être évaluée dans les 12 semaines suivant l'instauration du traitement. Lors du changement de posologie, la première dose du nouveau schéma doit être administrée à la date qui était prévue pour la perfusion suivante.

Le bénéfice global et l'intérêt de poursuivre le traitement doivent être évalués 6 mois après l'instauration du traitement. La décision de poursuivre le traitement doit être prise au cas par cas.

Populations particulières

Patients âgés (65 ans et plus)

Il existe peu de données sur l'utilisation de VYEPTI chez les patients âgés de 65 ans et plus. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés, car la pharmacocinétique de l'eptinezumab n'est pas modifiée avec l'âge.

Insuffisance rénale ou hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VYEPTI chez les enfants âgés de 6 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible actuellement. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de VYEPTI chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans la prophylaxie de la migraine. »

4. Besoin médical

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 6ème rang mondial des causes d'années de vie perdues pour incapacité (YLD - *years lost due to disability*)⁴ en 2016.

⁴ Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Céphalées. Disponible sur : <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> (consulté en ligne le 23/08/2022).

La prévalence de la migraine est estimée à environ 12 % des adultes de la population française⁵ avec une prédominance féminine de trois femmes pour un homme (entre 15 et 18 % des femmes affectées contre seulement 6 % d'hommes)^{4,6}. 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)⁷ actualisée en 2018 permettant de distinguer les sous-types de migraine suivants : migraine sans aura (environ 80 % des crises⁸) et migraine avec aura (20 % des crises⁷), correspondant aux deux principaux sous-types existants et les autres sous-types plus rares.

Le diagnostic de migraine repose sur la triade symptomatique suivante⁵ :

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

La migraine sans aura est caractérisée par au moins 5 crises de céphalée durant entre 4 et 72 heures et avec au moins deux des caractéristiques suivantes⁶ :

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

et associée à au moins une des manifestations cliniques suivantes :

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

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

La migraine chronique se définit par la survenue d'une céphalée durant plus de 15 jours par mois depuis plus de 3 mois avec au moins 8 jours de migraine^{6,9}. En France, une étude en population générale adulte a estimé la prévalence de la migraine chronique à 1,7%⁸. Il est à noter que la migraine est une maladie sous-diagnostiquée avec 30 à 45% des patients n'ayant jamais consulté pour leur migraine et ayant recours à l'automédication¹⁰.

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

⁵ INSERM. Migraine. Une maladie de mieux en mieux connue. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine> (consulté en ligne le 22/08/2022).

⁶ 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.

⁷ Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition Cephalgia 2018.38:1–211

⁸ Société Française d'Etude des Migraines et Céphalées (SFEMC).

⁹ 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

¹⁰ AMELI. Migraine : les symptômes, les facteurs déclenchants, l'évolution. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/migraine/symptomes-facteurs-declenchants-evolution> (consulté en ligne le 22/08/2022).

et propranolol) et le topiramate^{11,12}. A noter que le topiramate a fait l'objet d'un récent signal de risque de survenue de troubles du spectre autistique et de déficience intellectuelle chez les enfants exposés pendant la grossesse¹³ et fait par conséquent l'objet d'une contre-indication de prescription dans la migraine chez la femme enceinte ainsi que chez la femme en âge d'avoir des enfants et n'utilisant pas de méthode de contraception hautement efficace dans l'attente des conclusions de l'évaluation européenne^{14,15}. 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 Céphalées¹² positionnent l'amitriptyline comme traitement de première ligne de la migraine épisodique en cas de traitement inapproprié avec les bêta-bloquants.

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

- les traitements oraux disposant d'une AMM en traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxetorone, flunarizine) mais étant utilisés en traitement de recours uniquement, en raison de leur profil de tolérance notamment¹¹,
- les anticorps anti-CGRP (érenumab [AIMOVIG], galcanézumab [EMGALITY] et frémanézumab [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^{1,2,3}. 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 (érenumab), du 20 janvier 2021 pour EMGALITY (galcanézumab) et du 7 avril 2021 pour AJOVY (frémanézumab)). 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 de la Commission de Transparence du 17 novembre 2021¹⁶) ; cette spécialité constitue une option médicamenteuse en traitement prophylactique de la migraine chronique chez des patients adultes n'ayant pas répondu ou étant intolérants aux autres traitements prophylactiques oraux de la migraine et est inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (Journal Officiel du 4 janvier 2022).

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

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

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ Bjørk M-H, Zoega H, Leinonen M K et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. JAMA Neurol. 2022 Jul 1;79(7):672-681.

¹⁴ <https://ansm.sante.fr/actualites/topiramate-risque-de-troubles-neurodeveloppementaux-chez-les-enfants-exposes-in-utero-et-rappel-des-regles-dutilisation-chez-les-femmes> (consulté en ligne le 26/09/2022)

¹⁵ https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=637 (consulté en ligne le 26/09/2022)

¹⁶ Avis de la Commission de la Transparence de BOTOX (toxine botulinique de type A). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19367_BOTOX_EI_PIC_AvisDef_CT19367.pdf (consulté en ligne le 23/08/2022).

disponibles après échec d'au moins deux traitements prophylactiques, il persiste un besoin de disposer d'alternatives en prophylaxie de la migraine ayant une meilleure efficacité et dont les effets indésirables sont moindres, et permettant une amélioration de la qualité de vie.

Le besoin médical est considéré comme partiellement couvert.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de VYEPTI (eptinezumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en prophylaxie de la migraine sévère chez les adultes ayant 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).

5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Traitements de recours oraux						
SANMIGRAN (pizotifène) <i>Centre Spécialités Pharmaceutiques</i>	Non	Traitement de fond de la migraine	17/05/2017 (RI)	Modéré	Sans objet	Oui
NOCERTONE** (oxetorone fumarate) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	Traitement de fond de la migraine	21/09/2016 (Réévaluation et RI)	Modéré	Sans objet	Oui** (avis défavo- rable à la ra- diation)
SIBELIUM (flunarizine) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	Traitement de fond de la migraine lors- que les autres thérapeutiques sont inef- ficaces ou mal tolérées.	22/02/2017 (RI)	Faible	Sans objet	Oui
LAROXYL (amitriptyline) com- primé pelliculé et so- lution buvable <i>Teofarma</i>	Non	Traitement de fond de la migraine chez l'adulte	Non évalué par la CT	Non évalué par la CT	Non évalué par la CT	Non évalué par la CT
VYDURA (rimégépant) <i>Pfizer</i>	Oui	VYDURA est indiqué dans : [...] ; • la prophylaxie de la migraine épisodique chez les adultes qui présentent au moins quatre crises de migraine par mois.	Non évalué par la CT	Non évalué par la CT	Non évalué par la CT	Non évalué par la CT

Traitements de recours injectables

EMGALITY (galcanézumab) <i>Lilly</i>	Non	Prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.	24/06/2020 (Inscription)	– 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)
AIMOVIG (éréniumab) <i>Novartis Pharma</i>	Non		30/03/2022 (Réévaluation)	Important uniquement chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).	ASMR V chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien)	Oui (collectivités uniquement)
AJOVY (frémanézumab) <i>Teva Santé</i>	Non		14/09/2022 (Réévaluation)	– Important uniquement chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (maladie cardiovasculaire ou ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique). – Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.	[...] ASMR V chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (maladie cardiovasculaire ou ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).	Oui (collectivités uniquement)
BOTOX (toxine botulinique de type A)	Non	Traitement prophylactique de la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois, dont	17/11/2021 (Extension d'indication)	Modéré	[...] ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle en traitement prophylactique de la	Oui

Allergan France

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.

migraine chronique chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine.

(collectivités uniquement)

*classe pharmaco-thérapeutique ; 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 et divers services publics 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 VYEPTI (eptinezumab), 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 (laboratoire TEOFARMA). Elles sont retenues comme des CCP sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

Un autre anti-CGRP dispose également d'une AMM récente dans la même situation clinique que VYEPTI (eptinezumab) : un antagoniste du récepteur du CGRP administrable par voie orale, VYDURA (rimégépant), dispose entre autres d'une AMM depuis le 25 avril 2022 dans la prophylaxie de la migraine épisodique chez les adultes qui présentent au moins quatre crises de migraine par mois mais n'a pas été évalué par la Commission à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement dans cette indication) par le laboratoire. Il est retenu comme un CCP 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 Céphalées avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (élevé à modéré) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium), bêta-bloquants (aténolol, nebivolol, timolol) et candesartan. Elles sont considérées comme des CCP.

5.2 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 VYEPTI (eptinezumab) dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission correspondant aux patients atteints de migraine sévère ayant 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 spécialités disposant d'une AMM dans l'indication concernée mais n'ayant pas été évaluées par la Commission à ce jour, sous réserve de l'évaluation faite par la Commission : l'anti-CGRP VYDURA (rimégépant) et la spécialité LAROXYL (amitriptyline) cités également dans le tableau,
- les molécules recommandées en usage hors-AMM.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

• AMM aux Etats-Unis

La spécialité VYEPTI (eptinezumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec le libellé suivant : « *VYEPTI is indicated for the preventive treatment of migraine in adults* », 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 Si non : pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	
Allemagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de VYEPTI (eptinezumab) repose sur 3 études cliniques multicentriques, randomisées, en double aveugle, comparatives versus placebo réalisées chez des patients adultes atteints de migraine chronique et/ou épisodique :

- Une étude de phase IIb (étude DELIVER¹⁷) de 24 semaines, chez des patients atteints de migraine chronique ou épisodique **en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques antérieurs**,
- Deux études de phase III (études PROMISE-1^{18,19} et PROMISE-2^{20,21,22,23}), chez des patients atteints de migraine épisodique (PROMISE-1) ou de migraine chronique (PROMISE-2), **sans précision sur le nombre d'échec à des traitements prophylactiques antérieurs**.

Le laboratoire a également fourni :

- une étude de phase III (étude PREVAIL, non publiée) en ouvert, non comparative dont l'objectif était d'évaluer la tolérance de l'eptinezumab pendant 84 semaines. Compte-tenu de son objectif, cette étude sera décrite dans la rubrique « 7.3. Tolérance » du présent avis,
- une analyse poolée²⁴ de 5 études cliniques (dont les études PROMISE-1 et 2 et l'étude PREVAIL) évaluant la tolérance de l'eptinezumab. Cette analyse poolée ayant inclus un pourcentage non négligeable de patients (27%) recevant des doses d'eptinezumab ne correspondant pas à l'AMM validée de VYEPTI (eptinezumab), les résultats de celle-ci ne seront pas détaillés dans le présent avis,
- une comparaison indirecte (non publiée) à l'aide d'une méta-analyse en réseau bayésienne dont l'objectif a été de comparer l'efficacité, la tolérance et la qualité de vie des anticorps anti-CGRP (eptinezumab, fremanezumab, erenumab, galcanezumab) et de la toxine botulinique A chez des patients atteints de migraine en échec à au moins 2 ou 3 traitements prophylactiques antérieurs.

¹⁷ Ashina M., Lanteri-Minet M., Pozo-Rosich P., et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(7):597-607.

¹⁸ Ashina M., Saper J., et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia.* 2020.40(3):241-254.

¹⁹ Smith T.R. et al., Eptinezumab for the Prevention of Episodic Migraine: Sustained Effect Through 1 Year of Treatment in the PROMISE-1 Study, *Clinical Therapeutics/Volume 42, Number 12, 2020*

²⁰ Lipton R.B., Goadsby P.J., et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology.* 2020.31;94(13):e1365-e1377.

²¹ Silberstein S. et al. Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy-2) study. *The Journal of Headache and Pain.* 2020.21:120.

²² Buse D., et al. Early response to eptinezumab indicates high likelihood of continued response in patients with chronic migraine. *J Headache Pain.* 2022.23(1):29.

²³ McAllister P, et al. Reduction in migraine-associated burden after eptinezumab treatment in patients with chronic migraine. *Cephalalgia.* 2022.

²⁴ Smith T., Spierings E., et al. Safety and tolerability of eptinezumab in patients with migraine: a pooled analysis of 5 clinical trials. *J Headache Pain.* 2021 Mar 30;22(1):16.

7.1 Efficacité

7.1.1 Étude DELIVER (patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques antérieurs)

Référence	Etude DELIVER17
Clinical-trials.gov	N° d'enregistrement : NCT04418765
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'eptinezumab par rapport au placebo chez des patients adultes atteints de migraine (épisode et chronique), en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques antérieurs.
Type de l'étude	Étude de phase IIIb, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle, contrôlée, comparative versus placebo. La randomisation a été stratifiée selon le nombre mensuel de jours de céphalées à l'inclusion (≤ 14 jours ou > 14 jours) et le pays.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 01/06/2020 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 07/10/2021 Étude conduite dans 96 centres dans 17 pays (dont 6 centres en France ayant inclus 22 patients)
Principaux critères d'inclusion	– Patient âgé de 18 à 75 ans inclus – Diagnostic de migraine selon les critères de l'<i>International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition</i> (ICHD-3) de l'<i>International Headache Society</i> (IHS) – Patient avec un diagnostic de migraine établi à un âge ≤ 50 ans – Patient ayant des antécédents de migraine épisodique ou chronique depuis au moins 12 mois – Patient ayant ≥ 4 jours de migraine par mois (JMM) chaque mois au cours des 3 derniers mois – Au cours de la phase de sélection de 28 jours : • > 14 jours de céphalées dont ≥ 8 jours de migraine pour les patients atteints de migraine chronique • ≤ 14 jours de céphalées dont ≥ 4 jours de migraine pour les patients atteints de migraine épisodique – Échec de traitement documenté²⁵ au cours des 10 dernières années, à 2 à 4 traitements prophylactiques de la migraine suivants : propranolol/métoprolol, topiramate, amitriptyline, flunarizine, candésartan, valproate/divalproex, toxine botulinique A/B (en cas de migraine chronique) ET échec à 2 des traitements suivants, dont au moins un échec lié à une efficacité insuffisante : propranolol/métoprolol, topiramate, amitriptyline, flunarizine, candésartan.

²⁵ L'échec de traitement était documenté à l'aide :

- Du dossier médical avec le nom du médicament, la durée du traitement, la dose et les raisons de l'arrêt du traitement, ou,
- D'une note écrite datée et signée avec les informations ci-dessus fournies par l'investigateur, si l'investigateur est le médecin traitant, ou,
- D'un interrogatoire du médecin traitant pour confirmer les informations ci-dessus et documenter l'entretien avec la date et la signature du médecin traitant.

Référence	Etude DELIVER17
Principaux critères de non-inclusion	– Echec à un traitement anti-CGRP – Echec de traitement au valproate/divalproex ou à la toxine botulinique A/B, et qui n'est pas le dernier traitement prophylactique reçu avant l'inclusion – Diagnostic de trouble temporo-mandibulaire aigu ou actif – Antécédents ou diagnostic de céphalée de tension chronique, de céphalée hypnique, algie vasculaire de la face, <i>hémicrânie continue</i>, céphalée quotidienne persistante <i>de novo</i>, ou de sous-types de migraine tels que migraine hémiplégique (sporadique et familiale), migraine ophtalmoplégique et migraine avec des troubles neurologiques non-typiques d'une migraine avec aura (diplopie, altération de la conscience ou de longue durée) – Antécédents de maladie cardiovasculaire, ischémie vasculaire ou événements thromboemboliques cliniquement significatifs (AVC, thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire)
Schéma de l'étude	Le schéma illustre le déroulement de l'étude DELIVER17 sur 72 semaines. La phase de sélection (visites 1 à 28-30) inclut une randomisation 1:1:1 pour 890 patients (MC ou ME). La phase comparative vs placebo (visites 1 à 24) dure 24 semaines. La phase d'extension (visites 1 à 72) dure 48 semaines. Les groupes de traitement sont : Eptinezumab 100 mg (n=299), Eptinezumab 300 mg (n=293), et Placebo (n=298). Les critères principaux sont évalués à la semaine 12, et les critères secondaires à la semaine 24. La dernière dose est administrée à la semaine 60, et l'étude se termine à la semaine 72. L'étude a comporté 3 phases : – Une phase de sélection de 28 jours, – Une phase de traitement contrôlée versus placebo, en double aveugle, de 24 semaines, – Une phase d'extension de 48 semaines (en cours)
Traitements étudiés	Au cours de la phase de traitement, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1:1) pour recevoir : – Groupes eptinezumab 100 mg ou 300 mg : eptinezumab à la dose de 100 mg ou 300 mg, administré par voie intraveineuse (IV) durant 30 minutes, toutes les 12 semaines pendant 24 semaines, – Groupe placebo : placebo (NaCl 0,9%) administré par voie IV, toutes les 12 semaines pendant 24 semaines. Au cours de la phase d'extension, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir eptinezumab 100 mg ou 300 mg.
Critère de jugement principal	Variation moyenne du nombre de jours de migraine par mois (JMM) entre l'inclusion et la période de 12 semaines (semaines 1-12).
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires ajustés : – Taux de répondeurs $\geq 50\%$ (semaines 1-12), défini par la proportion de patients présentant au moins 50% de réduction du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines (semaines 1-12),

Référence	Etude DELIVER17
	– Taux de réponders $\geq 75\%$ (semaines 1-12), défini par la proportion de patients présentant au moins 75% de réduction du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines (semaines 1-12), – Variation moyenne du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines, après la 2^{ème} administration (semaines 13-24), – Variation moyenne du score d'impact de la migraine HIT-6²⁶ (<i>Headache Impact Test</i>) entre l'inclusion et la semaine 12.
Taille de l'échantillon	Le calcul de la taille de l'échantillon de 280 patients par groupe de traitement (soit 840 patients au total) est basé sur les hypothèses suivantes : – 40% de patients atteints de migraine épisodique et 60% de migraine chronique, – 2% de patients sans évaluation post-inclusion du critère de jugement principal, – une puissance de 94% pour tester le critère de jugement principal dans le groupe eptinezumab 100 mg et de 99% dans le groupe eptinezumab 300 mg, par rapport au placebo, – une puissance $\geq 68\%$ pour tester chaque critère de jugement secondaire ajusté individuellement, – et une puissance combinée de 58% pour tester l'ensemble des critères de jugement (principal et secondaires ajustés) pour chaque dosage.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse du critère de jugement principal Le critère de jugement principal a été analysé selon un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) basé sur la méthode de l'estimation par maximum de vraisemblance restreint, avec le mois de traitement, le pays et la stratification comme effets fixes et le traitement comme facteur, en population FAS. Analyse des critères de jugement secondaires ajustés Les critères de taux de réponders $\geq 50\%$ et $\geq 75\%$ ont été analysés selon un modèle de régression logistique avec le nombre de JMM comme covariable et le traitement et la stratification comme facteurs. Les critères de variation moyenne du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines, après la 2^{ème} administration et de variation moyenne du score d'impact de la migraine HIT-6 entre l'inclusion et la semaine 12 ont été analysés selon la même méthode d'analyse que le critère de jugement principal. Afin de contrôler l'inflation du risque alpha, le critère de jugement principal et les critères de jugements secondaires ont été testés selon une séquence de tests avec (cf. schéma infra) : – une procédure hiérarchique sur les 4 premières comparaisons – une procédure pour tests répétés d'ajustement du degré de signification selon la méthode de Bonferroni-Holm (sur les 3 comparaisons restantes), hiérarchisées sur les 2 doses.

²⁶ Le questionnaire *Headache Impact Test-6* (HIT-6) mesure l'impact fonctionnel lié à la migraine. Il est composé de 6 items : un item évaluant la sévérité de la douleur pendant les crises, 2 autres évaluant le caractère handicapant et « empêchant » des crises, enfin les 3 derniers items évaluant l'impact de la maladie migraineuse sur différents aspects de la qualité de vie (fatigue, ressenti émotionnel et capacité de travail). Le score obtenu varie de 36 (impact nul) à 78 (impact maximal).

Référence	Etude DELIVER17
	Si un résultat était statistiquement significatif à l'étape n, alors les tests étaient poursuivis à l'étape n+1, selon des seuils de significativité définis (cf. figure 1). <pre> graph TD A[Change in MMDs (Weeks 1-12) 300 mg vs placebo] -- "If p-value < α" --> B[50% responders for MMDs (Weeks 1-12) 300 mg vs placebo] B -- "If p-value < α" --> C[Change in MMDs (Weeks 1-12) 100 mg vs placebo] C -- "If p-value < α" --> D[50% responders for MMDs (Weeks 1-12) 100 mg vs placebo] D -- "If p-value < α" --> E["• Change in MMDs (Weeks 13-24) 300 mg vs placebo • 75% responders for MMDs (Weeks 1-12) 300 mg vs placebo • Change from baseline to Week 12 in HIT-6 300 mg vs placebo"] E -- "If p(1) < α/3 and p(2) < α/2 and p(3) < α" --> F["• Change in MMDs (Weeks 13-24) 100 mg vs placebo • 75% responders for MMDs (Weeks 1-12) 100 mg vs placebo • Change from baseline to Week 12 in HIT-6 100 mg vs placebo"] </pre> Order p-values such that: $p_{(1)} \leq p_{(2)} \leq p_{(3)}$

Figure 1. Séquence hiérarchique - étude DELIVER

Analyses en sous-groupes

Plusieurs analyses en sous-groupes sur le critère de jugement principal étaient prévues au protocole selon l'abus de traitement médicamenteux de la migraine (oui versus non), le nombre d'échec aux traitements prophylactiques antérieurs (2 versus > 2) et la migraine épisodique à fréquence faible ($4 \leq \text{JMM} < 8$), à haute fréquence ($8 \leq \text{JMM} \leq 14$) versus migraine chronique ($\text{JMM} \geq 8$, $\text{JMC} > 14$). Aucun test d'interaction n'a été réalisé. Prenant par ailleurs en compte le caractère exploratoire de ces analyses de par les comparaisons multiples sans gestion de l'inflation du risque alpha, les résultats sur ces sous-groupes ne seront pas détaillés dans le présent avis.

Populations d'analyse

Population FAS (*Full Analysis Set*), **correspondant à la population d'analyse principale**, définie par l'ensemble des patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement.

Population de tolérance définie par l'ensemble des patients ayant reçu une dose de traitement.

Résultats :

• Effectifs

Au total, 892 patients ont été randomisés, dont 299 patients dans le groupe placebo, 299 patients dans le groupe eptinezumab 100 mg et 294 patients dans le groupe eptinezumab 300 mg. **Un total de 891 patients a reçu au moins une dose de traitement, correspondant à la population FAS d'analyse, dont 298 patients dans le groupe placebo, 299 patients dans le groupe eptinezumab 100 mg et 294 patients dans le groupe eptinezumab 300 mg.**

Les sorties d'étude ont concerné 26 (2,9%) patients avec comme motifs les plus fréquents : le retrait du consentement et les événements indésirables (8 patients, 0,9%).

• Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients des 3 groupes de traitement étaient similaires. L'âge moyen (ET) était de 43,8 (10,6) ans. La majorité des patients de l'étude étaient des femmes (89,9%). Le délai médian (min-max) depuis le diagnostic de migraine était de 16 ans (1-58 ans). Au total, 60,1% (535/890) des patients avaient un diagnostic de migraine épisodique et 39,9% (355/890) des patients avaient un diagnostic de migraine chronique.

Le pourcentage de patients ayant présenté un nombre de JMM > 14 jours de 41,9%. **Le nombre moyen (ET) de JMM à l'inclusion était de 13,8 (5,6)** et le nombre moyen (ET) de jours mensuels avec prise d'un traitement de la crise était de 11,2 (5,6) jours. Le nombre moyen (ET) de jours mensuels de céphalée était de 14,5 (5,6). **Le pourcentage de patients atteints de migraine sévère (≥ 8 JMM) à l'inclusion était de 87,3%.**

A l'inclusion, un total de 4,8% des patients a eu recours à un traitement antérieur de la crise migraineuse.

Les patients ont rapporté des échecs aux traitements prophylactiques antérieurs suivants : topiramate (71,1%), amitriptyline (56,9%), flunarazine (37,3%), propranolol (33,9%), métoprolol (27,0%), valproate (9,2%), candésartan (6,4%) et toxine botulinique de type A (3,5%). Le manque d'efficacité (99,9%) et la tolérance (55,5%) étaient les motifs d'échec les plus fréquemment rapportés. Un échec de traitement à 1 traitement prophylactique antérieur a été rapporté dans 0,2% des cas, **à 2 traitements dans 61,8% des cas, à 3 traitements dans 31,1% des cas et à 4 traitements dans 6,7% des cas.**

Le score total moyen (ET) HIT-6 était de 66,4 (4,5).

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion - étude DELIVER

	Eptinezumab 300 mg (N=293)	Eptinezumab 100 mg (N=299)	Placebo (N=298)	Total (N=890)
Caractéristiques de la maladie				
Nombre moyen de JMM à l'inclusion, n (%)				
< 14 jours	169 (57,7)	176 (58,9)	172 (57,7)	517 (58,1)
≥ 14 jours	124 (42,3)	123 (41,1)	126 (42,3)	373 (41,9)
Type de migraine, n (%)				
Migraine épisodique	186 (63,5)	176 (58,9)	173 (58,1)	535 (60,1)
Migraine chronique	107 (36,5)	123 (41,1)	125 (41,9)	355 (39,9)
Nombre de jours mensuels de céphalée				
Moyenne (écart-type)	14,4 (5,4)	14,5 (5,6)	14,5 (5,8)	14,5 (5,6)
Nombre de jours mensuels de migraine (JMM)				
Moyenne (écart-type)	13,7 (5,4)	13,8 (5,6)	13,9 (5,7)	13,8 (5,6)
Nombre de jours mensuels avec prise de traitement de la crise migraineuse				
Moyenne (écart-type)	11,0 (5,3)	11,2 (5,5)	11,2 (5,9)	11,1 (5,6)
Score HIT-6				
Moyenne (écart-type)	66,5 (4,4)	66,6 (4,7)	66,2 (4,4)	-
Echec aux traitements prophylactiques antérieurs				
Principaux traitements antérieurs reçus, n (%)				
Amitriptyline	173 (59,0)	159 (53,2)	174 (58,4)	506 (56,9)
Toxine botulinique A	11 (3,8)	8 (2,7)	12 (4,0)	31 (3,5)

Candésartan	18 (6,1)	20 (6,7)	19 (6,4)	57 (6,4)
Flunarizine	101 (34,5)	122 (40,8)	109 (36,6)	332 (37,3)
Métoprolol	70 (23,9)	90 (30,1)	80 (26,8)	240 (27,0)
Propranolol	95 (32,4)	95 (31,8)	112 (37,6)	302 (33,9)
Topiramate	217 (74,1)	207 (69,2)	209 (70,1)	633 (71,1)
Valproate	27 (9,2)	29 (9,7)	26 (8,7)	82 (9,2)

Raison d'échec, n (%)

Contre-indication	7 (2,4)	12 (4,0)	9 (3,0)	28 (3,1)
Manque d'efficacité	293 (100)	298 (99,7)	298 (100)	889 (99,9)
Tolérance	162 (55,3)	171 (57,2)	161 (54,0)	494 (55,5)

Nombre de lignes de traitement en échec, n (%)

0	0	1 (0,3)	0	1 (0,1)
1	1 (0,3)	0	1 (0,3)	2 (0,2)
2	180 (60,4)	187 (62,5)	183 (62,5)	550 (61,8)
3	90 (30,2)	92 (30,8)	95 (32,4)	277 (31,1)
4	27 (9,1)	19 (6,4)	14 (4,8)	60 (6,7)

• Critère de jugement principal (population FAS)

La supériorité de l'eptinezumab 100 mg et 300 mg a été démontrée versus placebo sur la variation moyenne du nombre de jours de migraine par mois (JMM) entre l'inclusion et la période de 12 semaines (semaines 1-12) :

- eptinezumab 100 mg versus placebo : variation moyenne (ET) de -4,8 (0,4) jours versus -2,1 (0,4) jours, soit une **différence moyenne de -2,7 jours ; IC95% [-3,4 ; -2,0], p<0,0001**,
- eptinezumab 300 mg versus placebo : variation moyenne (ET) de -5,3 (0,4) jours versus -2,1 (0,4) jours ; soit une **différence moyenne de -3,2 jours ; IC95% [-3,9 ; -2,5], p<0,0001**.

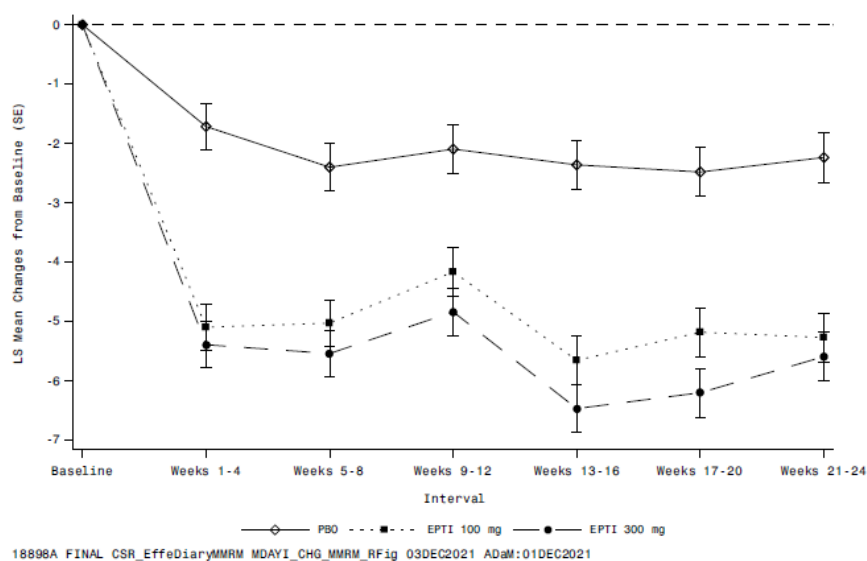


Figure 2. Variation du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines (semaines 1-12) (population FAS – MMRM – étude DELIVER)

- **Critères de jugement secondaires ajustés (population FAS)**

La supériorité de l'eptinezumab aux doses de 100 mg et 300 mg a été démontrée par rapport au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires ajustés, à savoir :

- Taux de répondeurs $\geq 50\%$ (semaines 1-12) :
 - Eptinezumab 100 mg *versus* placebo : 42,1% versus 13,1% **OR : 4,91 ; IC95% [3,29 ; 7,47], p <0,0001**
 - Eptinezumab 300 mg *versus* placebo : 49,5% versus 13,1%, **OR : 6,58 ; IC95% [4,41 ; 10,01], p <0,0001**
- Taux de répondeurs $\geq 75\%$ (semaines 1-12) :
 - Eptinezumab 100 mg *versus* placebo : 15,7% versus 2,0%, **OR : 9,19 ; IC95% [4,16 ; 24,35], p<0,0001**
 - Eptinezumab 300 mg *versus* placebo : 18,8% versus 2,0%, **OR : 11,43 ; IC95% [5,22 ; 30,15], p<0,0001**
- Variation moyenne du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines suivant la 2^{ème} administration (semaines 13-24) :
 - Eptinezumab 100 mg *versus* placebo : -5,4 (0,4) versus -2,4 (0,4) jours, **différence moyenne : -3,0 jours ; IC95% [-3,8 ; -2,2], p<0,0001**
 - Eptinezumab 300 mg *versus* placebo : -6,1 (0,4) versus -2,4 (0,4) jours, **différence moyenne : -3,7 jours ; IC95% [-4,5 ; -3,0], p<0,0001**
- Variation moyenne du score d'impact de la migraine HIT-6 entre l'inclusion et la semaine 12 :
 - Eptinezumab 100 mg *versus* placebo : -6,9 (0,6) versus -3,1 (0,6), **différence moyenne : -3,8 ; IC95% [-5,0 ; -2,5], p<0,0001**
 - Eptinezumab 300 mg *versus* placebo : -8,5 (0,6) versus -3,1 (0,6), **différence moyenne : -5,4 ; IC95% [-6,7 ; -4,2], p<0,0001**

Tableau 2. Résultats des critères de jugement secondaires ajustés - étude DELIVER

	Eptinezumab 300 mg (N=293)	Eptinezumab 100 mg (N=299)	Placebo (N=298)
Taux de répondeurs $\geq 50\%$ (semaines 1-12)			
%	49,5	42,1	13,1
OR	6,58	4,91	-
IC95%	[4,41 ; 10,01]	[3,29 ; 7,47]	-
p	<0,0001	<0,0001	-
Taux de répondeurs $\geq 75\%$ (semaines 1-12)			
%	18,8	15,7	2,0
OR	11,43	9,19	-
IC95%	[5,22 ; 30,15]	[4,16 ; 24,35]	-
p	<0,0001	<0,0001	-
Variation moyenne du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaine suivant la 2^{ème} administration (semaines 13-24)			
Moyenne (écart-type)	-6,1 (0,39)	-5,4 (0,39)	-2,4 (0,39)
Différence versus placebo	-3,7	-3,0	-
IC95%	[-4,5 ; -3,0]	[-3,8 ; -2,2]	-
p	<0,0001	<0,0001	-

Variation moyenne du score d'impact de la migraine HIT-6 entre l'inclusion et la semaine 12

Moyenne (écart-type)	-8,5 (0,60)	-6,9 (0,61)	-3,1 (0,61)
Différence moyenne versus placebo	-5,4	-3,8	-
IC95%	[-6,7 ; -4,2]	[-5,0 ; -2,5]	-
p	<0,0001	<0,0001	-

7.1.2 Etudes PROMISE-1 (migraine épisodique) et PROMISE-2 (migraine chronique)

	PROMISE-127,28	PROMISE-229,30,31,32
Clinical-trials.gov	N° d'enregistrement : NCT02559895	N° d'enregistrement : NCT02974153
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'eptinezumab par rapport au placebo dans le traitement prophylactique de la migraine épisodique (PROMISE-1) ou de la migraine chronique (PROMISE-2) chez l'adulte.	
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, comparative <i>versus</i> placebo.	
	La randomisation a été stratifiée selon le nombre de jours de migraine rapporté lors de la visite de sélection (≤ 9 jours versus > 9 jours).	La randomisation a été stratifiée selon le nombre de jours de migraine rapporté lors de la visite de sélection (< 17 jours versus ≥ 17 jours) et l'utilisation d'un traitement prophylactique au cours des 3 mois précédant la visite de sélection (utilisation versus non-utilisation).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 30/09/2015 – 14/12/2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 02/02/2018 Étude conduite dans 87 centres dans 2 pays (Etats-Unis et Géorgie, aucun en France)	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 30/11/2016 – 12/04/2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 01/06/2018 Étude conduite dans 128 centres dans 13 pays (aucun en France)

²⁷ Ashina M., Saper J., et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020.40(3):241-254.

²⁸ Smith T.R. et al., Eptinezumab for the Prevention of Episodic Migraine: Sustained Effect Through 1 Year of Treatment in the PROMISE-1 Study, *Clinical Therapeutics*/Volume 42, Number 12, 2020

²⁹ Lipton R.B., Goadsby P.J., et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*. 2020.31;94(13):e1365-e1377.

³⁰ Silberstein S. et al. Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy-2) study. *The Journal of Headache and Pain*.2020.21:120.

³¹ Buse D., et al. Early response to eptinezumab indicates high likelihood of continued response in patients with chronic migraine. *J Headache Pain*. 2022.23(1):29.

³² McAllister P, et al. Reduction in migraine-associated burden after eptinezumab treatment in patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2022.

	PROMISE-127,28	PROMISE-229,30,31,32
Principaux critères d'inclusion	– Patient âgé de 18 à 75 ans inclus (PROMISE-1) et de 18 à 65 ans inclus (PROMISE-2) – Patient avec un diagnostic de migraine établi à un âge ≤ 50 ans – Antécédents de migraine depuis ≥ 12 mois avec pour : • PROMISE-1 : ≤ 14 jours/mois de céphalées dont ≥ 4 jours/mois de migraine au cours des 3 mois précédant la visite de sélection – Au cours de la phase de sélection de 28 jours, pour : • PROMISE-1 : - ≤ 14 jours/mois de céphalées dont ≥ 4 jours/mois de migraine, - et au cours des 3 mois avant la visite de sélection : • Utilisation de traitement de la crise migraineuse ≤ 14 jours/mois • Utilisation de triptan ≤ 10 jours/mois • PROMISE-2 : ≥ 15 à ≤ 26 jours/mois de céphalée dont ≥ 8 jours/mois de migraine – Utilisation de traitement prophylactique avec pour : • PROMISE-1 : ≤ 7 jours/mois lors de la phase de sélection de 28 jours et au cours des 2 mois précédant la visite de sélection • PROMISE-2 : à dose stable depuis au moins 3 mois avant la visite de sélection	
Principaux critères de non-inclusion	– Antécédents ou diagnostic de migraine compliquée (ICHD 2004), céphalée de tension chronique, de céphalée hypnique, d'algie vasculaire de la face, <i>hémicrânia continua</i>, céphalée quotidienne persistante <i>de novo</i>, ou de sous-types de migraine tels que migraine hémiplégique (sporadique et familiale), migraine ophtalmoplégique et migraine avec des troubles neurologiques non-typiques d'une migraine avec aura (diplopie, altération de la conscience ou de longue durée) – Antécédent de traitement par un anticorps monoclonal anti-CGRP – Antécédent de traitement par un anticorps monoclonal < 6 mois – Patient ayant reçu de la toxine botulinique A, par injection au niveau de la tête, la face ou le cou lors de la phase de sélection de 28 jours et au cours des 4 mois précédant la visite de sélection – Patient ayant eu recours à un dispositif médical (bloc nerveux et stimulation magnétique transcrânienne) pour traiter la migraine au cours des 2 mois précédant la visite de sélection – Utilisation d'inhibiteur de la monoamine oxydase, de kétamine, de méthysergide, de méthylergonovine ou de nimésulide au cours des 3 mois précédant la visite de sélection ou au cours de la période de sélection (PROMISE-2 uniquement) – Maladie cardiovasculaire, maladie neurologique, maladie cérébrovasculaire, diabète ou maladie de Raynaud, allergie potentiellement mortelle	
Schéma de l'étude	L'étude a comporté 2 phases : une phase de sélection de 28 jours et une phase de traitement contrôlée versus placebo, en double aveugle, de 56 semaines (PROMISE-1 - migraine épisodique) et de 32 semaines (PROMISE-2 – migraine chronique).	
Traitements étudiés	Au cours de la phase de traitement, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1:1:1) pour recevoir : – Groupes eptinezumab 30 (hors AMM), 100 ou 300 mg : eptinezumab à la	Au cours de la phase de traitement, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1:1:) pour recevoir : – Groupes eptinezumab 100 ou 300 mg : eptinezumab à la dose de 100 ou

	PROMISE-127,28	PROMISE-229,30,31,32
	dose de 30, 100 ou 300 mg, administré par voie intraveineuse (IV) durant 1 heure, toutes les 12 semaines pendant 56 semaines, – Groupe placebo : placebo (NaCl 0,9%) administré par voie IV, toutes les 12 semaines pendant 56 semaines.	300 mg, administré par voie IV durant 30 minutes, toutes les 12 semaines pendant 24 semaines, – Groupe placebo : placebo (NaCl 0,9%) administré par voie IV, toutes les 12 semaines pendant 24 semaines.
	Traitements concomitants – Les barbituriques et les opiacés ≤ 4 jours/mois jusqu'à la semaine 24, à dose stable au cours des 2 mois précédant la sélection étaient autorisés, – Les traitements à base de codéine (≤ 16 mg) étaient autorisés (PROMISE-1 uniquement), – Les injections de toxine botulinique utilisées pour la migraine ou autre raison médicale ou cosmétique, nécessitant une injection au niveau de la tête, la face ou le cou était interdite au cours des 4 mois précédant la visite de sélection jusqu'à la semaine 24, – Le recours à un dispositif médical, neurostimulation, neuromodulation ou thérapie injectable (bloc nerveux, etc.) dans la prophylaxie de la migraine était interdit au cours des 2 mois précédant la sélection jusqu'à la semaine 24.	
Critère de jugement principal	Variation moyenne du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines (semaines 1-12), suivant la 1ère administration.	
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires hiérarchisés pour PROMISE-1 et PROMISE-2 – Taux de répondeurs $\geq 75\%$, défini par la proportion de patients présentant au moins 75% de réduction du nombre de JMM entre : • L'inclusion et la période de 4 semaines (semaines 1-4), • L'inclusion et la période de 12 semaines (semaines 1-12), – Taux de répondeurs $\geq 50\%$ (semaines 1-12), défini par la proportion de patients présentant au moins 50% de réduction du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines, suivant la 1ère administration, – Proportion de patients présentant une migraine le lendemain de l'administration du traitement. Autres critères de jugement secondaires hiérarchisés pour PROMISE-2 (migraine chronique) uniquement : – Variation de la prévalence de la migraine entre l'inclusion et la semaine 4 suivant la 1ère administration (semaines 1-4), – Variation moyenne du score d'impact de la migraine à l'échelle HIT-6 entre l'inclusion et la semaine 12, pour eptinezumab 300 mg uniquement, – Variation moyenne du nombre de jours mensuels avec prise d'un traitement de la crise migraineuse (triptan ou dérivé ergoté) entre l'inclusion et la période de 12 semaines (semaines 1-12), pour eptinezumab 300 mg uniquement,	
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon de 800 patients (200 patients par groupe) devait fournir	La taille de l'échantillon de 1 050 patients (350 patients par groupe) devait fournir

	PROMISE-127,28	PROMISE-229,30,31,32
	une puissance $\geq 95\%$ pour détecter au risque alpha bilatéral de 5% : – une variation ≥ 1 JMM et un écart-type $\leq 2,7$ JMM (90% de la puissance est conservée pour les écarts-types jusqu'à 3 JMM), – un taux de répondeurs $\geq 75\%$ de 24% dans le groupe placebo et de 42% dans les groupes eptinezumab, – un taux de répondeurs $\geq 50\%$ de 50% dans le groupe placebo et de 68% dans les groupes eptinezumab, – une proportion de patients présentant une migraine le jour suivant l'administration du traitement de 15% dans le groupe placebo et de 4% dans les groupes eptinezumab.	une puissance $\geq 90\%$ pour détecter au risque alpha bilatéral de 5% : – une variation ≥ 1 JMM et un écart-type ≤ 4 JMM, pour le critère de jugement principal, – un taux de répondeurs $\geq 75\%$ de 20% dans le groupe placebo et de 31% dans les groupes eptinezumab, pour les critères de jugement secondaires.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse du critère de jugement principal et des critères secondaires hiérarchisés PROMISE-1 et 2 : le critère de jugement principal a été analysé selon un modèle ANCOVA, en population FAS. Les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été décrits à partir de statistiques descriptives, en population FAS. Le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié sur les critères de stratification à la randomisation a été utilisé pour analyser les critères de jugement secondaires hiérarchisés « taux de répondeurs » et « proportion de migraine le lendemain de l'administration ». PROMISE-2 (migraine chronique) : un modèle ANCOVA a été utilisée pour analyser les critères « HIT-6 » et « utilisation de traitement de la crise ». Séquence hiérarchique Afin de contrôler l'inflation du risque alpha au seuil bilatéral de 5%, une analyse hiérarchisée a été réalisée sur les critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés. Les séquences hiérarchiques sont présentées ci-dessous (figures 3 et 4). PROMISE-1 (migraine épisodique) A noter que la dose de 30 mg d'eptinezumab <i>versus</i> placebo a été évaluée en fin de séquence pour plusieurs critères de jugement. Ce dernier dosage ne correspondant pas à une dose validée par l'AMM, les résultats relatifs à celui-ci ne seront pas décrits dans le présent avis.	

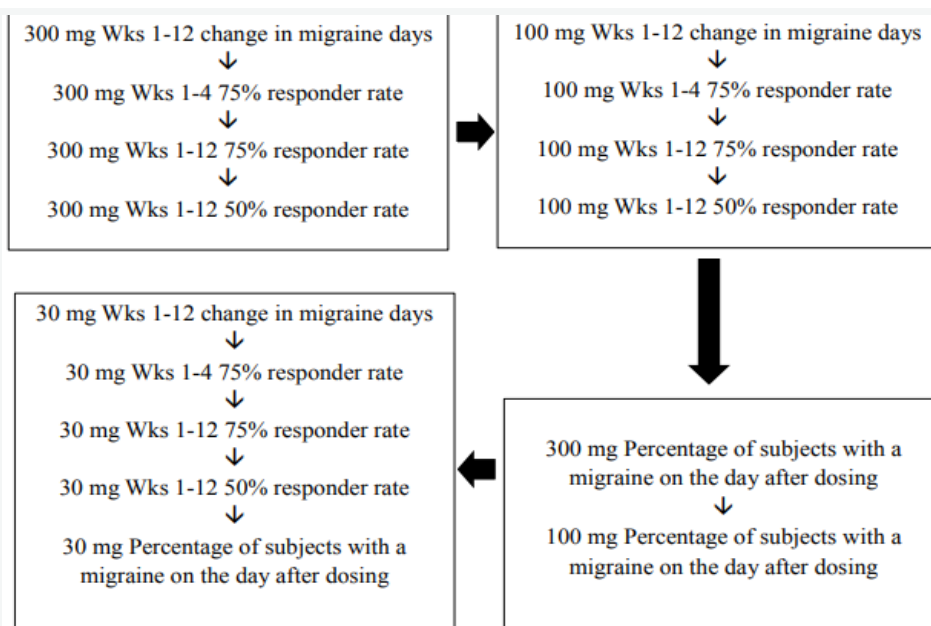


Figure 3. Séquence hiérarchique - étude PROMISE-1

PROMISE-2 (migraine chronique)

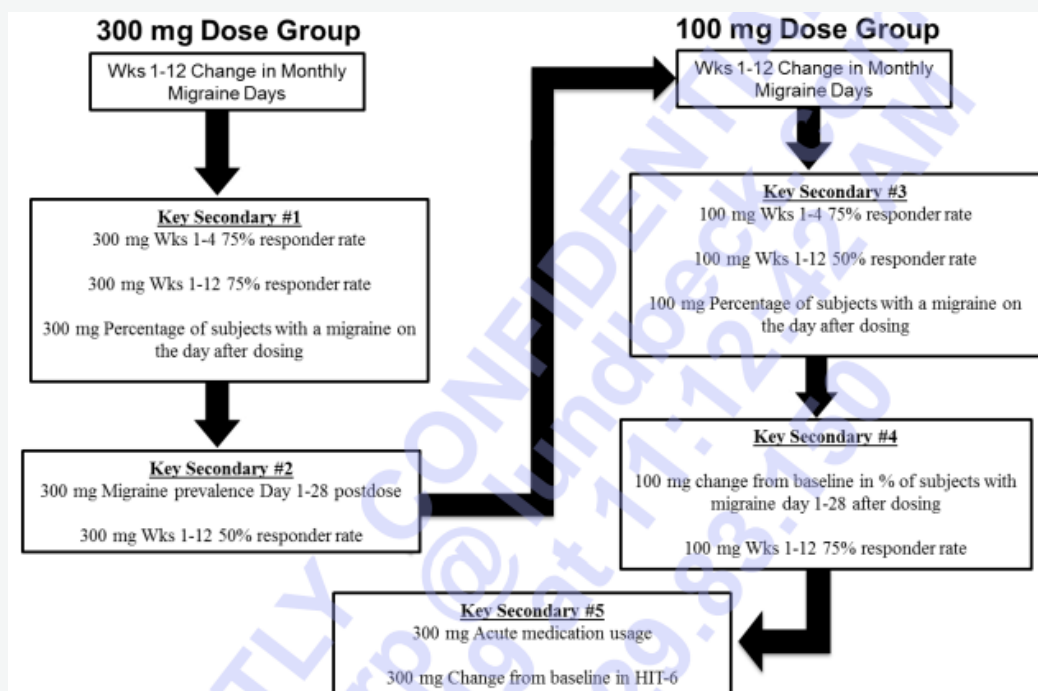


Figure 4. Séquence hiérarchique - étude PROMISE-2

Analyses en sous-groupes

Plusieurs analyses en sous-groupes sur le critère de jugement principal étaient prévues dans le protocole, selon le nombre de jours de migraine à l'inclusion (< 9 jours versus $\geq$ 9 jours pour PROMISE-1 et < 17 jours versus $\geq$ 17 jours pour PROMISE-2), le sexe, l'origine ethnique, le groupe d'âge ($\leq$ 35 ans versus > 35 ans), le groupe d'âge au diagnostic de migraine ($\leq$ 21 ans versus > 21 ans), l'ancienneté de la migraine à l'inclusion ($\leq$ 15 ans versus > 15 ans), et pour PROMISE-2 uniquement : le recours à

	PROMISE-127,28	PROMISE-229,30,31,32
	un traitement prophylactique au cours des 3 mois précédant la visite de sélection (oui versus non), diagnostic associé d'abus médicamenteux à l'inclusion (oui versus non), recours à des triptans à l'inclusion ($\leq 33\%$ versus $> 33\%$). Des tests d'interaction ont été réalisés et ont été non statistiquement significatifs. Prenant par ailleurs en compte le caractère exploratoire de ces analyses de par les comparaisons multiples sans gestion de l'inflation du risque alpha, les résultats sur ces sous-groupes ne seront pas détaillés. Population d'analyse Population FAS (<i>Full Analysis Set</i>), correspondant à la population d'analyse principale, définie par l'ensemble des patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement. Population de tolérance définie par l'ensemble des patients ayant reçu une dose de traitement.	

7.1.2.1 Résultats d'efficacité de l'étude PROMISE-1 (migraine épisodique)

• Effectifs

Au total, 898 patients ont été randomisés, dont 225 patients dans le groupe placebo, 224 dans les groupes eptinezumab 30 mg (**hors AMM**) et 300 mg, et 225 dans le groupe eptinezumab 100 mg.

Un total de 888 patients a reçu au moins une dose de traitement, **correspondant à la population FAS d'analyse principale**, dont 222 patients dans les groupes placebo et eptinezumab 300 mg, 223 dans le groupe eptinezumab 30 mg (**hors AMM**) et 221 dans le groupe eptinezumab 100 mg.

Les sorties d'étude ont concerné 212 (23,9%) patients. Les motifs les plus fréquents ont été retrait du consentement (15,0%, 133/888 patients) et la perte de vue (7,5%, 67/888 patients).

• Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients des différents groupes de traitement étaient similaires. L'âge moyen (ET) était de 39,8 (11,4) ans. La majorité des patients de l'étude était des femmes (84,3%). L'ancienneté médiane (min-max) depuis le diagnostic de migraine était de 16 ans (0-56 ans).

Au total, 96,4% (856/888) des patients ont eu recours à au moins un traitement concomitant de la crise migraineuse et 4,6% (41/888) des patients ont reçu au moins un traitement prophylactique antérieur. Parmi les traitements prophylactiques, le magnésium a été le plus fréquemment rapporté (1,4%). **Le nombre d'échec à des traitements prophylactiques antérieurs n'était pas précisé.**

• Critère de jugement principal et critères de jugement secondaires hiérarchisés (population FAS)

La supériorité de l'eptinezumab 300 mg a été démontrée de manière statistiquement significative par rapport au placebo sur :

- Le critère de jugement principal : variation moyenne nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines (semaines 1-12) : -4,3 jours versus -3,2 jours ; **soit une différence moyenne de -1,11 jours ; IC95% [-1,7 ; -0,5], p=0,0001,**
- Les critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- Taux de répondeurs $\geq 75\%$ (semaines 1-4) : 31,5 % versus 20,3%, **soit une différence moyenne de 11,3% ; IC95% [3,2 ; 19,3], $p=0,0066$,**
- Taux de répondeurs $\geq 75\%$ (semaines 1-12) : 29,7% versus 16,2%, **soit une différence moyenne de 13,5% ; IC95% [5,8 ; 21,2], $p=0,0007$,**
- Taux de répondeurs $\geq 50\%$ (semaines 1-12) : 56,3% versus 37,4%, **soit une différence moyenne de 18,9% ; IC95% [9,8 ; 28,0], $p=0,0001$.**

La supériorité de l'eptinezumab 100 mg a été démontrée de manière statistiquement significative par rapport au placebo sur :

- Le critère de jugement principal : variation moyenne du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines (semaines 1-12) : -3,9 jours versus -3,2 jours, **soit une différence moyenne de -0,69 jours ; IC95% [-1,3 ; -0,1], $p=0,0182$.**
- Le critère de jugement secondaire hiérarchisé :
 - Taux de répondeurs $\geq 75\%$ (semaines 1-4) : 30,8% versus 20,3%, **soit une différence moyenne de 10,5% ; IC95% [2,4 ; 18,6], $p=0,0112$.**

Aucune différence n'a été démontrée sur le critère de jugement secondaire « taux de répondeurs $\geq 75\%$ (semaines 1-12) » pour l'eptinezumab 100 mg. Cette analyse n'ayant pas atteint la significativité, l'analyse hiérarchique a été interrompue et les critères suivants ont été analysés à titre exploratoire.

7.1.2.2 Résultats d'efficacité de l'étude PROMISE-2

• Effectifs

Au total, 1121 patients ont été randomisés, dont 375 patients dans le groupe placebo, 372 patients dans le groupe eptinezumab 100 mg, et 374 patients dans le groupe eptinezumab 300 mg.

Un total de 1072 (95,6%) patients a reçu au moins une dose de traitement, **correspondant à la population FAS d'analyse principale**, dont 350 patients dans le groupe eptinezumab 300 mg, 356 patients dans le groupe eptinezumab 100 mg et 366 dans le groupe placebo

Les sorties d'étude ont concerné 101 (9,4%) patients, dont la majorité pour retrait du consentement (5,9%).

• Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients des différents groupes de traitement étaient similaires. L'âge moyen (ET) était de 40,5 (11,2) ans. La majorité des patients de l'étude était des femmes (88,2%).

La majorité des patients ne rapportait pas d'utilisation d'un traitement prophylactique antérieur (85,2%).

L'ancienneté médiane (min-max) depuis le diagnostic de migraine était de 16 ans (0-59 ans).

Le nombre moyen (ET) de jours mensuels de céphalée était de 20,6 (3,0) jours, de JMM de 16,2 (4,6) jours et d'épisode migraineux de 11,6 (4,9) jours.

L'ensemble des patients de l'étude présentait un score HIT-6 sévère ($\geq 60\%$).

Au total, 97,3% (1043/1072) des patients ont eu recours à au moins un traitement concomitant de la crise migraineuse et 44,7% (479/1072) des patients ont reçu au moins un traitement prophylactique antérieur concomitant.

Parmi les traitements prophylactiques, le topiramate (14,5%) et l'amitriptyline (5,2%) ont été les plus fréquemment rapportés. **Le nombre d'échec à des traitements prophylactiques antérieurs n'était pas précisé.**

- **Critère de jugement principal (population FAS)**

La supériorité de l'eptinezumab 300 mg et 100 mg a été démontrée par rapport au placebo sur la variation moyenne nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines (semaines 1-12) :

- Eptinezumab 300 mg versus placebo : -8,2 jours versus -5,6 jours ; **soit une différence moyenne de -2,6 jours ; IC95% [-3,45 ; -1,74], p<0,0001,**
- Eptinezumab 100 mg versus placebo : -7,7 jours versus -5,6 jours ; **soit une différence moyenne de -2,0 jours ; IC95% [-2,88 ; -1,18], p<0,0001,**

- **Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population FAS)**

La supériorité de l'eptinezumab 300 mg a été démontrée par rapport au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- Taux de répondeurs ≥ 75% (semaines 1-4) : 36,9% versus 15,6%, **différence : 21,3% ; IC95% [15,0 ; 27,6], p<0,0001,**
- Taux de répondeurs ≥ 75% (semaines 1-12) : 33,1% versus 15,0%, **différence : 18,1% ; IC95% [12,0 ; 24,3], p<0,0001,**
- Taux de répondeurs ≥ 50% (semaines 1-12) : 61,4% versus 39,3%, **différence : 22,1% ; IC95% [14,9 ; 29,2], p<0,0001,**
- Proportion de patients présentant une migraine le jour suivant l'administration du traitement : **27,8 versus 42,3, p<0,0001,**
- Variation moyenne de la prévalence de la migraine (semaines 1-4) : -29,8 versus -18,8, **différence moyenne : -11,0 ; IC95% [-14,22 ; -7,77], p<0,0001,**
- Variation moyenne du nombre de jours mensuels avec prise d'un traitement de la crise migraineuse (triptan ou dérivé ergoté) (semaines 1-12) : -3,5 jours versus -1,9 jours, **différence moyenne : -1,38 jours ; IC95% [-1,88 ; -0,87], p<0,0001,**
- Variation moyenne du score d'impact de la migraine HIT-6 : -7,3 versus -4,5, **différence moyenne : -2,9 ; IC95% [-3,91 ; -1,84], p<0,0001,**

La supériorité de l'eptinezumab 100 mg a été démontrée par rapport au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- Taux de répondeurs ≥ 75% (semaines 1-4) : 30,9% versus 15,6%, **différence : 15,3% ; IC95% [9,3 ; 21,4], p<0,0001,**
- Taux de répondeurs ≥ 75% (semaines 1-12) : 26,7% versus 15,0%, **différence : 11,7% ; IC95% [5,8 ; 17,5], p=0,0001,**
- Taux de répondeurs ≥ 50% (semaines 1-12) : 57,6% versus 39,3%, **différence : 18,2% ; IC95% [11,1 ; 25,4], p<0,0001,**
- Proportion de patients présentant une migraine le jour suivant l'administration du traitement : **28,6 versus 42,3, p<0,0001,**
- Variation moyenne de la prévalence de la migraine (semaines 1-4) : -27,1 versus -18,8, **différence moyenne : -8,3 ; IC95% [-11,48 ; -5,05], p<0,0001.**

A noter que les critères de jugement secondaires « Variation moyenne du nombre de jours mensuels avec prise d'un traitement de la crise migraineuse (triptan ou dérivé ergoté) (semaines 1-12) » et

« Variation moyenne du score d'impact de la migraine HIT-6 » étaient évalués uniquement pour l'eptinezumab 300 mg.

7.1.3 Comparaison indirecte (patients en échec à au moins 2 traitements prophylactiques antérieurs)

Le laboratoire a fourni une méta-analyse en réseau bayésienne (non publiée) dont l'objectif a été de comparer l'efficacité, la tolérance et la qualité de vie des anticorps anti-CGRP (eptinezumab, fremanezumab, erenumab, galcanezumab) et de la toxine botulinique A chez des patients atteints de migraine en échec à au moins 2 ou 3 traitements antérieurs.

Au préalable, une revue systématique de la littérature a été réalisée couvrant les publications jusqu'en juin 2021 sur les bases de données suivantes Embase, Medline, Cochrane Database et DARE. Une analyse supplémentaire de la littérature grise a été réalisée à l'aide de différentes sources (résumés de congrès, clinicaltrial.gov, et documents d'HTA).

Ont été inclus dans la méta-analyse, les études répondant notamment aux critères suivants :

- Etudes cliniques contrôlées randomisées de phase II, III ou IV,
- Etudes cliniques évaluant les traitements concernés : anticorps anti-CGRP (eptinezumab, fremanezumab, erenumab, galcanezumab), toxine botulinique A,
- Etudes cliniques incluant des patients atteints de migraine chronique (MC) ou épisodique (ME), en échec à au moins 2 ou 3 traitements antérieurs,
- Etudes cliniques disposant des données d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie à évaluer (cf. infra)

Parmi les critères de jugement, ont été évalués :

- Critères de jugement de l'efficacité :
 - Variation du nombre de jours de migraine par mois (JMM) par rapport à l'inclusion,
 - Variation du nombre de jours de céphalées par mois (JCM) par rapport à l'inclusion,
 - Taux de répondeurs à 50 % (JMM) et à 75 % (JMM),
 - Variation du nombre de jours de migraine par mois (JMM) sous traitement de la crise par rapport à l'inclusion.
- Critères de jugement de qualité de vie :
 - Variation par rapport aux valeurs à l'inclusion des différents domaines (domaine restrictif, domaine préventif et domaine émotionnel) du questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la migraine (MSQ v 2.1)
 - Questionnaire sur la productivité du travail et la réduction des activités (WPAI)
 - Variation du score d'impact des céphalées (HIT-6)
- Critères de jugement de tolérance : arrêts de traitement (toutes causes confondues et liés à un événement indésirable)

La méthode bayésienne avec modèle linéaire généralisé a été utilisée pour cette méta-analyse en réseau. Des modèles à effets fixes ont été ajustés aux données, et des modèles à effets aléatoires ont également été ajustés pour les deux critères de jugement de variation du nombre de JMM et taux de répondeurs 50 %.

Au total, 11 études cliniques ont été incluses dans la méta-analyse parmi lesquelles 10 concernant les 3 anticorps anti-CGRP (fremanezumab, galcanezumab, erenumab) et la toxine botulinique A ayant préalablement été évaluées par la Commission lors de leurs primo-inscriptions (anti-CGRP) ou extensions d'indications (toxine botulinique A) respectives.

Concernant la réalisation des comparaisons indirectes, les réserves suivantes sont émises :

- l'absence de précision sur la recherche exhaustive des essais non publiés et la restriction de plusieurs critères d'inclusion (études cliniques randomisées de phase II/III/IV, effectifs > 30 patients/groupes, publications en anglais uniquement...) ne pouvant exclure un biais de publication ;
- aucune évaluation du risque de biais des études incluses n'a été réalisée,
- la durée de suivi limitée de la majorité des études (≤ 12 semaines) et l'hétérogénéité en termes d'évaluation du critère de jugement principal à 12 semaines (4 dernières semaines d'intervalles versus 12 semaines d'intervalles),
- l'hétérogénéité entre les études ayant évalué la toxine botulinique et l'eptinezumab en termes de critère de jugement d'efficacité (répondeurs 50 % en termes de jours de céphalées par mois (et non JMM)) et de durée d'analyse (24 semaines versus 12 semaines),
- le faible nombre d'essais inclus selon les dosages pour les comparaisons.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats qui ne seront par conséquent pas détaillés.

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études DELIVER et PROMISE-2 dans des analyses hiérarchisées à l'aide du questionnaire HIT-6. Ce score ayant été testé en tant que critère de jugement secondaire ajusté ou hiérarchisé (selon l'étude), les résultats sont présentés en rubrique « 7.1 Efficacité ».

7.3 Tolérance

7.3.1 Étude DELIVER (patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques antérieurs)

L'analyse de la tolérance a été réalisée à partir de la population de tolérance, soit 891 patients : 294 patients dans le groupe eptinezumab 300 mg, 299 patients dans le groupe eptinezumab 100 mg et 298 patients dans le groupe placebo.

La majorité des patients a reçu 2 doses d'eptinezumab (tous dosages confondus) ou placebo au cours de l'étude (> 96%).

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) a été similaire entre les groupes de traitement : 40,8% (120 patients) dans le groupe eptinezumab 300 mg, 42,5% (127 patients) dans le groupe eptinezumab 100 mg et 39,9% (119 patients) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés dans les groupes eptinezumab 300 mg et 100 mg par rapport au groupe placebo ont été : rhinopharyngite (3,1% versus 1,7% versus 1,0%), fatigue (2,0% versus 0,7% versus 1,3%), nausées (1,7% versus 1,3% versus 1,3%), infection du tractus urinaire (1,7% versus 0,3% versus 1,3%), douleurs abdominales hautes (1,4% versus 1,7% versus 0,7%) et arthralgie (1,4% versus 1,7% versus 0%).

Au total, 16 patients ont rapporté un EI grave (EIG) au cours de l'étude : 2,4% (7/294) dans le groupe eptinezumab 300 mg, 1,7% (5/299) dans le groupe eptinezumab 100 mg et 1,3% (4/298) dans le groupe placebo. L'EIG le plus fréquemment rapporté (0,7%, 2 patients) a été la réaction anaphylactique dans le groupe eptinezumab 300 mg, survenue lors de la première administration. Cet EIG a été considéré comme lié au traitement de l'étude pour les 2 cas. Aucun des 2 patients ne présentait d'anticorps anti-eptinezumab.

En termes d'EI d'intérêt particulier, le pourcentage de patients ayant présenté un EI d'intérêt de type troubles cardiovasculaires/cérébrovasculaires a été de 1,4% dans le groupe eptinezumab 300 mg, 3,0% dans le groupe eptinezumab 100 mg et 2,7% dans le groupe placebo (hypertension ou augmentation de la pression sanguine).

Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude.

A l'inclusion, 0,3% (1 patient) du groupe eptinezumab 100 mg et 2,4% (7 patients) présentaient des anticorps anti-eptinezumab. Au total, 30% des patients ont développé des anticorps anti-eptinezumab, dont 16% (46 patients) dans le groupe eptinezumab 100 mg et 14% (41 patients) dans le groupe eptinezumab 300 mg. Parmi ces patients, une activité neutralisante a été mise en évidence chez 63% des patients (29 patients) du groupe eptinezumab 100 mg et 32% (13 patients) du groupe eptinezumab 300 mg.

7.3.2 Étude PROMISE-1 (migraine épisodique)

L'analyse de la tolérance a été réalisée à partir de la population de tolérance, soit 888 patients : 224 patients dans le groupe eptinezumab 300 mg, 223 patients dans le groupe eptinezumab 100 mg, 219 patients dans le groupe eptinezumab 30 mg (**hors AMM**) et 222 patients dans le groupe placebo.

La majorité des patients a reçu 4 doses d'eptinezumab (tous dosages confondus) ou placebo au cours de l'étude (77,8%).

Au total, 59,7% des patients de l'étude ont rapporté au moins un EI. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EI a été similaire entre les groupes de traitement : 57,6% dans le groupe eptinezumab 300 mg, 63,2% dans le groupe eptinezumab 100 mg, 58,4% dans le groupe eptinezumab 30 mg (hors AMM) et 59,5% dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$ des patients) dans les groupes eptinezumab (tous dosages confondus) par rapport au groupe placebo ont été : infection des voies respiratoires supérieures (10,5% versus 7,2%), rhinopharyngite (6,8% versus 5,2%), fatigue (3,2% versus $< 1\%$) et diarrhée (2,3% versus 1,4%).

Un total de 19 (2,1%) patients a interrompu l'étude pour EI : 15 (2,3%) patients dans les groupes eptinezumab (tous dosages confondus) et 4 (1,8%) patients dans le groupe placebo. Le motif d'interruption le plus fréquemment rapporté a été l'extravasation au site d'injection (1,4%, soit 12 patients dont 8 dans les groupes eptinezumab).

Au total, 17 (1,9%) patients ont rapporté un EIG au cours de l'étude : 11 (1,7%) patients dans les groupes eptinezumab (tous dosages confondus) et 6 (2,7%) patients dans le groupe placebo. Aucun n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

Au total, 76 (8,6%) patients ont rapporté des EI d'intérêt particulier suivants (groupe eptinezumab [tous dosages confondus] versus placebo)

- Extravasation au site d'injection : 1,4% versus 2,3%,
- Augmentation de la pression sanguine : 1,2% versus $< 1\%$,
- Hypersensibilité : 1,1% versus 0%,

Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude.

A l'inclusion, moins de 1% des patients présentaient des anticorps anti-eptinezumab. Au total, 21,0% (47/224) des patients du groupe eptinezumab 300 mg et 20,2% (45/223) des patients du groupe eptinezumab 100 mg ont développé des anticorps anti-eptinezumab. Un pic a été observé à 24 semaines de traitement suivi d'une diminution progressive jusqu'à la fin de l'étude. Une activité neutralisante a été mise en évidence chez 34% des patients (16/47) du groupe eptinezumab 300 mg et 48,9% (22/45) du groupe eptinezumab 100 mg.

7.3.3 Etude PROMISE-2 (migraine chronique)

L'analyse de la tolérance a été réalisée à partir de la population de tolérance, soit 1072 patients : 350 patients dans le groupe eptinezumab 300 mg, 356 patients dans le groupe eptinezumab 100 mg et 366 patients dans le groupe placebo.

La majorité des patients a reçu 2 doses d'eptinezumab ou placebo au cours de l'étude (95,1%).

Au total, 47,7% des patients de l'étude ont rapporté au moins un EI. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EI a été similaire entre les groupes de traitement : 52,0% dans le groupe eptinezumab 300 mg, 43,5% dans le groupe eptinezumab 100 mg et 46,7% dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$ des patients) dans les groupes eptinezumab (tous dosages confondus) par rapport au groupe placebo ont été : rhinopharyngite (7,4% versus 6,0%), infection des voies respiratoires supérieures (4,8% versus 5,5%), infection du tractus urinaire (2,8% versus 1,6%), migraine (2,0% versus 4,4%), nausées (2,5% versus 1,9%) et fatigue (2,0% versus 1,9%).

Au total, 11 (1,0%) patients ont interrompu l'étude pour EI : 6 (1,7%) patients dans le groupe eptinezumab 300 mg, 3 ($< 1,0\%$) dans le groupe eptinezumab 100 mg et 2 ($< 1,0\%$) dans le groupe placebo. Les motifs d'interruption les plus fréquents ont été l'extravasation au site d'injection (5 patients, $< 1\%$) et l'hypersensibilité (4 patients, $< 1\%$).

Au total, 10 ($< 1,0\%$) patients ont rapporté un EIG au cours de l'étude : 7 ($< 1,0\%$) patients dans les groupes eptinezumab (tous dosages confondus) et 3 ($< 1,0\%$) patients dans le groupe placebo. Un EIG a été considéré comme lié au traitement de l'étude par l'investigateur : migraine avec aura dans le groupe eptinezumab 300 mg.

Au total, 76 (7,1%) patients ont rapporté des EI d'intérêt particulier suivants (groupe eptinezumab [tous dosages confondus] versus placebo) :

- tachycardie : 3 patients versus 1 patient,
- hypersensibilité : 6 versus 0,
- syncope : 5 versus 2.

Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude.

A l'inclusion, moins de 1% des patients présentaient des anticorps anti-eptinezumab. Au total, 17,0% (56/329) des patients du groupe eptinezumab 300 mg et 17,2% (56/326) des patients du groupe eptinezumab 100 mg ont développé des anticorps anti-eptinezumab. Un pic a été observé à 24 semaines de traitement suivi d'une diminution progressive jusqu'à la fin de l'étude. Une activité neutralisante a été mise en évidence chez 27,9% des patients (19/56) du groupe eptinezumab 300 mg et 43,3% (26/56) du groupe eptinezumab 100 mg.

7.3.4 Etude PREVAIL (migraine chronique)

Il s'agit d'une étude de phase III non comparative, en ouvert dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de l'eptinezumab 300 mg à 84 semaines chez des patients adultes atteints de migraine chronique.

L'étude incluait 2 phases :

- Une première phase de traitement de 36 semaines durant laquelle les patients recevaient une administration IV d'eptinezumab 300 mg toutes les 12 semaines,
- Une seconde phase de traitement de 36 semaines durant laquelle les patients pouvaient recevoir jusqu'à 4 administrations IV d'eptinezumab 300 mg supplémentaire.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir un diagnostic de migraine établi à un âge ≤ 50 ans et des antécédents de migraine chronique depuis ≥ 12 mois. L'utilisation de traitement

prophylactique à dose stable depuis ≥ 3 mois et de barbituriques et d'opiacés à dose stable au cours des 2 mois précédant la visite de sélection et limitée à ≤ 4 jours/mois était autorisée.

Au total, 128 patients ont été inclus dans l'étude. Vingt-deux (17,2%) patients ont prématurément arrêté l'étude, dont la majorité pour retrait du consentement (7,0%) et EI (6,3%). A la semaine 36, on recensait 93,0% des patients inclus et à la semaine 104, 78,1% des patients inclus.

L'âge moyen (ET) des patients était de 41,5 (11,3) ans. La majorité des patients de l'étude était des femmes (85,2%). L'ancienneté médiane (min-max) depuis le diagnostic de migraine était de 20 ans (2-56 ans).

Le nombre moyen (ET) de JMM était de 14,1 (4,3) jours, de jours mensuels de céphalées de 20,3 (3,7) jours et de jours mensuels de crise migraineuse de 10,5 (4,3).

Au total, 99,2% (127/128) des patients ont eu recours à au moins un traitement concomitant de la crise migraineuse et 35,9% (46/128) des patients ont reçu au moins un traitement prophylactique concomitant. **Le nombre d'échec à un traitement prophylactique antérieur n'était pas connu.**

Les traitements de la crise migraineuse les plus rapportés ont été les suivants : thomapyrine (44,5% - non commercialisé en France), ibuprofène (40,6%), sumatriptan (33,6%), paracétamol (20,3%) et naproxène (10,2%) et parmi les traitements prophylactiques : topiramate (12,5%).

La majorité des patients a reçu 8 doses de traitement (67,2%). Au total, 71,1% des patients ont eu au moins un EI au cours de l'étude, dont 14,1% des patients ont eu un EI considéré comme lié au traitement de l'étude. Dix (7,8%) patients ont arrêté l'étude pour EI.

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$ des patients) ont été : rhinopharyngite (14,1%), infection des voies respiratoires supérieures et sinusite (7,8%), grippe (6,3%), bronchite et migraine (5,5%) et fatigue (4,7%).

Un total de 3,9% des patients (5 patients) a rapporté un EIG, dont une réaction anaphylactique de grade 2 considérée comme liée au traitement de l'étude par l'investigateur.

Au total, 21 (16,4%) patients ont rapporté des EI d'intérêt particulier suivants, dont la majorité a été l'extravasation au site d'injection (4,7%) et l'hypersensibilité (3,9%). Ces EI ont été considérés comme liés au traitement chez 8 patients (6,3%).

Aucun décès n'a été rapporté.

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

Le résumé des risques du PGR de VYEPTI (eptinezumab) (version 7.0 du 10 novembre 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Effets cardiovasculaires chez les patients avec antécédents d'infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable et hypertension mal contrôlée – Pré-éclampsie
Informations manquantes	– Utilisation chez la femme enceinte – Tolérance à long terme

7.3.6 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance des PSUR de la spécialité VYEPTI (eptinezumab) couvrant la période du 21 août 2021 au 20 février 2022.

Sur la période couverte par le PSUR, ont été classés comme :

- risque important identifié : hypersensibilité sévère/réaction anaphylactique,
- information manquante :
 - utilisation chez la femme enceinte (incluant le risque de pré-eclampsie),
 - événements cardiovasculaires chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable et hypertension mal contrôlée,
 - sécurité d'emploi à long terme.

Au total, 5 signaux ont été clos dont 3 ayant conduit à une modification de la rubrique « 4.8. Effets indésirables » du RCP : fatigue, réaction liée à la perfusion et hypersensibilité sévère/réaction anaphylactique (identifiée comme un risque important).

7.3.7 Données issues du RCP

D'après la rubrique « 4.8. Effets indésirables » du RCP :

« Résumé du profil de sécurité

Plus de 2 000 patients ont été traités par VYEPTI lors des études cliniques. Parmi eux, environ 1 000 patients ont été traités pendant 48 semaines (quatre administrations). Les effets indésirables les plus fréquents étaient une rhinopharyngite et une hypersensibilité. Dans la majorité des cas, les réactions d'hypersensibilité se sont produites pendant la perfusion et n'étaient pas graves. Quelques rares effets indésirables associés au site d'administration sont survenus dans des proportions comparables entre les patients recevant VYEPTI et ceux sous placebo (< 2 %), sans lien apparent avec le dosage de VYEPTI. L'effet indésirable lié au site d'administration le plus fréquent était une extravasation, qui est survenu chez < 1 % des patients recevant VYEPTI ou le placebo.

[...]

Description des effets indésirables sélectionnés

Rhinopharyngite

Lors des études PROMISE 1 et PROMISE 2, environ 8 % des patients recevant la dose de 300 mg, 6 % des patients recevant la dose de 100 mg et 6 % des patients sous placebo ont présenté une rhinopharyngite. La rhinopharyngite était plus fréquente après la première administration de VYEPTI quelle que soit la dose. L'incidence a diminué sensiblement avec les administrations suivantes et est restée relativement stable par la suite.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité grave, y compris des réactions anaphylactiques, pouvant apparaître en quelques minutes après le début de la perfusion, ont été rapportées (voir rubrique 4.4 du RCP). Les réactions anaphylactiques décrites étaient associées à des symptômes d'hypotension et à des difficultés respiratoires et ont conduit à l'arrêt du traitement par VYEPTI. D'autres réactions d'hypersensibilité (notamment, angioedème, urticaire, bouffées congestives, rash et prurit) ont été rapportées chez environ 4 % des patients recevant la dose de 300 mg, 3 % des patients recevant la dose de 100 mg et 1 % des patients sous placebo lors des études PROMISE 1 et PROMISE 2.

Fatigue

Lors des études cliniques contrôlées contre placebo, environ 3 % des patients sous eptinezumab et 2 % des patients sous placebo ont ressenti une fatigue. La fatigue était plus fréquente le jour de la première perfusion. Après la première semaine et au cours des perfusions suivantes, la fatigue a été rapportée avec des incidences plus faibles comparables aux incidences observées avec le placebo.

Immunogénicité

Lors des études cliniques PROMISE 1 (jusqu'à 56 semaines) et PROMISE 2 (jusqu'à 32 semaines), l'incidence des anticorps anti-eptinezumab sur l'ensemble des deux études était de 18 % (105/579) et de 20 % (115/574) chez les patients recevant la dose de 100 mg et de 300 mg toutes les 12 semaines respectivement. Dans les deux études, l'incidence des anticorps anti-eptinezumab était maximale à la semaine 24, puis diminuait progressivement par la suite, même après les administrations suivantes toutes les 12 semaines. L'incidence des anticorps neutralisants sur l'ensemble des deux études étaient de 8,3 % (48/579) et de 6,1 % (35/574) dans les groupes de traitement à la dose de 100 mg et de 300 mg respectivement. Lors d'une étude en ouvert, PREVAIL (jusqu'à 96 semaines de traitement par VYEPTI à la dose de 300 mg toutes les 12 semaines), 18 % des patients (23/128) ont développé des anticorps anti-eptinezumab avec une incidence globale d'anticorps neutralisants de 7 % (9/128). Le taux de patients présentant des anticorps anti-médicament était de 5,3 % à la semaine 48, de 4 % à la semaine 72, et tous les patients, à l'exception d'un patient perdu de vue, étaient négatifs pour les anticorps anti-médicament à la semaine 104 (dernière évaluation de l'étude). Dans les études cliniques, les concentrations plasmatiques résiduelles d'eptinezumab semblaient inférieures chez les patients ayant développé des anticorps anti-eptinezumab. Aucune preuve de l'impact du développement d'anticorps anti-eptinezumab sur l'efficacité ou la sécurité n'a été démontrée dans les études cliniques.

[...] »

7.4 Résumé & discussion

La spécialité VYEPTI (eptinezumab) dispose d'une AMM dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois, indication dans laquelle la Commission doit se prononcer. Toutefois, le laboratoire sollicite l'inscription uniquement dans un périmètre restreint de l'indication, à savoir en **traitement préventif de la migraine chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien)**.

La demande d'inscription de VYEPTI (eptinezumab) repose principalement sur une étude de phase IIIb (étude DELIVER¹⁷), multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo chez des patients adultes **en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques antérieurs**.

- **Efficacité (dont qualité de vie) chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques**

L'étude DELIVER a inclus 892 patients dont 299 patients dans le groupe placebo et eptinezumab 100 mg et 294 patients dans le groupe eptinezumab 300 mg. L'âge moyen des patients (ET) était de 43,8 (10,6) ans et la majorité des patients était des femmes (89,9%). **Le nombre moyen (ET) de JMM à l'inclusion était de 13,8 (5,6) et 87,3% des patients présentaient un nombre de JMM ≥ 8. La majorité des patients était en échec à 2 traitements prophylactiques antérieurs (61,8%), dont 99,9% pour manque d'efficacité.**

La supériorité de l'eptinezumab aux doses de 300 mg et 100 mg a été démontrée par rapport au placebo sur la variation moyenne du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines (semaines 1-12) (critère de jugement principal) :

- Eptinezumab 300 mg *versus* placebo : variation moyenne (ET) de -5,3 (0,4) jours *versus* -2,1 (0,4) jours ; **soit une différence moyenne de -3,2 jours ; IC95% [-3,9 ; -2,5], p<0,0001**,
- Eptinezumab 100 mg *versus* placebo : variation moyenne (ET) de -4,8 (0,4) jours *versus* -2,1 (0,4) jours, **soit une différence moyenne de -2,7 jours ; IC95% [-3,4 ; -2,0], p<0,0001**.

L'analyse hiérarchisée a été poursuivie sur l'ensemble des critères de jugement secondaires ajustés et la supériorité de l'eptinezumab aux doses de 300 mg et 100 mg a été démontrée par rapport au placebo sur l'ensemble des critères, à savoir :

- Taux de répondeurs $\geq 50\%$ (semaines 1-12) :
 - Eptinezumab 300 mg *versus* placebo : 49,5% *versus* 13,1%, **OR : 6,58 ; IC95% [4,41 ; 10,01], p <0,0001**
 - Eptinezumab 100 mg *versus* placebo : 42,1% *versus* 13,1%, **OR : 4,91 ; IC95% [3,29 ; 7,47], p <0,0001**
- Taux de répondeurs $\geq 75\%$ (semaines 1-12) :
 - Eptinezumab 300 mg *versus* placebo : 18,8% *versus* 2,0%, **OR : 11,43 ; IC95% [5,22 ; 30,15], p<0,0001**
 - Eptinezumab 100 mg *versus* placebo : 15,7% *versus* 2,0%, **OR : 9,19 ; IC95% [4,16 ; 24,35], p<0,0001**
- Variation moyenne du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines suivant la 2ème administration (semaines 13-24) :
 - Eptinezumab 300 mg *versus* placebo : -6,1 (0,4) *versus* -2,4 (0,4), **différence moyenne : -3,7 ; IC95% [-4,5 ; -3,0], p<0,0001**
 - Eptinezumab 100 mg *versus* placebo : -5,4 (0,4) *versus* -2,4 (0,4), **différence moyenne : -3,0 ; IC95% [-3,8 ; -2,2], p<0,0001**
- Variation moyenne du score d'impact de la migraine HIT-6 entre l'inclusion et la semaine 12 :
 - Eptinezumab 300 mg *versus* placebo : -8,5 (0,6) *versus* -3,1 (0,6), **différence moyenne : -5,4 ; IC95% [-6,7 ; -4,2], p<0,0001**,
 - Eptinezumab 100 mg *versus* placebo : -6,9 (0,6) *versus* -3,1 (0,6), **différence moyenne : -3,8 ; IC95% [-5,0 ; -2,5], p<0,0001**.

Qualité de vie

La qualité de vie a été analysée au cours de l'étude DELIVER à l'aide du questionnaire spécifique d'impact de la migraine HIT-6 en tant que critère de jugement secondaire ajusté (cf. supra).

• Tolérance

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe eptinezumab par rapport au groupe placebo ont été les suivants : fatigue, infections (tractus urinaire, voies respiratoires supérieures), rhinopharyngite et troubles digestifs (nausées, diarrhées, etc).

Des EI d'intérêt particulier ont été rapportés au cours des études : extravasation au site d'injection, hypersensibilité et réaction anaphylactique.

La fréquence des EI graves a été de moins de 2% dans les études DELIVER, PROMISE-1 et 2 et de moins de 4% dans l'étude PREVAIL de tolérance à 84 semaines chez les patients recevant l'eptinezumab.

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

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

• Discussion

La supériorité de VYEPTI (eptinezumab) a été uniquement démontrée par rapport au placebo avec une quantité d'effet modérée principalement dans une étude de supériorité randomisée, en double-aveugle dans la migraine chronique et épisodique chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques antérieurs sur la différence moyenne du nombre de JMM sur la période de 12 semaines suivant la première injection (-2,7 jours à -3,2 jours selon le dosage).

La supériorité de l'eptinezumab a également été démontrée par rapport au placebo dans cette même étude sur quatre critères de jugement secondaires ajustés : le pourcentage de patients répondeurs ($\geq 50\%$ et $\geq 75\%$ de réduction du nombre de JMM) sur la période de 12 semaines, la variation du nombre de JMM après une 2^{ème} administration d'eptinezumab à 24 semaines, et la variation du score d'impact de la migraine HIT-6 à 12 semaines.

La portée des résultats est néanmoins limitée par les points suivants :

- le choix du placebo comme comparateur et par conséquent l'absence de donnée robuste par rapport à un comparateur actif dans un contexte où la majorité des patients de l'étude en échec à 2 à 4 traitements étaient en échec à uniquement 2 traitements (62%),
- l'absence de données comparatives robustes par rapport aux autres anti-CGRP disponibles (erenumab, fremanezumab, galcanezumab), certains d'entre eux étant disponibles au début de l'étude réalisée avec VYEPTI (eptinezumab) ; l'absence de données comparatives robustes ne permet par conséquent pas de positionner les anti-CGRP entre eux,
- les données d'efficacité versus placebo sont limitées à une durée de 24 semaines en double aveugle,
- les données de tolérance à long terme sont limitées avec des données jusqu'à un suivi maximal de 96 semaines.

Compte tenu des données d'efficacité issues d'études de supériorité versus placebo chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques antérieurs, des données de tolérance disponibles à court terme et des incertitudes sur la tolérance à long terme notamment cardiovasculaire, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de VYEPTI (eptinezumab) sur la morbidité.

Compte-tenu des données robustes de qualité de vie uniquement versus placebo chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques avec une quantité d'effet modérée (variation de -3,8 à -5,4 points sur le score d'impact de la migraine HIT-6 de 78 points chez des patients ayant un score de 66 (impact majeur) à l'inclusion, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de VYEPTI (eptinezumab) sur la qualité de vie.

En conséquence, VYEPTI (eptinezumab) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).

7.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
DELIVER (phase d'extension)	Étude interventionnelle de phase IIb, randomisée, en double-aveugle, comparative versus placebo, avec une phase d'extension afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'eptinezumab pour la prophylaxie de la migraine chez des patients en échec à des traitements prophylactiques antérieurs.	02/2023
RESOLUTION	Étude interventionnelle de phase IV, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, portant sur l'ajout d'un traitement par eptinezumab à une intervention éducative brève, chez les patients présentant une migraine associée à un abus médicamenteux.	Q3 2024

Programme de développement en pédiatrie

NCT04537429	Étude de phase II	08/2023
PROSPECT-2 (NCT04965675)	Étude de phase III dans la migraine chronique	Q2 2024
PROSPECT-1	Étude de phase III dans la migraine épisodique	Q1 2025
REJOIN	Étude d'extension en ouvert (dose en aveugle) chez les enfants et les adolescents avec une migraine chronique ou épisodique	Q3 2026

7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Algie vasculaire de la face		
ALLEVIATE (NCT04688775)	Etude de phase III, interventionnelle, randomisée, en groupe parallèle, contrôlée versus placebo, avec un schéma à inclusion retardée, pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'eptinezumab dans l'algie vasculaire de la face épisodique	Q4 2023
CHRONICLE (NCT05064397)	Etude de phase III, en ouvert, pour évaluer la tolérance au long cours de l'eptinezumab dans l'algie vasculaire de la face chronique	Q4 2023

8. 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).

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^{2,12}. A noter que le topiramate a fait l'objet d'un récent signal de risque de survenue de troubles du spectre autistique et de déficience intellectuelle chez les enfants

exposés pendant la grossesse³³ et fait par conséquent l'objet d'une contre-indication de prescription dans la migraine chez la femme enceinte ainsi que chez la femme en âge d'avoir des enfants et n'utilisant pas de méthode de contraception hautement efficace dans l'attente des conclusions de l'évaluation européenne^{34,35}. 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'Etude des Migraines et Céphalées¹² positionnent l'amitriptyline comme traitement de première ligne de la migraine épisodique en cas de traitement inapproprié avec les bêta-bloquants.

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

- les traitements oraux disposant d'une AMM en traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxetorone, flunarizine) mais étant utilisés en traitement de recours uniquement en raison de leur profil de tolérance notamment¹¹,
- les anticorps anti-CGRP (érénumab [AIMOVIG], galcanézumab [EMGALITY] et frémanézumab [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^{1,2,3},
- 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 2021¹³) ; 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^{5,12} avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (élevé à modéré) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium), bêta-bloquants (aténolol, nébivolol, timolol), candésartan.

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 de VYEPTI (eptinezumab) dans la stratégie thérapeutique :

Au regard :

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

la Commission considère que VYEPTI (eptinezumab) constitue une option médicamenteuse chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins

³³ Bjørk M-H, Zoega H, Leinonen M K et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. JAMA Neurol. 2022 Jul 1;79(7):672-681.

³⁴ <https://ansm.sante.fr/actualites/topiramate-risque-de-troubles-neurodeveloppementaux-chez-les-enfants-exposes-in-utero-et-rappel-des-regles-dutilisation-chez-les-femmes> (consulté en ligne le 26/09/2022)

³⁵ https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=637 (consulté en ligne le 26/09/2022)

deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).

La Commission souligne, conformément au RCP, que le bénéfice du traitement doit être évalué dans les 6 mois après 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. Il convient de rappeler que, à la différence des précédents anticorps anti-CGRP évalués par la Commission administrés par voie sous-cutanée, VYEPTI (eptinezumab) s'administre en perfusion intraveineuse avec nécessité de surveillance pendant et après la perfusion prenant notamment en compte les réactions anaphylactiques pouvant survenir lors de l'administration du traitement.

Par ailleurs, la Commission souligne que les données actuelles sur l'utilisation de l'eptinezumab chez la femme enceinte sont limitées (cf. RCP). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de VYEPTI (eptinezumab) pendant la grossesse. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 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 VYEPTI (eptinezumab) est un médicament à visée préventive des crises de migraine.
- Compte-tenu :
 - de la démonstration de la supériorité de l'eptinezumab uniquement versus placebo dans la migraine épisodique et la migraine chronique, et en particulier au cours d'une étude chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques avec une quantité d'effet modérée à court terme,
 - de la démonstration de la supériorité par rapport au placebo en termes de qualité de vie (critère de jugement secondaire ajusté) chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques avec une quantité d'effet modérée : variation de -3,8 à -5,4 points sur le score d'impact de la migraine HIT-6 de 78 points, chez des patients ayant un score de 66 (impact majeur) à l'inclusion,
 - des données de tolérance disponibles à court terme avec des réactions anaphylactiques ayant été rapportées et des incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment en termes de risques cardiovasculaires dans un contexte où les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère étaient exclus des études,

le rapport efficacité/effets indésirables de VYEPTI (eptinezumab) est important chez les patients adultes présentant au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).

Dans les autres situations cliniques incluant les patients avec moins de 8 jours de migraine par mois, naïfs de traitement ou en échec à une seule alternative médicamenteuse ainsi que les patients avec atteinte cardiovasculaire, le rapport efficacité/effets indésirables de VYEPTI (eptinezumab) ne peut être établi.

- Il existe des alternatives médicamenteuses indiquées en recours en traitement de fond de la migraine épisodique et de la migraine chronique.
- VYEPTI (eptinezumab) constitue une option médicamenteuse chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, après échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).

Dans les autres situations cliniques incluant les patients avec moins de 8 jours de migraine par mois, naïfs de traitement ou en échec à une seule alternative médicamenteuse ainsi que les patients avec atteinte cardiovasculaire sévère, VYEPTI (eptinezumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

• Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert dans les situations de migraine sévère (≥ 8 jours de migraine par mois) après échec à au moins deux traitements prophylactiques avec la nécessité de disposer d'alternatives médicamenteuses en traitement de fond plus efficaces et présentant moins d'effets indésirables,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié :
 - de la supériorité démontrée en termes d'efficacité uniquement versus placebo en traitement prophylactique de la migraine épisodique et de la migraine chronique, principalement chez des patients adultes en échec à au moins 2 traitements prophylactiques, avec une quantité d'effet toutefois modérée,
 - de l'absence d'impact supplémentaire en termes de qualité de vie compte-tenu des données robustes uniquement versus placebo chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques avec une quantité d'effet modérée,
 - de l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins,

VYEPTI (eptinezumab) 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 VYEPTI (eptinezumab) est :

- **important uniquement dans le traitement préventif de la migraine chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien),**
- **insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement préventif de la migraine chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65%

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'eptinezumab 100 mg et 300 mg uniquement par rapport au placebo dans la migraine épisodique et la migraine chronique, et en particulier au cours d'une étude chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques, avec une quantité d'effet modérée sur la variation du nombre de jours de migraine par mois entre l'inclusion et à 12 semaines (critère de jugement principal) : -2,7 jours à -3,2 jours, selon le dosage, chez des patients ayant 14 jours de migraine par mois à l'inclusion,
- de la démonstration de la supériorité par rapport au placebo en termes de qualité de vie (critère de jugement secondaire ajusté) chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques avec une quantité d'effet modérée : variation de -3,8 à -5,4 points sur le score d'impact de la migraine HIT-6 de 78 points chez des patients ayant un score de 66 (impact majeur) à l'inclusion,
- des données de tolérance disponibles à court terme (suivi maximal de 96 semaines) avec des réactions anaphylactiques ayant été rapportées et des incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment en termes de risques cardiovasculaires dans un contexte où les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère étaient exclus des études,
- de l'absence de donnée robuste par rapport à un comparateur actif dans un contexte où la majorité des patients de l'étude en échec à 2 à 4 traitements étaient en échec à uniquement 2 traitements (62%),
- et malgré le besoin médical dans cette population atteinte de migraine sévère dont la qualité de vie est particulièrement altérée,

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

9.3 Population cible

La population cible de VYEPTI (eptinezumab) 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.

Au total, la population cible de VYEPTI (eptinezumab) serait au maximum de l'ordre de 16 800 patients.

10. Autres Recommandations de la Commission

- **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

- **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

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

La Commission s'interroge sur les conditions restreintes de prescription de VYEPTI (eptinezumab) 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.

³⁶ INSEE. Données démographiques au 1er janvier 2018.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 6 mai 2022 Date d'examen et d'adoption : 5 octobre 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (LA VOIX DES MIGRAINEUX)
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	VYEPTI 100 mg, solution à diluer pour perfusion – Flacon de 1 mL (CIP : 34009 550 875 4 0)
Demandeur	LUNDBECK SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 24/01/2022
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en neurologie
Code ATC	N02CD05

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