

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

Frémanezumab

AJOVY 225 mg,

solution injectable en seringue préremplie ou en stylo prérempli

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 9 avril 2025

- Migraine
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

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

Pour rappel, le SMR est insuffisant dans les autres situations de l'AMM.

Place dans la stratégie thérapeutique	AJOVY (frémanezumab) reste une option médicamenteuse chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois après échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).
Service médical rendu (SMR)	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 (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte-tenu : – des données initiales d'efficacité ayant démontré la supériorité du frémanezumab par rapport au placebo avec une quantité d'effet modérée sur la variation du nombre de jours de migraine par mois dans la migraine épisodique et chronique, dont une étude (FOCUS) spécifiquement chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques et pour majorité avec au moins 8 jours de migraine par mois, – des nouvelles données d'efficacité issues des analyses intermédiaires d'études observationnelles sans groupe contrôle et de leurs limites,

	notamment en termes de transposabilité (notamment restriction d'analyse, informations incomplètes sur les traitements prophylactiques antérieurs reçus, absence de centres français), – de l'absence de nouvelles données d'efficacité comparatives robustes <i>versus</i> comparateur actif en situation d'échec à au moins 2 traitements prophylactiques ; bien que cette comparaison soit possible, – de l'absence de données de qualité de vie comparatives <i>versus</i> comparateur actif pour la population totale éligible au traitement, – et malgré le besoin médical dans cette population, la Commission considère que AJOVY (frémanezumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de traitement prophylactique de la migraine sévère chez les patients adultes avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).
Population cible	La population cible de AJOVY (frémanezumab) n'est pas susceptible d'être modifiée depuis la précédente évaluation par la Commission.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Conformément à son avis d'inscription de 2020 et de réévaluation de 2022, la Commission souligne une nouvelle fois la nécessité de mise à disposition d'un nouveau conditionnement en boîte de 3 adapté à l'administration trimestrielle de AJOVY (frémanezumab). La Commission s'interroge sur les conditions restreintes de prescription de AJOVY (frémanezumab) aux spécialistes en neurologie expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la migraine uniquement et sollicite un élargissement des conditions de prescription également aux spécialistes exerçant au sein des centres de prise en charge de la migraine et des céphalées et aux centres antidouleur. 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	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	13
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.2.1 Rappel des données d'efficacité précédemment examinées par la Commission	13
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de la réévaluation	17
3.2.3 Autres données d'efficacité	26
3.2.4 Nouvelles données de qualité de vie fournies à l'appui de la demande de réévaluation	28
3.3 Profil de tolérance	29
3.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission	29
3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de la réévaluation	29
3.4 Synthèse des données d'utilisation	32
3.5 Modification du parcours de soins	32
3.6 Programme d'études	32
4. Discussion	33
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	37
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	37
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	37
5.3 Service Médical Rendu	38
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	39
5.5 Population cible	40
5.6 Autres recommandations de la Commission	40

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 – Avril 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande du laboratoire
Précisions	Il s'agit d'une réévaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) et des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) à la demande du laboratoire dans une indication restreinte de l'AMM (correspondant au périmètre de remboursement défini par la Commission lors de son inscription le 16/09/2020), avec dépôt de données complémentaires.
Indication concernée par l'évaluation	- Indication de l'AMM : « AJOVY (frémanezumab) est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte présentant au moins 4 jours de migraine par mois ». Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation, plus restreint que l'indication AMM : chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).
DCI (code ATC) Présentations concernées	Frémanezumab (N02CD03) AJOVY 225 mg, solution injectable en seringue préremplie 1 seringue préremplie en verre de 1,5 mL (CIP : 34009 301 745 9 3) AJOVY 225 mg, solution injectable en stylo prérempli 1 stylo prérempli en verre de 1,5 mL (CIP : 34009 301 987 4 2)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	TEVA SANTE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 28/03/2019 Date des rectificatifs et teneur : Plan de Gestion de Risques (PGR)
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance - Liste I - Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes en neurologie - Statut de médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	« Deux options posologiques sont disponibles : 225 mg une fois par mois (administration mensuelle) ou 675 mg tous les trois mois (administration trimestrielle) ».
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé anti-CGRP (<i>calcitonin gene-related peptide</i>).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : - Pour l'Europe : Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, Grèce, Irlande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Portugal, Pologne, République Tchèque, Slovaquie, Suède, Suisse : indication restreinte, et Croatie, Islande, Lituanie, Luxembourg : indication AMM - Pour les Etats-Unis : « traitement préventif de la migraine chez les adultes »

Rappel des évaluations précédentes	– Dans son avis d’inscription du 16 septembre 2020¹, la Commission avait octroyé à AJOVY (frémanezumab) : • un service médical rendu (SMR) modéré uniquement dans une population restreinte de l’AMM correspondant aux patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique) ; la Commission avait également considéré que AJOVY (frémanezumab) n’apportait pas d’amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients concernés, • un SMR insuffisant pour justifier d’une prise en charge par la solidarité nationale chez les autres patients du périmètre de l’indication de l’AMM (incluant les patients avec moins de 8 jours de migraine par mois, naïfs de traitement ou en échec à une seule alternative ainsi que les patients avec atteinte cardiovasculaire sévère) en considérant que AJOVY (frémanezumab) n’avait pas de place dans la stratégie thérapeutique de la migraine épisodique ou chronique chez ces patients, faute de donnée comparative <i>versus</i> les autres traitements de fond. Elle avait également souhaité être destinataire des données de suivi à long terme rapportées dans le cadre du plan de pharmacovigilance de AJOVY (frémanezumab) et de l’étude de cohorte prospective PEARL évaluant l’utilisation, l’efficacité et la tolérance au long cours du frémanezumab dans la pratique clinique de routine). – Dans son avis de réévaluation du 14 septembre 2022², la Commission avait octroyé à AJOVY (frémanezumab) un SMR important uniquement dans une population restreinte de l’AMM, à savoir chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique) ; la Commission avait considéré que AJOVY (frémanezumab) n’apportait pas d’amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients concernés.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d’évaluation : • Date d’examen : 29 janvier 2025. • Date d’adoption : 12 février 2025. • Date d’audition du laboratoire et d’adoption de l’avis définitif : 9 avril 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite, LA VOIX DES MIGRAINEUX) – Expertise externe : Oui

¹ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité AJOVY (frémanezumab) du 16/09/2020. Disponible sur : [has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18526_AJOVY_PIC_INS_AvisDef_CT18526.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18526_AJOVY_PIC_INS_AvisDef_CT18526.pdf) (consulté en ligne le 25/11/2024).

² Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité AJOVY (frémanezumab) du 14/09/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19746_AJOVY_PIC_REEV_AvisDef_CT19746.pdf (consulté en ligne le 25/11/2024).

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

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) a classé par ailleurs la migraine au 6ème rang mondial des causes d'années de vie perdues pour incapacité (YLD - *years lost due to disability*)³ en 2016.

La prévalence de la migraine est estimée à environ 12% des adultes de la population française⁴ avec une prédominance féminine de trois femmes pour un homme (entre 15 et 18% des femmes affectées contre seulement 6% d'hommes)^{3,5}. Elle débute avant l'âge de 40 ans dans 90% des cas et est le plus fréquemment observée chez les jeunes adultes entre 30 et 40 ans⁴.

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

Le diagnostic de migraine repose sur la triade symptomatique suivante⁵ :

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

La migraine sans aura est caractérisée par au moins 5 crises de 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^{5,6}. En France, une étude en population générale adulte a estimé la prévalence de la migraine chronique à 1,7%⁵. Il est à noter que la migraine

³ OMS. Céphalées. Disponible sur : <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> (consulté en ligne le 01/04/2025).

⁴ 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).

⁵ Lanteri-Minet M, Demarquay G, Alchaar H. et al. Management of chronic daily headache in migraine patients: medication overuse headache and chronic migraine. French guidelines (French Headache Society, French Private Neurologists Association, French Pain Society). Rev Neurol. 2014;170(3):162-76.

⁶ Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition Cephalgia 2018.38:1–211.

⁷ Société Française d'Etude des Migraines et Céphalées (SFEMC). C'est quoi la migraine ? Disponible sur : <https://sfemc.fr/c-est-quoi-la-migraine/> (consulté en ligne le 01/04/2025).

est une maladie sous-diagnostiquée avec 30 à 45% des patients n'ayant jamais consulté pour leur migraine et ayant recours à l'automédication^{8,9}.

D'après les dernières recommandations françaises de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées (SFEMC)¹¹ de 2021, la prise en charge médicamenteuse de la migraine repose sur le traitement des crises et le traitement de fond, si nécessaire.

En cas de crise migraineuse, il est recommandé d'utiliser des molécules non spécifiques de la migraine (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou spécifiques (triptans principalement).

Selon la symptomatologie des crises migraineuses (fréquence et sévérité) et leur impact sur la vie quotidienne, un traitement de fond peut être instauré. En première intention, les molécules administrées par voie orale et recommandées en traitement prophylactique, selon le type de migraine, sont les bêta-bloquants (métoprolol et propranolol) et le topiramate^{10,11}. En cas de traitement inapproprié ou selon les préférences du patient ou ses comorbidités, et selon le type de migraine, l'amitriptyline, le topiramate, le candésartan (hors AMM) ou d'autres traitements de la migraine sont recommandés.

A noter que le topiramate a fait l'objet d'un signal de risque de survenue de troubles du spectre autistique et de déficience intellectuelle chez les enfants exposés pendant la grossesse en 2022¹² et fait par conséquent l'objet d'une contre-indication de prescription dans la migraine chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception hautement efficace. Des conditions de prescription et de délivrance (prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, en pédiatrie ou aux médecins compétents « douleur », prescription et délivrance nécessitant une attestation d'information partagée de moins d'un an) et des mesures additionnelles de réduction du risque (carte patiente) ont été mises en place¹³. Aussi, à ce jour, l'amitriptyline disposant d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine chez l'adulte n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission.

En situation d'échec aux traitements de première ligne, les traitements de recours en prophylaxie de la migraine (migraines épisodique et chronique) sont les suivants¹⁴ :

- après échec à un traitement prophylactique de première ligne : les traitements oraux disposant d'une AMM en traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxétorone, flunarizine) mais étant utilisés en traitement de recours uniquement, en raison de leur profil de tolérance notamment¹⁰,
- après échec à au moins 2 traitements prophylactiques (chez les patients ayant au moins 8 jours de migraine par mois pour la migraine épisodique ou en échec au topiramate parmi les deux traitements pour la migraine chronique) :
 - les anticorps anti-CGRP injectables : érénumab (AIMOVIG), galcanézumab (EMGALITY), frémanézumab (AJOVY) et eptinézumab (VYEPTI) disposant d'une AMM dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

⁸ 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 01/04/2025).

⁹ ANAES. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques – Recommandations. Octobre 2002.

¹⁰ ANAES. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques – Recommandations. Octobre 2002.

¹¹ 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.

¹² Bjørk M-H, Zoega H, Leinonen M K et al. Association of Prenatal Exposure to Antiepileptic Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. JAMA Neurol. 2022 Jul 1;79(7):672-681.

¹³ ANSM. Topiramate (EPITOMAX et génériques) et troubles neurodéveloppementaux : mise en place de mesures en Europe pour limiter l'utilisation pendant la grossesse. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/actualites/topiramate-epitomax-et-generiques-et-troubles-neurodeveloppementaux-mise-en-place-de-mesures-en-europe-pour-lutilisation-pendant-la-grossesse](https://ansm.sante.fr/actualites/topiramate-epitomax-et-generiques-et-troubles-neurodeveloppementaux-mise-en-place-de-mesures-en-europe-pour-limiter-lutilisation-pendant-la-grossesse) (consulté en ligne le 27/11/2024).

¹⁴ 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.

La Commission a évalué ces 4 spécialités et leur a octroyé un SMR important et une ASMR V dans un périmètre restreint de l'indication AMM, à savoir 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, ainsi qu'un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM^{15,16,17,18}. A noter qu'à ce jour, ces 4 spécialités sont toutes inscrites sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics^{19,20,21,22,23},

- les antagonistes du récepteur du CGRP oraux : atogépant (AQUIPTA). La Commission a évalué AQUIPTA (atogépant) disposant d'une AMM dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois le 6 décembre 2023 et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V 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, ainsi qu'un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM, au regard des alternatives disponibles²⁴. A ce jour, cette spécialité n'est pas prise en charge par la solidarité nationale.

Il est à noter qu'un second antagoniste du récepteur CGRP oral, la spécialité VYDURA (rimégépant), dispose d'une AMM depuis le 25/04/2022 dans la prophylaxie de la migraine épisodique chez les adultes qui présentent au moins quatre crises de migraine par mois mais n'a en revanche pas été évaluée par la Commission à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement dans cette indication par le laboratoire.

- la toxine botulinique A (BOTOX) dispose d'une AMM uniquement dans le traitement prophylactique de la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois dont

¹⁵ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité AIMOVIG (érenumab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908652/fr/aimovigereumab (consulté en ligne le 27/11/2024).

¹⁶ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité EMGALITY (galcanézumab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18378_EMGALITY_PIC_INS_AvisDef_CT18378.pdf (consulté en ligne le 27/11/2024).

¹⁷ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité AJOVY (frémanezumab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18526_AJOVY_PIC_INS_AvisDef_CT18526.pdf (consulté en ligne le 27/11/2024).

¹⁸ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité VYEPTI (eptinézumab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19851_VYEPTI_PIC_INS_AvisDef_CT19851.pdf (consulté en ligne le 27/11/2024).

¹⁹ Journal Officiel. Arrêté du 27 septembre 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039165226?init=true&page=1&query=aimovig&searchField=ALL&tab_selection=all (consulté en ligne le 27/11/2024).

²⁰ Journal Officiel. Arrêté du 12 novembre 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042539051?init=true&page=1&query=aimovig&searchField=ALL&tab_selection=all (consulté en ligne le 27/11/2024).

²¹ Journal Officiel. Arrêté du 16 décembre 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043015233?init=true&page=1&query=emgality&searchField=ALL&tab_selection=all (consulté en ligne le 27/11/2024).

²² Journal Officiel. Arrêté du 1er avril 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043333656?init=true&page=1&query=ajovy&searchField=ALL&tab_selection=all (consulté en ligne le 27/11/2024).

²³ Journal Officiel. Arrêté du 9 janvier 2023 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046972209?init=true&page=1&query=vyepti&searchField=ALL&tab_selection=all (consulté en ligne le 27/11/2024).

²⁴ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité AQUIPTA (atogépant) du 06/12/2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20443_AQUIPTA_PIC_INS_AvisDef_CT20443.pdf (consulté en ligne le 27/11/2024).

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.

La Commission a évalué cette extension d'indication le 17 novembre 2021 et lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle en traitement prophylactique de la migraine chronique chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine²⁵. Cette spécialité est inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics²⁶.

D'autres molécules sont également utilisées hors AMM dans le traitement de fond de la migraine avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (modéré à élevé) : antiépileptiques (valproate de sodium), antihypertenseurs (aténolol, nébivolol, timolol, lisinopril)²⁷.

2.2 Prise en charge actuelle

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de la réévaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de la réévaluation concerné à savoir chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, **en échec à au moins deux traitements prophylactiques** et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique) :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de la réévaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Traitements de recours oraux				
SANMIGRAN (pizotifène), comprimé enrobé Centre Spécialités Pharmaceutiques	Traitement de fond de la migraine.	17/05/2017 (RI)	Modéré	Sans objet
NOCERTONE (oxétorone fumarate), comprimé pelliculé sécable Sanofi-Aventis France	Traitement de fond de la migraine.	21/09/2016 (Réévaluation et RI)	Modéré	Sans objet
AQUIPTA (atogépant), comprimé Abbvie	Prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois	06/12/2023 (Inscription)	– Important uniquement dans le traitement préventif de la migraine chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de	ASMR V dans le traitement préventif de la migraine chez les patients adultes atteints de migraine sévère

²⁵ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité BOTOX (toxine botulinique) du 17/11/2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19367_BOTOX_EI_PIC_AvisDef_CT19367.pdf (consulté en ligne le 27/11/2024).

²⁶ Journal Officiel. Arrêté du 4 janvier 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044871872?init=true&page=1&query=botox&searchField=ALL&tab_selection=all (consulté en ligne le 27/11/2024).

²⁷ 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.

			migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire établie, avec antécédent récent (< 6 mois) de syndrome coronarien aigu ou AVC/AIT, ou HTA), – Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM, au regard des alternatives disponibles.	avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire établie, avec antécédent récent (< 6 mois) de syndrome coronarien aigu ou AVC/AIT, ou HTA).
--	--	--	--	---

Traitements de recours injectables

EMGALITY (galcanézumab), solution injectable en seringue ou stylo prérempli(e) Lilly	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).
AIMOVIG (érénumab), solution injectable en stylo prérempli Novartis Pharma		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)
AJOVY (frémanezumab), solution injectable en seringue ou stylo prérempli(e) Teva Santé		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).

VYEPTI (eptiné-zumab), solution à diluer pour perfusion Lundbeck		05/10/2022 (Inscription)	– 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.	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).
BOTOX (toxine botulique de type A), poudre pour solution injectable Allergan France	Traitement prophylactique de la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois, dont au moins 8 jours de migraine par mois) chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine.	17/11/2021 (Extension d'indication)	Modéré	ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle en traitement prophylactique de la migraine chronique chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine.

A noter que la spécialité LAROXYL (amitriptyline), comprimé pelliculé et solution buvable, dispose d'une AMM dans la même situation clinique que AJOVY (frémanezumab), en traitement de fond de la migraine de l'adulte, mais n'a pas été évaluée par la Commission à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement dans cette indication par le laboratoire (laboratoire TEOFARMA).

A noter que la spécialité SIBELIUM (flunarizine, laboratoires JANSSEN-CILAG), comprimé sécable, indiquée dans le traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées n'est plus commercialisée depuis le 31/10/2023.

Un autre anti-CGRP, la spécialité VYDURA (rimégépant, antagoniste du récepteur du CGRP) administrable par voie orale, dispose 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 en revanche 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 (laboratoire PFIZER).

D'autres molécules ne disposant pas d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (modéré à élevé) sont citées dans les récentes recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées : antiépileptiques (valproate de sodium), antihypertenseurs (aténolol, nébivolol, timolol, lisinopril)²⁸.

²⁸ 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.

→ Traitements non-médicamenteux

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

2.3 Couverture du besoin médical

Compte-tenu de la prévalence de la migraine sévère (≥ 8 jours de migraine par mois), de son caractère invalidant avec un impact sur la qualité de vie, et des molécules actuellement disponibles après échec d'au moins deux traitements 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 donc considéré comme partiellement couvert.

3. Synthèse des données

L'examen d'inscription de la spécialité AJOVY (frémanezumab) dans son indication AMM de prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois avait principalement reposé sur 3 études de phase III de supériorité, randomisées, en double-aveugle *versus* placebo ayant évalué l'efficacité du frémanezumab à 12 semaines dans la migraine épisodique et chronique dont :

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

Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis d'inscription du 16 septembre 2020 sont rappelés ci-après.

L'examen de réévaluation de la spécialité AJOVY (frémanezumab) dans le périmètre de remboursement préalablement défini par la Commission, à savoir patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins 2 traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire) reposait principalement sur :

- les résultats issus des analyses intermédiaires de deux études observationnelles européennes PEARL et FINESSE,
- une méta-analyse bayésienne en réseau (non publiée) réalisée par le laboratoire ayant eu pour objectif de comparer l'efficacité, la tolérance et la qualité de vie des traitements préventifs utilisés (incluant la toxine botulinique A et les anticorps anti-CGRP tels que le frémanezumab, l'érenumab et le galcanézumab) chez les patients atteints de migraine chronique, migraine épisodique, ou des deux combinés, en échec à 2 à 4 traitements antérieurs ou en échec à au moins 3 traitements antérieurs,
- l'actualisation des données de tolérance.

Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis de réévaluation du 14 septembre 2022 sont rappelés ci-après.

3.1 Données disponibles

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation dans le périmètre de remboursement préalablement défini par la Commission (patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins 2 traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire) sont :

- les résultats issus des analyses intermédiaires de deux études observationnelles européennes PEARL et FINESSE,
- une étude de phase IV (étude UNITE, non publiée) comparative *versus* placebo, dont l'objectif était de démontrer l'efficacité du frémanezumab 225 mg par rapport au placebo chez des patients adultes atteints de troubles dépressifs sévères,
- l'actualisation des données de tolérance.

Le laboratoire a également fourni une analyse *post-hoc* des données des études PEARL et FINESSE combinées, pour les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois et au moins 2 échecs à des traitements prophylactiques. Compte-tenu de son caractère *post-hoc* et de la nature exploratoire de ses résultats, cette analyse ne sera pas détaillée dans le présent avis.

Des méta-analyses^{29,30,31} ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité des traitements prophylactiques de la migraine, dont le frémanezumab, ont également été analysées.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données d'efficacité précédemment examinées par la Commission

3.2.1.1 Avis de primo-inscription du 16 septembre 2020³²

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

Les études HALO (HALO EM et HALO CM) dans la prise en charge de la migraine épisodique et chronique sont des études de phase III, comparatives et randomisées *versus* placebo, réalisées en double aveugle, dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance du frémanezumab pendant 12 semaines et selon deux posologies (posologie trimestrielle et mensuelle). Dans ces deux études, les patients ayant présenté un échec thérapeutique à au moins deux classes thérapeutiques prophylactiques contre la migraine étaient exclus, ainsi que ceux avec des antécédents de maladie cardiovasculaire ou d'ischémie vasculaire ou périphérique, ou d'événement thromboembolique tel qu'un accident cérébrovasculaire, une thrombose veineuse profonde, ou une embolie pulmonaire.

²⁹ Lampl C., MaassenVanDenBrinck A., Deligianni C.I., et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. J Headache Pain. 2023 May;24(1):56.

³⁰ Haghdoust F., Puledra F., Garcia-Azorin D., et al. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. Cephalalgia. 2023;43(4):3331024231159366.

³¹ Messina R., Huessler E.-M., Puledra F., et al. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: A systematic review and network meta-analysis. Cephalalgia. 2023;43(3):3331024231152169.

³² Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité AJOVY (frémanezumab) du 16/09/2020. Disponible sur : [has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18526_AJOVY_PIC_INS_AvisDef_CT18526.pdf](https://has.sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18526_AJOVY_PIC_INS_AvisDef_CT18526.pdf) (consulté en ligne le 25/11/2024).

L'étude HALO EM a inclus 875 patients adultes avec des antécédents de migraine épisodique (patients avec 6 à 14 jours de céphalées par mois et au moins 4 jours de migraines/mois). L'âge médian des patients a été de 42 ans (18-70 ans) et la majorité des patients (85%) étaient des femmes. La fréquence moyenne des migraines à l'inclusion était de 9 jours de migraine par mois. Dans la prise en charge de la migraine épisodique, la supériorité du frémanezumab par rapport au placebo a été démontrée sur la variation du nombre moyen de jours mensuels de migraine (JMM) entre l'inclusion et la période de 12 semaines (critère de jugement principal) et la différence moyenne *versus* placebo a été de :

- 1,5 (0,28) jours ; IC95% [-2,01, -0,93] ($p < 0,0001$) : administration mensuelle (225 mg tous les mois),
- 1,3 (0,27) jours [-1,79, -0,72] ($p < 0,0001$) : administration trimestrielle (675 mg une fois tous les trois mois).

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

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

L'étude HALO CM a inclus 1130 patients adultes atteints de migraine chronique (patients avec nombre ≥ 15 jours de céphalées par mois et au moins 8 jours de migraine/mois). L'âge médian des patients a été de 41 ans (18-70 ans) et la majorité des patients (88%) ont été des femmes.

A l'inclusion, le nombre moyen de migraines était de 16 jours de migraine par mois dans les trois groupes. La fréquence moyenne des céphalées à l'inclusion était de 20 jours de céphalées par mois (dont 13 jours de céphalées d'intensité au moins modérée). Dans la prise en charge de la migraine chronique, la supériorité du frémanezumab par rapport au placebo a été démontrée sur le nombre mensuel moyen de jours de céphalées d'intensité au moins modérée entre l'inclusion et la période de 12 semaines (critère de jugement principal) et la différence moyenne *versus* placebo a été de :

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

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

- Variation du nombre moyen de jours mensuels de migraine (JMM) entre l'inclusion et la période de 12 semaines *versus* placebo de : -1,8 (0,39) jours [-2,61 ; -1,09] ($p < 0,0001$) et 37,6% vs 8,1% ; ($p < 0,0001$),
- Pourcentage de patients présentant une réduction $\geq 50\%$ du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines *versus* placebo de : 40,8% vs 18,1% ; ($p < 0,0001$) et 37,6% vs 8,1% ; ($p < 0,0001$),

- Variation moyenne du nombre de jours mensuels où le patient a eu recours à des traitements de crise entre l'inclusion et la période de 12 semaines *versus* placebo de : -2,3 (0,33) [-2,97 ; -1,67] (p < 0,0001) et -1,8 jours (0,33) [-2,43 ; -1,12] (p < 0,0001),
- Variation moyenne du score HIT-6 entre l'inclusion et la période de 4 semaines après la dernière administration *versus* placebo de : -2,4 (0,49) [-3,32 ; -1,38] (p < 0,0001) et -1,9 (0,49) [-2,90 ; -0,96] (p < 0,0001).

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

Une étude de phase IIIb de supériorité, randomisée, en double aveugle de 12 semaines, a comparé l'efficacité du frémanezumab en injection sous-cutanée mensuelle (deux posologies) et trimestrielle par rapport au placebo chez 838 patients atteints de migraine chronique (61%) ou épisodique (39%). Cette étude comportait également une phase de suivi supplémentaire en ouvert de 12 semaines durant laquelle les patients ont tous reçu une dose mensuelle de 225 mg de frémanezumab. Dans les trois groupes, le nombre moyen de jours de migraine à l'inclusion a été de 14 jours par mois, le nombre moyen de jours de céphalées d'intensité au moins modérée de 13 jours par mois et le nombre moyen de jours sous traitement spécifique de crise de migraine (triptans ou dérivés de l'ergot) de 9 jours par mois. Tous les patients inclus étaient en échec de 2 à 4 classes de traitements prophylactiques parmi lesquels 50 % (N=415/838) étaient en échec à deux traitements, 32% (N=265/838) en échec à trois traitements et 18% (N=153/838) en échec à quatre traitements. Les traitements concomitants prophylactiques n'étaient pas autorisés au cours de l'étude. Les patients avec des antécédents de maladies cardiovasculaires ou d'ischémies vasculaires cliniquement significatives (ischémie cérébrale) ou d'événements thromboemboliques (thrombose veineuse ou artérielle, ou événement embolique) étaient exclus de l'étude. La supériorité du frémanezumab en administration mensuelle ou trimestrielle par rapport au placebo a été démontrée sur la variation moyenne du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines (critère de jugement principal) et la différence moyenne *versus* placebo a été de :

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

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

- Pourcentage de patients présentant une réduction ≥ 50% du nombre de JMM *versus* placebo de : 34% vs 9% (OR : 5,82 [3,56 ; 9,51] ; p < 0,0001) administration mensuelle et 34% vs 9% (OR : 5,84 [3,57 ; 9,55] ; p < 0,0001) administration trimestrielle,
- Variation moyenne du nombre de jours mensuels avec céphalée d'intensité au moins modérée *versus* placebo de : -3,6 (0,36) jours [-4,30 ; -2,91] (p < 0,0001) et -3,2 (0,36) jours [-3,93 ; -2,52] (p < 0,0001),
- Variation moyenne du nombre de jours mensuels où le patient a eu recours à des traitements de crise *versus* placebo de : - 3,4 (0,34) [-4,03 ; -2,69] (p< 0,0001) et 38 % vs 10% (OR : 5,81 [3,64 ; 9,27] ; p < 0,0001),

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

- Variation moyenne du nombre de JMM *versus* placebo de : -3,5 (0,37) [-4,22 ; -2,76] administration mensuelle et -3,6 jours (0,37) [-4,30 ; -2,83] administration trimestrielle,

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

Les résultats de la phase en ouvert (12 semaines supplémentaires) ont suggéré un maintien de l'efficacité du frémanezumab. La qualité de vie dans l'étude FOCUS (patients en échec de 2 à 4 classes de traitements prophylactiques antérieurs) était un critère de jugement exploratoire, sans valeur démonstrative.

Une analyse *post-hoc*, sans conclusion formelle possible sur les résultats, suggère une réduction dans le sous-groupe de patients en échec à au moins 3 classes de traitements prophylactiques et en abus médicamenteux (population restreinte pour laquelle le laboratoire revendique l'inscription) sur la variation moyenne du nombre de JMM à 12 semaines entre les groupes frémanezumab et le groupe placebo : -3,7 (0,96) jours [-5,56 ; -1,78] avec une administration mensuelle et -2,7 jours (1,11) [-4,93 ; -0,56] avec une administration trimestrielle. Pour ce sous-groupe, le nombre de JMM à l'inclusion était respectivement de 17,6 (4,94) jours dans le groupe placebo, de 17,3 (5,03) jours dans le groupe avec une administration mensuelle et de 17,2 (4,39) jours dans le groupe avec une administration trimestrielle. »

3.2.1.2 Avis de réévaluation du 14 septembre 2022³³

Etude PEARL

A la date d'analyse intermédiaire du 1^{er} octobre 2021, 583 patients ont été inclus dans l'étude parmi lesquels 389 patients constituant la population FAS d'analyse (i.e. patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois documentés à l'inclusion, ayant complété au moins 6 mois de traitement et avec au moins 10 jours de données documentées dans l'agenda des céphalées après la première dose de frémanezumab). Les caractéristiques démographiques des patients inclus ont été de même ordre que celles des patients inclus dans les études pivots de AJOVY (frémanezumab) avec un âge moyen de 45 ($\pm 12,0$) ans avec une majorité de femmes incluses (89%). La majorité des patients avaient un diagnostic de migraine chronique (77%) et 23% avaient un diagnostic de migraine épisodique. La durée d'ancienneté moyenne de la migraine était de 25,5 ($\pm 13,5$) ans. Le nombre moyen de jours de migraine par mois (JMM) à l'inclusion a été de 15,1 ($\pm 6,4$) jours et le nombre médian de 14,0 (min-max : 4 ; 28) jours pour l'ensemble des patients. Le nombre moyen de JMM a été respectivement de 10,0 ($\pm 3,2$) jours et 16,6 ($\pm 6,3$) jours pour les patients atteints de migraine épisodique et de migraine chronique. Le pourcentage de patients ayant au moins 8 JMM parmi les 23% de patients de l'étude atteints de migraine épisodique n'était pas précisé. Les principaux traitements antérieurs prophylactiques de la migraine au cours des 5 années précédant l'étude ont été les suivants : antiépileptiques (60,7%), bêtabloquants (58,9%), antidépresseurs tricycliques (44,2%), toxine botulinique A (38,3%), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (26%), inhibiteurs des canaux calciques (22,4%), acide valproïque (10,0%) et erenumab (10,5%). Parmi ces traitements antérieurs reçus, la durée médiane de traitement a été ≤ 12 mois pour l'ensemble des traitements et a été la plus longue pour la toxine botulinique A (12 mois (min-max : 0 ; 60) et l'erenumab (12 mois (min-max : 1 ; 48)). Le nombre médian de traitements prophylactiques antérieurs reçus n'était pas renseigné. La principale raison d'arrêt des traitements antérieurs a été le manque d'efficacité pour l'ensemble des traitements. Le nombre moyen de jours de traitement aigu de la crise était de 10,9 (+/- 5,7) jours). En termes de

³³ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité AJOVY (frémanezumab) du 14/09/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19746_AJOVY_PIC_REEV_AvisDef_CT19746.pdf (consulté en ligne le 25/11/2024).

résultats sur le critère de jugement principal, le pourcentage de patients répondeurs (i.e. présentant une réduction du nombre de JMM d'au moins 50%) dans les 6 mois suivant la première administration du frémanezumab a été de 25,4% dans la population FAS. A titre indicatif, ce pourcentage a été de 19,1% dans la sous-population atteinte de migraine épisodique (n=89) et 27,3% dans la sous-population atteinte de migraine chronique (n=300). A noter un pourcentage non négligeable de données manquantes (53,5% dans la population FAS).

Etude FINESSE

Sur la période du 12 novembre 2019 au 14 mai 2021, un total de 574 patients a été inclus dans la population d'analyse (i.e. patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois documentés à l'inclusion et ayant complété au moins 6 mois de traitement). Les caractéristiques démographiques des patients inclus ont été proches de celles des patients inclus dans les études pivots de AJOVY (fremanezumab) avec un âge moyen de 46 ($\pm$ 12,2) ans et une majorité de femmes incluses (89%). Parmi les 574 patients inclus, 335/574 (58%) avaient un diagnostic de migraine épisodique et 239/574 (42%) un diagnostic de migraine chronique. La durée d'ancienneté de la migraine n'était en revanche pas précisée. Le nombre moyen de jours de migraine par mois (JMM) à l'inclusion a été de 12,7 ($\pm$ 5,9) jours et le nombre médian de 11,0 (min-max : 4 ; 28) jours pour l'ensemble des patients. Le nombre moyen de JMM a été respectivement de 10,1 ($\pm$ 3,7) jours et 16,4 ($\pm$ 6,5) jours respectivement pour les patients atteints de migraine épisodique et de migraine chronique. Le pourcentage de patients ayant au moins 8 JMM parmi les 58% de patients de l'étude atteints de migraine épisodique n'était pas précisé. La quasi-totalité des patients (97,6%) avait reçu dans les dix dernières années précédant l'étude au moins un traitement prophylactique de la migraine : antidépresseurs (85,5%), anti-épileptiques (83,8%), bêtabloquants (83,3%), inhibiteurs des canaux calciques (51,6%), toxine botulinique A (41,1%) et anticorps anti-CGRP (17,9%). Parmi les anticorps anti-CGRP (18%), les patients ont reçu principalement de l'erenumab (17,1%) et du galcanézumab (1,6 %). Parmi ces traitements antérieurs reçus, la durée médiane de traitement a été $\leq$ 8 mois pour l'ensemble des traitements et a été la plus longue pour l'erenumab (8 mois (min-max : 1 ; 68), le galcanézumab (7 mois (min-max : 2 ; 12), la toxine botulinique A (6 mois (min-max : 0 ; 120) et les bêta-bloquants (6 mois (min-max : 0 ; 120). La grande majorité des patients inclus (94 % ; n=539/574) avaient préalablement reçu au moins deux traitements prophylactiques antérieurs. La principale raison d'arrêt des traitements antérieurs a été le manque d'efficacité pour la majorité des traitements. A noter qu'un peu moins d'un quart des patients de l'étude (21 %) avaient précédemment reçu de l'erenumab et l'avait arrêté pour manque d'efficacité. Le nombre moyen de jours de traitement aigu de la crise était de 9,6 jours ($\pm$ 5,2 jours). En termes de résultats sur le critère de jugement principal, le pourcentage de patients répondeurs (i.e. présentant une réduction du nombre de JMM d'au moins 50%) dans les 6 mois suivant la première administration du frémanezumab a été de 26,1 % dans la population FAS. A titre indicatif, ce pourcentage a été respectivement de 27,5 % dans la sous-population atteinte de migraine épisodique et 24,3% dans la sous-population atteinte de migraine chronique. Ces résultats sont cependant à mettre au regard d'un pourcentage non négligeable de données manquantes (46,3% dans la population d'analyse). »

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de la réévaluation

3.2.2.1 Etude observationnelle PEARL (non publiée)

Objectif et schéma de l'étude

Pour rappel, il s'agit d'une étude de phase IV observationnelle, prospective, descriptive et européenne ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité du frémanezumab chez les patients adultes atteints de

migraine chronique ou épisodique ayant au moins 4 jours de migraine par mois, dans la pratique clinique de routine.

La durée totale de l'étude prévue est de 45 mois (de Q3 2020 à Q3 2024, incluant 21 mois de recrutement et 24 mois de suivi).

Le laboratoire a fourni les résultats du rapport de la quatrième analyse intermédiaire prévue au protocole, avec une date de *cut-off* au 26 juillet 2023.

Population de l'étude (population FAS)

Pour être inclus, les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans, avec un diagnostic de migraine chronique (MC) ou épisodique (ME), recevoir un traitement par frémanezumab conformément au RCP (administration mensuelle 225 mg ou trimestrielle 675 mg) avec une première dose reçue dans les 3 mois (+ 7 jours) précédant l'inclusion. Pour les patients en instauration de traitement, un agenda des céphalées devait être complété pendant au moins 21 jours sur les 28 jours précédant le début du traitement et, pour les patients ayant débuté le traitement plus de 28 jours avant l'inclusion, l'agenda des céphalées devait avoir été tenu pendant au moins 21 jours par mois depuis l'instauration du traitement. Ne pouvaient être inclus, les patients recevant un traitement par frémanezumab non conforme au RCP, participant à une étude clinique interventionnelle dans la ME ou la MC ou ayant reçu un traitement par un autre anticorps anti-CGRP dans les 3 mois précédant l'inclusion (jusqu'à 30% des patients inclus pouvaient avoir reçu antérieurement un traitement par anticorps anti-CGRP).

L'analyse a porté uniquement sur un sous-groupe des patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois documentés à l'inclusion, ayant complété au moins 6 mois de traitement et avec au moins 10 jours de données documentées dans l'agenda des céphalées après la première dose de frémanezumab, correspondant à la population d'analyse FAS.

A la date de *cut-off* du 26 juillet 2023, 1140 patients ont été inclus dans l'étude parmi lesquels 1083 patients constituaient la population d'analyse FAS. La durée de suivi médiane (min-max) des patients était de 17,0 (0 ; 30) mois.

L'âge moyen (ET) des patients était de 46,3 (11,9) ans, avec une majorité de femmes incluses (87,3%). Un total de 66,8% (723/1083) des patients avait un diagnostic de migraine chronique et 33,2% (360/1083) un diagnostic de migraine épisodique. Parmi les patients avec une migraine épisodique, 69,4% (250/360) avaient au moins 8 jours de migraine par mois (JMM). La durée moyenne (ET) d'ancienneté de la migraine était de 27,3 (13,3) ans. Un total de 18,6% (202/1083) des patients avaient des antécédents de troubles cardiovasculaires.

La majorité des patients a reçu un schéma d'administration mensuel par rapport au schéma trimestriel (87,6% *versus* 5,3%) et 7,1% (77/1083) des patients ont reçu les deux schémas d'administration.

A l'inclusion, le nombre moyen (ET) de JMM a été de 14,6 (6,4) jours et le nombre médian (min-max) de 13,0 (4 ; 28) jours. Le nombre moyen (ET) de JMM a été respectivement de 10,3 (3,5) jours pour les patients atteints de migraine épisodique et 16,8 (6,5) jours pour les patients atteints de migraine chronique. A l'inclusion, le score moyen (ET) de productivité MIDAS³⁴ était de 85,7 (60,9) points et le score moyen (ET) *Headache Impact Test 6 items*³⁵ (HIT-6) de 66,7 (4,9) points.

³⁴ Le questionnaire *Migraine Disability Assessment* (MIDAS) est une échelle d'évaluation composée de 5 questions sur la perte de productivité induite par la migraine sur un trimestre dans les trois grands domaines de la vie (professionnelle ou scolaire, domestique et sociale) et de 2 questions supplémentaires sur la fréquence et la sévérité des céphalées. Le score total, exprimé en jours, varie du grade I (0 à 5 jours, peu ou pas de sévérité) au grade IV (≥ 21 jours).

³⁵ Le questionnaire *Headache Impact Test 6 items* (HIT-6) est un auto-questionnaire spécifique mesurant l'impact fonctionnel lié à la migraine. Il est composé de 6 items, scorés chacun de 0 (jamais) à 6 (tout le temps). Le score total varie de 36 (impact nul) à 78 (impact maximal). Un score HIT-6 ≥ 60 correspond à un impact majeur.

Un total de 95,1% (939/987) des patients de l'étude a reçu au moins un traitement prophylactique antérieur de la migraine. Les principaux traitements prophylactiques antérieurs reçus au cours des 5 années précédant l'étude ont été les suivants : antiépileptiques (69,6%), bêtabloquants (61,1%), antidépresseurs tricycliques (56,8%), inhibiteurs des canaux calciques (38,4%), toxine botulinique A (35,0%), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (15,6%), acide valproïque (14,7%), érénumab (8,8%) et galcanézumab (0,5%). La proportion de patients ayant reçu une classe de traitement prophylactique de la migraine a été de 6,6% (65/987), deux classes de 18,7% (185/987), trois classes de 21,0% (207/987), et quatre classes et plus de 15,2% (150/987). Pour l'ensemble de ces traitements, la durée médiane de traitement a été ≤ 12 mois et a été la plus longue pour la toxine botulinique A (12 mois ; min-max : 0 ; 60 mois) et l'érénumab (10,5 mois ; min-max : 1 ; 60 mois). La principale raison d'arrêt des traitements prophylactiques antérieurs était le manque d'efficacité pour l'ensemble des traitements. La proportion totale de patients en échec aux traitements prophylactiques antérieurs n'était pas renseignée.

Un total de 36,0% (390/1083) des patients recevait un traitement prophylactique concomitant de la migraine au cours de l'étude. Les principaux traitements prophylactiques concomitants de la migraine reçus au cours de l'étude ont été les suivants : amitriptyline (9,6%), toxine botulinique (7,5%), topiramate (6,7%), propranolol (4,2%), candésartan (3,1%), métoprolol (2,2%), acide valproïque (1,5%), venlafaxine (1,2%), flunarizine (0,8%). A noter que 0,1% (1/1083) des patients a reçu un traitement concomitant par eptinézumab.

Le nombre moyen (ET) de jours mensuels d'utilisation de traitements de crise de la migraine était de 11,3 (6,2) jours et un total de 52,1% (564/1083) des patients recevaient un traitement concomitant de la crise.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été le pourcentage de patients présentant une réduction d'au moins 50% du nombre de JMM dans les 6 mois suivant la première administration du frémanézumab, définis comme des patients répondeurs.

Les critères de jugement secondaires évalués au cours des différentes visites étaient :

- la variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre de JMM,
- le pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 50% du nombre moyen de JMM,
- la variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion du score de productivité MIDAS,
- la variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion du score d'impact de la migraine HIT-6,
- la variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion du nombre moyen de jours de traitement de crise.

Résultats sur le critère de jugement principal (population FAS)

Le pourcentage de patients présentant une réduction d'au moins 50% du nombre de JMM dans les 6 mois suivant la première administration du frémanézumab, définis comme patients répondeurs, a été de 55,3% (599/1083).

Ce pourcentage a été respectivement de 64,7% (233/360) dans la sous-population atteinte de migraine épisodique et 50,6% (366/723) dans la sous-population atteinte de migraine chronique.

Le pourcentage de données manquantes a été de 3,7% (40/1083).

A titre indicatif, parmi les patients n'ayant jamais été exposés à un anticorps anti-CGRP (987/1083), le pourcentage de patients présentant une réduction d'au moins 50% du nombre de JMM dans les 6 mois suivant la première administration du frémanézumab a été de 57,5% (568/987).

Principaux résultats sur les critères de jugement secondaires (population FAS)

Les critères de jugement secondaires évalués au cours des différentes visites étaient :

- la variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion du nombre de JMM :
 - à 6 mois (N=988/1083 ; 91,2%) : $\Delta = -8,3$ (7,2) JMM (nombre moyen (ET) de JMM à 6 mois : 6,3 (6,3)),
 - à 12 mois (N=874/1083 ; 80,7%) : $\Delta = -8,7$ (6,8) JMM (nombre moyen (ET) de JMM à 12 mois : 5,7 (5,7)),
 - à 18 mois (N=501/1083 ; 46,2%) : $\Delta = -8,5$ (6,8) JMM (nombre moyen (ET) de JMM à 18 mois : 5,9 (5,8)),
 - à 24 mois (N=196/1083 ; 18,1%) : $\Delta = -8,6$ (5,8) JMM (nombre moyen (ET) de JMM à 24 mois : 5,0 (5,3)),
- le pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 50% du nombre moyen de JMM :
 - à 6 mois (N=656/1083) : 60,6%,
 - à 12 mois (N=592/1083) : 54,7%,
 - à 18 mois (N=334/1083) : 30,8%,
 - à 24 mois (N=142/1083) : 13,1%.
- la variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion du nombre moyen de jours de traitement de crise :
 - à 6 mois (N=988/1083 ; 91,2%) : $\Delta = -7,0$ (6,6) jours (nombre moyen (ET) à 6 mois : 4,3 (4,4)),
 - à 12 mois (N=874/1083 ; 80,7%) : $\Delta = -7,2$ (6,4) jours (score moyen (ET) à 12 mois : 4,2 (4,3)),
 - à 18 mois (N=501/1083 ; 46,2%) : $\Delta = -6,6$ (6,3) jours (score moyen (ET) à 18 mois : 4,3 (4,4)),
 - à 24 mois (N=196/1083 ; 18,1%) : $\Delta = -7,1$ (5,5) jours (score moyen (ET) à 24 mois : 3,6 (3,9)).

Les résultats sur les critères de jugement secondaires de qualité de vie (scores MIDAS et HIT-6), sont présentés dans la rubrique 3.2.4. du présent avis.

3.2.2.2 Etude observationnelle FINESSE (non publiée)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IV observationnelle, prospective, descriptive et européenne conduite uniquement en Allemagne et en Autriche (N=160 centres).

L'objectif, le schéma de l'étude, les critères d'inclusion et non inclusion et les critères de jugement évalués ont été similaires à ceux de l'étude PEARL.

Le laboratoire a fourni le rapport de la troisième analyse intermédiaire prévue au protocole à la date de *cut-off* du 31 janvier 2023.

L'analyse a porté uniquement sur un sous-groupe des patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois documentés à l'inclusion, ayant complété au moins 6 mois de traitement et avec au moins 10 jours de données documentées dans l'agenda des céphalées après la première dose de frémanezumab, correspondant à la population d'analyse FAS.

La durée totale de l'étude prévue est de 49 mois (de Q4 2019 à Q4 2024) incluant 25 mois de recrutement et 24 mois de suivi.

Population de l'étude

A la date de *cut-off* du 31 janvier 2023, 1090 patients ont été inclus dans l'étude parmi lesquels 926 patients constituaient la population d'analyse FAS (i.e. patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois documentés à l'inclusion, ayant complété au moins 6 mois de traitement et avec au moins 10 jours de données documentées dans l'agenda des céphalées après la première dose de frémanezumab). La durée de suivi médiane (min-max) des patients était de 12,0 (0 ; 31) mois.

L'âge moyen (ET) des patients de la population d'analyse FAS était de 45,6 (12,4) ans avec une majorité de femmes incluses (89,3%). Un total de 43,5% (403/926) des patients avait un diagnostic de migraine chronique et 56,5% (523/926) de migraine épisodique. La durée moyenne (ET) d'ancienneté de la migraine était de 26,0 (13,8) ans. Un total de 17,3% (160/926) des patients avaient des antécédents médicaux de maladies cardiovasculaires.

La majorité des patients a reçu un schéma d'administration mensuel par rapport au schéma trimestriel (90,9% *versus* 1,2%). Un total de 7,8% (72/926) des patients a reçu les deux schémas d'administrations.

A l'inclusion, le nombre moyen (ET) de JMM a été de 12,6 (6,0) jours et le nombre médian (min-max) de 11,0 (4 ; 28) jours. Le nombre moyen (ET) de JMM a été respectivement de 9,9 (3,9) jours pour les patients atteints de migraine épisodique et 16,2 (6,5) jours pour les patients atteints de migraine chronique. Parmi les patients atteints de migraine épisodique, un total de 62,9% (329/523) avait au moins 8 JMM. A l'inclusion, le score moyen (ET) MIDAS était de 75,2 (63,9) points et le score moyen (ET) HIT-6 de 65,9 (4,7) points.

Un total de 98,1% (908/926) des patients de l'étude a reçu un traitement prophylactique antérieur de la migraine. Les principaux traitements prophylactiques antérieurs de la migraine reçus au cours des 10 années précédant l'étude ont été les suivants : antidépresseurs (87,5%), antiépileptiques (85,7%), bêta-bloquants (84,7%), inhibiteurs des canaux calciques (52,6%), toxine botulinique A (38,3), érénumab (16,0%) et galcanézumab (1,8%). Pour l'ensemble de ces traitements, la durée médiane de traitement a été ≤ 9 mois et a été la plus longue pour la toxine botulinique A et les bêta-bloquants (6,0 mois (min-max : 0 ; 120 mois)). Le nombre médian de traitements prophylactiques antérieurs reçus n'était pas renseigné, ni la proportion de patients en échec de traitement. La principale raison d'arrêt des traitements prophylactiques antérieurs était le manque d'efficacité pour l'ensemble des traitements, à l'exception des antiépileptiques (tolérance). Le pourcentage de patients ayant arrêté les anticorps anti-CGRP pour manque d'efficacité a été de 120,9%³⁶ pour l'érénumab et de 58,8% pour le galcanézumab.

Un total de 19,6% (181/926) des patients recevait un traitement prophylactique concomitant de la migraine au cours de l'étude. Les principaux traitements prophylactiques concomitants de la migraine reçus au cours de l'étude ont été les suivants : amitriptyline (3,6%), sumatriptan (3,0%), topiramate (2,3%), rizatriptan (2,3%) et métoprolol (2,1%).

Le nombre moyen (ET) de jours mensuels d'utilisation de traitements de crise de la migraine était de 9,6 (5,1) jours, sans précision sur le pourcentage de patients sous traitement aigu à l'inclusion et tout au long de l'étude.

Critères de jugement

Les critères de jugement principal et secondaires ont été les mêmes que ceux définis pour l'étude PEARL, décrits ci-dessus.

³⁶ Les patients pouvaient renseigner plusieurs prises d'érénumab.

Résultats sur le critère de jugement principal (population FAS)

Le pourcentage de patients présentant une réduction d'au moins 50% du nombre de JMM dans les 6 mois suivant la première administration du frémanezumab a été de 47,9% (444/926).

Ce pourcentage a été respectivement de 53,0% (277/523) dans la sous-population atteinte de migraine épisodique et 41,4% (167/403) dans la sous-population atteinte de migraine chronique.

Le pourcentage de données manquantes a été de 10,8% (100/926).

A titre indicatif, parmi les patients n'ayant jamais été exposés à un anticorps anti-CGRP (769/926), le pourcentage de patients présentant une réduction d'au moins 50% du nombre de JMM dans les 6 mois suivant la première administration du frémanezumab a été de 50,7% (390/769).

Principaux résultats sur les critères de jugement secondaires (population FAS)

Les critères de jugement secondaires évalués au cours des différentes visites étaient :

- la variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion du nombre de JMM :
 - à 6 mois (N=712/926 ; 76,9%) : $\Delta = -6,8$ (6,0) JMM (nombre moyen (ET) de JMM à 6 mois : 5,3 (5,5)),
 - à 12 mois (N=484/926 ; 52,3%) : $\Delta = -7,0$ (5,5) JMM (nombre moyen (ET) de JMM à 12 mois : 5,0 (4,8)),
 - à 18 mois (N=287/926 ; 30,9%) : $\Delta = -7,9$ (5,5) JMM (nombre moyen (ET) de JMM à 18 mois : 4,2 (4,2)),
- le pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 50% du nombre moyen de JMM :
 - à 6 mois (N=456/926) : 49,2%,
 - à 12 mois (N=273/926) : 29,5%,
 - à 18 mois (N=204/926) : 22,0%,
- la variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion du nombre moyen de jours de traitement de crise :
 - à 6 mois (N=712/926 ; 76,9%) : $\Delta = -5,6$ (5,2) jours (nombre moyen (ET) à 6 mois : 3,7 (4,0)),
 - à 12 mois (N=484/926 ; 52,3%) : $\Delta = -5,5$ (4,8) jours (score moyen (ET) à 12 mois : 3,7 (3,6)),
 - à 18 mois (N=287/926 ; 30,9%) : $\Delta = -6,2$ (5,0) jours (score moyen (ET) à 18 mois : 3,3 (3,4)).

Les résultats sur les critères de jugement secondaires de qualité de vie (scores MIDAS et HIT-6), sont présentés dans la rubrique 3.2.4. du présent avis.

3.2.2.3 Étude de phase IV *versus* placebo chez des patients avec des troubles dépressifs sévères (étude UNITE, non publiée)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IV comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer l'efficacité du frémanezumab 225 mg par rapport au placebo chez des patients adultes atteints de troubles dépressifs sévères.

La durée de la phase randomisée en double-aveugle de l'étude était de 12 semaines avec période d'extension en ouvert de 12 semaines supplémentaires.

L'étude a débuté le 06/07/2020 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 15/03/2023.

L'étude comportait en 3 phases :

- une phase de pré-randomisation de 28 jours (appelée *baseline*), permettant d'évaluer la compliance³⁷ de remplissage de l'agenda des céphalées,
- une phase de traitement randomisée en double aveugle de 12 semaines,
- suivie d'une phase d'extension en ouvert de 12 semaines.

Traitements reçus

Un total de 353 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) en double-aveugle pour recevoir par voie sous-cutanée mensuellement pendant 3 mois :

- Groupe frémanezumab 225 mg (N=175 patients) : frémanezumab à la dose de 225 mg,
- Groupe placebo (N=178 patients) : 1,5 mL de placebo.

A l'issue de la phase en double-aveugle, la totalité des patients entrant dans la période d'extension en ouvert recevaient une dose trimestrielle de frémanezumab 675 mg, administrée par voie sous-cutanée.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : sexe, pays, type de migraine (chronique ou épisodique) et le score du questionnaire *Patient Health Questionnaire-9*³⁸ (PHQ-9 ; 10 à 14, 15 à 19 et ≥ 20).

Les traitements concomitants reçus par les patients étaient les suivants : traitement anti-dépresseur et traitement prophylactique de la migraine (aténolol, propranolol, métoprolol, nadolol, timolol, flunarizine, pizotifène, amitriptyline, venlafaxine, nortriptyline, duloxétine, topiramate, valproate et divalproate) à dose stable depuis au moins 8 semaines avant la visite de sélection et pendant la durée de l'étude. L'utilisation d'autres anticorps anti-CGRP et de la toxine botulinique n'était pas autorisée.

Population de l'étude

Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 18 à 70 ans inclus, avec un diagnostic de migraine établi avant 50 ans, avec des antécédents depuis au moins 12 mois avant la visite de sélection de migraine ou de céphalée compatible avec une migraine (selon les critères de l'ICHD-3) et un diagnostic de troubles dépressifs sévères selon les critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition* (DSM-V) depuis au moins 12 mois avant la visite de sélection, respecter les critères définissant la migraine pendant au moins 4 jours au cours de la période de pré-randomisation³⁹, accepter de ne pas initier un traitement prophylactique de la migraine au cours de l'étude (jusqu'à 30% des patients pouvaient prendre un traitement de la migraine antérieurement prescrit), avoir un score PHQ-9 ≥ 10 et un score *Mini Mental State Examination* (MMSE)⁴⁰ ≥ 26 lors de la visite de sélection et un taux de compliance de remplissage de l'agenda des céphalées d'environ 75%.

Un total de 540 patients a été sélectionné et parmi eux 353 ont été randomisés, correspondant à la population mITT, dont 175 patients dans le groupe frémanezumab 225 mg et 178 patients dans le groupe placebo. Un total de 11,0% (20/175) des patients du groupe frémanezumab 225 mg et 13,0% (24/178)

³⁷ La compliance était atteinte si les données étaient saisies pendant au moins 21 jours consécutifs au cours de la période de pré-randomisation de 28 jours (environ 75%).

³⁸ Le questionnaire *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) permet de dépister et d'évaluer l'intensité des troubles dépressifs. Un score allant de 10 à 14 correspond à un trouble dépressif modéré, un score de 15 à 19 à un trouble dépressif modérément sévère et un score ≥ 20 à un trouble dépressif sévère.

³⁹ Les critères définissant la migraine correspondaient à des crises de céphalées qualifiées de migraine sur la base des critères ICHD-3 suivants : critères diagnostiques C et D de l'ICHD-3 pour la migraine sans aura ou critères B et C de l'ICHD-3 pour la migraine avec aura ou migraine probable (sous-type de migraine pour lequel il ne manque qu'un seul critère de migraine) ou utilisation de triptan ou dérivé de l'ergot pour traiter une céphalée établie.

⁴⁰ Le questionnaire *Mini-Mental State Examination* (MMSE) est un questionnaire administré par le clinicien pour évaluer les troubles cognitifs du patient. Il est scoré de 0 à 30, avec des niveaux d'atteintes classifiés comme nul (score MMSE : 24 à 30), léger (score MMSE : 23 à 18) ou sévère (score MMSE : 17 à 0).

des patients du groupe placebo ont arrêté l'étude, majoritairement pour retrait du consentement (11,0% au total) ou autres raisons (3,0% au total).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. Dans la population ITT⁴¹, l'âge moyen (ET) des patients de l'étude était de 42,9 (12,3) ans et la majorité (88%) des patients était des femmes. Le délai moyen (ET) depuis le diagnostic de migraine était de 20,7 (13,8) ans. Un total de 52,4% (185/353) des patients avait une migraine chronique. Un total de 42,5% (150/353) des patients avait un score PHQ-9 de 10 à 14 points, correspondant à des troubles dépressifs modérés, 41,4% (146/353) un score PHQ-9 de 15 à 19 points, correspondant à des troubles dépressifs modérément sévères et 16,1% (57/353) un score PHQ-9 $\geq$ 20, correspondant à des troubles dépressifs sévères. Au total, 99,4% (351/353) des patients ont reçu au moins un traitement antérieur de la migraine, dont 48,0% (168/353) un traitement prophylactique. Les traitements prophylactiques antérieurs de la migraine reçus étaient le topiramate (29%) et l'amitriptyline (11%). Le nombre de JMM moyen (ET) était de 14,8 (6,3) jours. Le score total moyen (ET) HAMD-17 était de 16,2 (6,3) points dans le groupe frémanezumab 225 mg et 16,2 (6,5) points dans le groupe placebo, le sous-score moyen (ET) du domaine restrictif du questionnaire MSQoL respectivement de 36,9 (16,3) points et 38,8 (15,1) points et le sous-score du domaine préventif du questionnaire MSQoL respectivement de 51,6 (22,5) points et 56,0 (20,1) points.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du nombre de JMM entre la période de pré-randomisation et la période de 12 semaines suivant la première dose du traitement de l'étude, mesuré par les patients à l'aide de l'agenda des céphalées dans la population mITT en double-aveugle⁴².

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha testés selon une séquence fixe ont été les suivants, dans la population mITT en double-aveugle (dans l'ordre hiérarchique) :

1. Variation moyenne des symptômes de dépression entre la randomisation (J1) et la 8^{ème} semaine suivant la première dose du traitement de l'étude, mesurée à l'aide de l'échelle HAM-D 17⁴³ (*Hamilton Depression rating scale-17 item*),
2. Proportion de patients avec une réduction d'au moins 50% du nombre de JMM entre la période de pré-randomisation et la 12^{ème} semaine suivant la première dose du traitement de l'étude,
3. Variation moyenne de la qualité de vie entre la randomisation (J1) et 12^{ème} semaine suivant la première dose du traitement de l'étude, mesurée par les domaines restrictif et préventif du questionnaire MSQoL⁴⁴ (*Migraine Specific Quality of Life*),
4. Variation moyenne des paramètres de handicap par rapport à la randomisation (J1), évalués à l'aide des échelles CGI-S⁴⁵ (*Clinical Global Impression-Severity*) et HIT-6 aux 4^{ème} et 8^{ème}

⁴¹ La population ITT correspondant à l'ensemble des patients randomisés.

⁴² La population mITT en double-aveugle correspond à l'ensemble des patients randomisés dans la période en double-aveugle ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude et pour lesquels les données du critère de jugement principal sont disponibles sur une période d'au moins 10 jours post-randomisation.

⁴³ L'échelle *Hamilton Depression rating scale-17 item* (HAM-D17) est un questionnaire de 17 items utilisé pour évaluer l'intensité des symptômes dépressifs. Le score total varie de 10 à 13 points (symptômes dépressifs légers), de 14 à 17 points (symptômes dépressifs modérés) et $\geq$ 18 points (symptômes dépressifs modérés à sévères).

⁴⁴ Le questionnaire *Migraine Specific Quality of Life* (MSQoL) est un auto-questionnaire de 14 items évaluant l'impact de la migraine et de ses traitements chez les patients atteints de migraine chronique ou épisodique au cours des 4 semaines précédant le questionnaire sur les domaines fonctionnel, émotionnel et préventif. Le score total varie de 0 à 100 points ; plus le score étant élevé, meilleure est la qualité de vie.

⁴⁵ Le questionnaire *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S) est un questionnaire évaluant l'amélioration de l'état de santé d'un patient. Le score total varie de 1 (normal, aucun symptôme) à 7 (très sévère, symptômes majeurs).

semaines pour le questionnaire CGI-S et à la 12^{ème} semaine pour les questionnaires CGI-S et HIT-6.

Résultats sur le critère de jugement principal (population mITT en double-aveugle)

Au cours de la période de pré-randomisation, le nombre moyen (ET) de JMM dans le groupe frémanezumab 225 mg était de 15,1 (6,4) jours et 14,4 (6,2) jours dans le groupe placebo.

La supériorité du frémanezumab 225 mg a été démontrée par rapport au placebo sur la variation du nombre de JMM entre la période de pré-randomisation et la période de 12 semaines suivant la première dose du traitement de l'étude : différence moyenne des moindres carrés (ES) du groupe frémanezumab 225 mg *versus* groupe placebo de -5,1 (0,5) *versus* -2,9 (0,5) jours, soit une différence moyenne (ES) de -2,2 jours (IC95% [-3,16 ; -1,21] ; $p < 0,0001$) (supérieure à la taille de l'effet de 2 JMM de différence prévue dans le calcul du nombre de sujets nécessaires).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

La supériorité du frémanezumab 225 mg par rapport au placebo ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, les analyses ont été poursuivies sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés.

La supériorité du frémanezumab 225 mg a été démontrée par rapport au placebo (frémanezumab 225 mg *versus* placebo) successivement sur :

1. Variation moyenne des symptômes dépressifs entre la randomisation et la 8^{ème} semaine suivant la première dose du traitement de l'étude, mesurée à l'aide de l'échelle HAM-D17 : **différence moyenne des moindres carrés (ES) de -6,0 (0,6) *versus* -4,6 (0,5) points, soit une différence moyenne (ES) de -1,4 (0,6) point (IC95% [-2,61 ; -0,22] ; $p = 0,0205$)** (taille d'effet prévue de 2 points de différence).
2. Proportion de patients avec une réduction d'au moins 50% du nombre de JMM entre la période de pré-randomisation et la 12^{ème} semaine suivant la première dose du traitement de l'étude : **33,0% (57/175) *versus* 13,0% (24/178) ; OR=3,26 ; IC95% [1,89 ; 5,62] ; $p < 0,0001$.**
3. Variation moyenne de la qualité de vie entre la randomisation et la 12^{ème} semaine suivant la première dose du traitement de l'étude, mesurée à l'aide du questionnaire MSQoL :
 - sur le sous-score du domaine restrictif : **différence moyenne des moindres carrés (ES) de 27,2 (2,0) *versus* 15,9 (2,0) points, soit une différence moyenne (ES) de 11,2 (2,2) points (IC95% [6,91 ; 15,59] ; $p < 0,0001$),**
 - sur le sous-score domaine préventif : **différence moyenne des moindres carrés (ES) de -22,2 (2,0) *versus* 12,3 (2,0) points, soit une différence moyenne (ES) de 9,9 (2,1) points (IC95% [5,73 ; 14,08] ; $p < 0,0001$).**

Aucune différence statistiquement significative n'ayant été démontrée sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé des paramètres de handicap évalué à l'aide de l'échelle CGI-S à la 4^{ème} semaine de traitement par rapport à la randomisation, l'analyse hiérarchique des critères de jugement suivants a été interrompue.

3.2.3 Autres données d'efficacité

3.2.3.1 Méta-analyse en réseau de Lampl et al. (2023)⁴⁶

Il s'agit d'une méta-analyse en réseau ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité des traitements prophylactiques de la migraine.

La recherche bibliographique reposait sur 3 bases de données (MEDLINE, EMBASE et CENTRAL) et un registre des essais cliniques (*clinicaltrials.gov*) jusqu'au 13/08/2022. Ont été incluses les études randomisées, contrôlées, en groupes parallèles réalisées chez des adultes atteints de migraine épisodique ou chronique recevant un traitement prophylactique de la migraine (anticorps anti-CGRP, antagonistes du récepteur du peptide lié au gène de la calcitonine, antidépresseurs, antiépileptiques, anti-hypertenseurs ou inhibiteurs des canaux calciques). Compte-tenu de l'hétérogénéité clinique et statistique observées, les études portant sur la toxine botulinique n'ont pas été incluses, ainsi que les études incluant moins de 100 participants.

Les critères de jugement évalués étaient la réduction d'au moins 50% du nombre de JMM, le nombre de JMM et les événements indésirables conduisant à un arrêt du traitement.

Au total, 10 826 références ont été recensées. Parmi elles, 73 publications ont été incluses dans la méta-analyse portant sur 74 essais cliniques et totalisant 32 990 participants. Sept essais ont porté sur le frémanézumab (N=2 883 participants) et sur le galcanézumab (N=2 112), 5 sur l'eptinézumab (N= 2 629), 9 sur l'érénumab (N=2 830), 7 sur l'amitriptyline (N=802), 13 sur les bêta-bloquants (propranolol, bisoprolol et métoprolol ; N=1 361), 8 sur les inhibiteurs des canaux calciques (flunarizine, nimodipine, cinnarizine ; N=1 046), 3 sur la gabapentine ou la prégabaline (N=566) et 4 sur les gépants (N=2 055).

Certains points de cette méta-analyse restent imprécis et soulèvent les réserves suivantes :

- l'absence de présentation détaillée des résultats portant sur le frémanézumab,
- une forte proportion (environ 30%) d'essais à risque de biais élevé sur les critères de jugement avec un impact potentiel sur les résultats,
- un réseau peu connecté en dehors du placebo, avec une hypothèse de cohérence parfois mise en défaut,
- une hétérogénéité jugée considérable (avec $I^2 > 75\%$) pour les comparaisons sur l'eptinézumab, le galcanézumab, les gépants, les inhibiteurs des canaux calciques et la gabapentine par rapport au placebo ou pour la comparaison telcagépant *versus* autres gépants, et jugée substantielle (avec $I^2 > 50\%$) pour la comparaison sur le frémanézumab ($I^2 = 73\%$), sur le critère de jugement portant sur la réduction d'au moins 50% du nombre de JMM.

3.2.3.2 Méta-analyses en réseau de Haghdooost et al. (2023)⁴⁷ et Messina et al. (2023)⁴⁸

Il s'agit d'une méta-analyse en réseau ayant pour objectif de comparer l'efficacité (Haghdooost et al.) et la sécurité (Messina et al.) des traitements prophylactiques de la migraine appartenant à la classe des anticorps anti-CGRP (frémanézumab, érénumab, eptinézumab et galcanézumab) et des antagonistes

⁴⁶ Lampl C., MaassenVanDenBrinck A., Deligianni C.I., et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023 May;24(1):56.

⁴⁷ Haghdooost F., Puledra F., Garcia-Azorin D., et al. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia*. 2023;43(4):3331024231159366

⁴⁸ Messina R., Huessler E-M., Puledra F., et al. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: A systematic review and network meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023;43(3):3331024231152169.

du récepteur du peptide lié au gène de la calcitonine (atogépant et rimégépant) chez des patients adultes atteints de migraine chronique ou épisodique.

La recherche bibliographique reposait sur 3 bases de données (MEDLINE, EMBASE et Cochrane) et jusqu'au 11/02/2022, avec une mise à jour en mai 2022. Ont été incluses les études de phase III randomisées, contrôlées, comparatives *versus* placebo réalisées chez des adultes atteints de migraine épisodique ou chronique (selon les critères de l'ICHD-3), avec au moins un bras évaluant l'efficacité d'un traitement prophylactique de la migraine (atogépant, rimégépant, érénumab, eptinézumab, frémanezumab et galcanézumab). Ont été exclus les essais de phase IIIb avec des populations « difficiles à traiter » en échec à des traitements prophylactiques antérieurs de la migraine.

Les critères de jugement principaux évalués étaient la variation du nombre de JMM par rapport à l'inclusion et le taux de répondeurs⁴⁹ $\geq 50\%$.

Au total, 2 314 références ont été recensées. Parmi elles, 19 publications ont été incluses, totalisant 14 584 participants. Cinq essais ont porté sur le frémanezumab (N=3 771 participants), 4 sur le galcanézumab (N=3 364), 2 sur l'eptinézumab (N= 2 019), 5 sur l'érénumab (N=2 939), 2 sur l'atogépant (N=1 744) et 1 sur le rimégépant (N=747).

Ces méta-analyses soulèvent les réserves suivantes :

- l'hétérogénéité substantielle ou considérable mesurée par I^2 entre les études, par voie d'administration, ou sur le critère de pourcentage d'EI lié au traitement,
- les réseaux éparés avec un nombre restreint d'essais sur la migraine chronique (N=4 essais) ou stratifiés par voie d'administration ou par comparaison,
- l'exclusion des patients en échec à des traitements prophylactiques antérieurs de la migraine,
- l'hétérogénéité ignorée des populations, durées de traitement, évaluations des critères de jugement, et des voies d'administration,
- plus de 40% (3/7) des essais portant sur le frémanezumab n'ont pas respecté la posologie de l'AMM (dose de 675 mg le premier mois, suivie d'une dose de 225 mg les deuxième et troisième mois bien que la dose à 675 mg soit trimestrielle et que l'AMM ne recommande pas de dose de charge).

Pour l'ensemble des 3 méta-analyses, s'ajoutent les réserves suivantes :

- l'absence de précision sur la proportion de patients atteints de migraine chronique ou épisodique lorsque les études incluaient les deux types de migraine,
- l'absence de précision sur la proportion de patients avec une migraine sévère (≥ 8 JMM) parmi les patients atteints de migraine épisodique,
- l'absence du nombre de traitements prophylactiques antérieurs reçus par les patients, et de la proportion de patients en échec à ces traitements,
- une grande imprécision liée aux réseaux éparés, peu connectés, avec uniquement des essais *versus* placebo,
- des effets rapportés des différents traitements essentiellement *versus* placebo,
- une forte hétérogénéité entre essais des estimations d'effets sur de nombreuses comparaisons et/ou critères de jugement.

⁴⁹ Le taux de répondeurs était défini comme la variation par rapport à l'inclusion du nombre de jours de migraine ou de jours de céphalées modérées/sévères.

3.2.4 Nouvelles données de qualité de vie fournies à l'appui de la demande de réévaluation

3.2.4.1 Étude observationnelle PEARL (non publiée)

La qualité de vie a été évaluée comme critère de jugement secondaire sur :

- la variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion du score de productivité MIDAS :
 - à 6 mois (N=559/1083 ; 51,6%) : $\Delta = -61,3$ (58,9) points (score moyen (ET) à 6 mois : 27,5 (40,1)),
 - à 12 mois (N=446/1083 ; 41,2%) : $\Delta = -63,5$ (59,8) points (score moyen (ET) à 12 mois : 22,0 (31,0)).

Prenant en compte le pourcentage important de données manquantes à 18 et 24 mois (respectivement 73,2% et 81,9%) dans un contexte d'étude observationnelle non comparative, aucune conclusion robuste sur le score de qualité de vie MIDAS ne peut être tirée.

- la variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion du score d'impact de la migraine HIT-6 :
 - à 6 mois (N=582/1083 ; 53,7%) : $\Delta = -10,8$ (9,2) points (score moyen (ET) à 6 mois : 56,3 (8,8)),
 - à 12 mois (N=458/1083 ; 42,3%) : $\Delta = -11,3$ (9,5) points (score moyen (ET) à 12 mois : 55,3 (8,9)),

Prenant en compte le pourcentage important de données manquantes à 18 et 24 mois (respectivement 71,7% et 87,3%) dans un contexte d'étude observationnelle non comparative, aucune conclusion robuste sur le score de qualité de vie HIT-6 ne peut être tirée.

3.2.4.2 Etude observationnelle FINESSE (non publiée)

La qualité de vie a été évaluée comme critère de jugement secondaire sur :

- la variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion du score de productivité MIDAS :
 - à 6 mois (N=500/926 ; 54,0%) : $\Delta = -41,0$ (51,6) points (score moyen (ET) à 6 mois : 32,0 (42,3)),

Prenant en compte le pourcentage important de données manquantes à 12 et 18 mois (respectivement 68,0% et 80,5%) dans un contexte d'étude observationnelle non comparative, aucune conclusion robuste sur le score de qualité de vie MIDAS ne peut être tirée.

- la variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion du score d'impact de la migraine HIT-6 :
 - à 6 mois (N=510/926 ; 55,1%) : $\Delta = -8,8$ (8,2) points (score moyen (ET) à 6 mois : 57,2 (8,4)),

Prenant en compte le pourcentage important de données manquantes à 12 et 18 mois (respectivement 67,3% et 87,5%) dans un contexte d'étude observationnelle non comparative, aucune conclusion robuste sur le score de qualité de vie HIT-6 ne peut être tirée.

3.2.4.3 Etude de phase IV *versus* placebo chez des patients avec des troubles dépressifs sévères (étude UNITE, non publiée)

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses hiérarchisées à l'aide du questionnaire spécifique MSQoL dont les résultats sont présentés ci-dessus. Compte-tenu de l'interruption de l'analyse hiérarchique, les critères de jugement secondaires évaluant la qualité de vie à l'aide des échelles CGI-S et HIT-6 ont été considérés comme exploratoires et ne seront pas présentés dans cet avis.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission

3.3.1.1 Avis de primo-inscription du 16 septembre 2020⁵⁰

« Les principaux événements indésirables (EI) rapportés plus fréquemment dans le groupe frémanezumab par rapport au placebo ont été les réactions au site d'injection et les infections dans l'ensemble des études menées *versus* placebo. Avec une fréquence de 56% dans l'étude HALO de tolérance à 12 mois pour les réactions au site d'injection (essentiellement une induration 33%, une douleur 31% ou un érythème 26%) et une fréquence de 48% pour les infections (essentiellement une infection des voies respiratoires supérieures 13% et une nasopharyngite 11%). La fréquence des EI graves a été de moins de 2% dans les études HALO et FOCUS et de 6% dans l'étude HALO de tolérance à 12 mois chez les patients recevant le frémanezumab. La fréquence des événements indésirables ayant entraîné un arrêt du traitement a été de moins de 2% dans les études HALO et FOCUS et de 4% dans l'étude HALO de tolérance à 12 mois. En termes d'immunogénicité, au cours de l'étude FOCUS comparative *versus* placebo, 2,8% des patients (23 patients) traités par le frémanezumab ont développé des anticorps anti-médicament. Onze de ces vingt-trois patients (1,3%) ont développé des anticorps neutralisants. Dans l'étude HALO de tolérance à 12 mois de traitement, des anticorps anti-médicament ont été détectés chez 2,3% des patients (43 sur 1 888), avec 0,95% des patients ayant développé des anticorps neutralisants. Il est à noter que les atteintes cardiovasculaires graves chez les patients à risque élevé d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires (exclus des protocoles des études) font partie des risques potentiels importants mentionnés au PGR tandis que la tolérance à long terme, fait partie des informations manquantes. »

3.3.1.2 Avis de réévaluation du 14 septembre 2022⁵¹

Les données de tolérance actualisées issues du suivi de pharmacovigilance des PSUR couvrant les périodes du 14 septembre 2019 au 13 septembre 2021 ont rapporté un signal d'anaphylaxie ayant été intégré au RCP (EI de fréquence rare). Aucun autre nouveau signal n'a été identifié depuis la précédente évaluation par la Commission. Pour rappel, les risques importants identifiés au PGR sont les suivants : réactions sévères d'hypersensibilité (y compris syndrome de Stevens-Johnson), évolution cardiovasculaire défavorable chez les patients ayant présenté des antécédents d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'AIT, d'angor instable ou d'hypertension.

3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de la réévaluation

3.3.2.1 Etude observationnelle PEARL

A la date de *cut-off* du 26 juillet 2023, un total de 53,0% (604/1140) patients a eu un événement indésirable (EI), constituant la population de tolérance. Parmi eux, 29,9% (341/1044) ont rapporté un EI considéré comme lié au traitement de l'étude.

Un total de 5,1% (58/1140) patients a eu un EI grave (EIG), parmi lesquels 0,3% (3/1140) ont été considérés comme liés au traitement de l'étude (sans précision). Aucun décès n'a été observé.

⁵⁰ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité AJOVY (frémanezumab) du 16/09/2020. Disponible sur : [has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18526_AJOVY_PIC_INS_AvisDef_CT18526.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18526_AJOVY_PIC_INS_AvisDef_CT18526.pdf) (consulté en ligne le 25/11/2024).

⁵¹ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité AJOVY (frémanezumab) du 14/09/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19746_AJOVY_PIC_REEV_AvisDef_CT19746.pdf (consulté en ligne le 25/11/2024).

Les EI les plus fréquemment retrouvés ($\geq 2\%$) ont été les suivants : érythème au site d'injection (8,3%), inefficacité du traitement (5,8%), prurit au site d'injection (5,1%), constipation (5,0%), gonflement au site d'injection (4,2%), migraine (3,8%), rhinopharyngite (3,7%), fatigue (2,9%), douleur au site d'injection et insomnie (2,3%).

Les EI cardiovasculaires ont représenté 3,7% (42/1140) des EI rapportés. Les plus fréquemment observés ont été : hypertension (1,7%), tachycardie et palpitations (0,4%), syndrome de Reynaud (0,3%), hypotension orthostatique et hématome (0,2%). L'alopécie a été rapportée chez 0,8% (9/1140) des patients.

Un total de 4,8% (54/1140) patients a arrêté le traitement en raison d'EI, le plus fréquemment pour inefficacité du traitement (2,8%).

Aucune donnée sur l'immunogénicité n'a été fournie.

3.3.2.2 Etude observationnelle FINESSE (non publiée)

A la date de *cut-off* du 31 janvier 2023, un total de 48,6% (523/1076) patients a eu un EI, constituant la population de tolérance. Parmi eux, un total de 30,4% (327/1076) ont rapporté un EI considéré comme lié au traitement de l'étude.

Un total de 2,8% (30/1076) patients a eu un EIG, parmi lesquels 0,2% (2/1076) ont été considérés comme liés au traitement de l'étude (sans précision). Un (0,09%) décès a été observé (COVID-19).

Les EI les plus fréquemment retrouvés et les EI cardiovasculaires ont été similaires à ceux observés au cours de l'étude PEARL.

Un total de 17,8% (192/1076) patients a arrêté le traitement en raison d'EI, le plus fréquemment pour inefficacité du traitement (2,8%).

Aucune donnée sur l'immunogénicité n'a été fournie.

3.3.2.3 Etude de phase IV *versus* placebo chez des patients avec des troubles dépressifs sévères (étude UNITE, non publiée)

Au total, la population de tolérance de la phase en double-aveugle était constituée de 353 patients, dont 175 patients dans le groupe frémanezumab 225 mg et 178 patients dans le groupe placebo. La population de tolérance de la phase en ouvert était constituée de 330 patients, dont 164 patients dans le groupe frémanezumab 675 mg et 166 patients dans le groupe placebo.

Au cours de la période en double-aveugle, la durée médiane d'exposition au traitement a été de 84,4 jours (min-max : 14 ; 119 jours) dans le groupe frémanezumab 225 mg et de 85,1 jours (min-max : 29-187 jours) dans le groupe placebo.

Un total de 39,8% (70/176) des patients du groupe frémanezumab 225 mg et 27,1% (48/177) des patients du groupe placebo ont eu au moins un EI au cours de la période en double-aveugle. Parmi ces EI, respectivement 8,5% (15/176) et 4,5% (8/177) ont été considérés comme liés au traitement de l'étude.

Les EI les plus fréquemment observés ($\geq 3\%$) au cours de la période en double-aveugle dans le groupe frémanezumab 225 mg par rapport au groupe placebo ont été : douleur au site d'injection et rhinopharyngite (3,0% *versus* 2,0%), constipation (3,0% *versus* 1,0%), érythème au site d'injection (3,0% *versus* 0,6%) et prurit au site d'injection (3,0% *versus* 0%).

Au total, 1,7% (3/176) des patients du groupe frémanezumab 225 mg (réactions au site d'injection, COVID-19 et dépression) contre aucun des patients du groupe placebo ont interrompu leur traitement pour EI.

Au total, 1,1% (2/176) des patients ont rapporté un EIG dans le groupe frémanezumab 225 mg (COVID-19 et augmentation de la CRP) contre 0,6% (1/177) dans le groupe placebo (hernie hiatale sévère). Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude par l'investigateur.

Au cours de la période en ouvert, 17,6% (29/165) des patients du groupe frémanezumab 675 mg et 18,8% (31/165) des patients du groupe placebo ont eu au moins un EI. Parmi ces EI, respectivement 7,2% (12/165) et 3,0% (5/165) ont été considérés comme liés au traitement de l'étude.

L'EI le plus fréquemment observé ($\geq 3\%$) au cours de la période en ouvert dans le groupe frémanezumab 675 mg par rapport au groupe placebo a été : prurit au site d'injection (3,0% *versus* 0,6%).

Au total, 0,6% (1/165) des patients ont rapporté un EIG dans le groupe frémanezumab 675 mg (dépression aggravée) contre 1,8% (3/165) dans le groupe placebo (ostéoarthrite, cholécystite aigue, avortement spontané). Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude par l'investigateur.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Aucune donnée sur l'immunogénicité n'a été fournie.

3.3.2.4 Plan de Gestion de Risques

Le résumé des risques du PGR de AJOVY (frémanezumab) (version 6.0 du 23/01/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Evolution cardiovasculaire défavorable chez les patients ayant présenté des antécédents d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'AIT, d'angor instable ou d'hypertension
Informations manquantes	Tolérance à long terme Utilisation chez les femmes enceintes (y compris à risque de pré-éclampsie)

Depuis la précédente réévaluation par la Commission, le risque important potentiel « réactions sévères d'hypersensibilité (y compris syndrome de Stevens-Johnson) » a été supprimé.

Le PGR en vigueur comporte des activités additionnelles de pharmacovigilance en cours ou planifiées :

- Un registre des grossesses encadrant l'utilisation chez les femmes enceintes (étude TV48125-MH-50037), rapport final prévu pour Q4 2027. D'après le laboratoire, aucun signal de sécurité lié à la grossesse, aux résultats de la grossesse ou au suivi des nourrissons n'a été détecté dans les données cumulées du registre à ce jour, ni de malformations congénitales majeures.
- Une étude de cohorte sur les grossesses à partir de bases de données (étude TV48125-MH-50038), rapport final prévu pour Q4 2027. D'après le laboratoire, aucune nouvelle information de sécurité n'a été identifiée à ce jour.
- Une étude observationnelle sur la tolérance à long terme (incluant la tolérance cardiovasculaire) du frémanezumab chez les patients atteints de migraine en pratique de routine clinique en Europe et aux Etats-Unis (étude TV48125-MH40217). Rapport final prévu pour Q4 2027.

3.3.2.5 Données issues des PSUR

Le laboratoire a transmis les données issues des PSUR couvrant les périodes du 14 septembre 2021 au 13 septembre 2023.

A la date du 13 septembre 2023, l'exposition globale cumulée post-commercialisation à AJOVY (frémanezumab) a été estimée à 600 961 patients-années.

Depuis la précédente évaluation par la Commission, les signaux d'anaphylaxie et de réactions sévères d'hypersensibilité ont été clos.

Aucun autre nouveau signal n'a été identifié au cours de la période couverte par ces PSUR.

A noter que le PRAC a souhaité une surveillance renforcée des risques de constipation, d'alopécie et de phénomène de Raynaud dans le cadre du PSUSA du mois d'avril 2023 (No. EMEA/H/C/PSUSA/00010758/202209).

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Selon les estimations de vente GERS en ville et à l'hôpital du mois d'octobre 2024 en Cumul Mobile Annuel (CMA) pour la spécialité AJOVY (frémanezumab) 225 mg, solution injectable en seringue pré-remplie (B/1) :

- le nombre de boîtes vendues en ville a été de 8 392,
- le nombre d'unités communes de dispensation (UCD) vendues à l'hôpital a été de 13.

Les données d'utilisation de la spécialité AJOVY (frémanezumab) 225 mg, solution injectable en stylo prérempli ne sont pas disponibles, la spécialité n'étant à ce jour pas commercialisée.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude FINESSE	Étude de phase IV, efficacité en vie réelle	Mars 2025
Etude PEARL	Étude de phase IV, efficacité en vie réelle	Mars 2025
Registre	Grossesse	2030

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude SPACE-MC (NCT04464707)	Evaluation de l'efficacité de frémanezumab dans le traitement prophylactique de la migraine chronique chez des patients âgés de 6 à 17 ans	Juin 2025
SPACE-ME (NCT04458857)	Evaluation de l'efficacité de frémanezumab dans le traitement prophylactique de la migraine épisodique chez des patients âgés de 6 à 17 ans	2024 (disponibles à ce jour)
SPACE extension (NCT04530110)	Evaluation de l'efficacité de frémanezumab dans le traitement prophylactique de la migraine chez l'enfant et l'adolescent	2026

4. Discussion

A l'appui de sa demande de réévaluation AJOVY (frémanezumab), le laboratoire a fourni :

- de nouvelles données issues des analyses intermédiaires supplémentaires de deux études observationnelles européennes PEARL et FINESSE précédemment examinées par la Commission,
- ainsi qu'une étude phase IV (étude UNITE) comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer l'efficacité du frémanezumab 225 mg par rapport au placebo chez des patients adultes atteints de troubles dépressifs sévères.

Concernant l'étude PEARL, à la date de *cut-off* du 26 juillet 2023, la durée de suivi médiane des patients était de 17,0 mois (min-max : 0 ; 30 mois). Au total, 1140 patients ont été inclus dans l'étude parmi lesquels 1083 patients constituaient la population d'analyse FAS. Les principales caractéristiques démographiques étaient similaires à celles de l'analyse intermédiaire précédente. Un total de 66,8% des patients avait un diagnostic de migraine chronique et 33,2% un diagnostic de migraine épisodique. Parmi ces derniers, 69,4% avaient au moins 8 jours de migraine par mois (JMM). A l'inclusion, le nombre moyen (ET) de JMM a été de 14,6 (6,4) jours et le nombre médian de 13,0 jours (min-max : 4 ; 28 jours). Les principaux traitements prophylactiques antérieurs de la migraine reçus au cours des 5 années précédant l'étude ont été les suivants : antiépileptiques (69,6%), bêtabloquants (61,1%), antidépresseurs tricycliques (56,8%), inhibiteurs des canaux calciques (38,4%), toxine botulinique A (35,0%), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (15,6%), acide valproïque (14,7%), érénumab (8,8%) et galcanézumab (0,5%). La proportion totale de patients en échec aux traitements prophylactiques antérieurs de la migraine n'était pas renseignée.

Le pourcentage de patients présentant une réduction d'au moins 50% du nombre de JMM dans les 6 mois suivant la première administration du frémanezumab, définis comme patients répondeurs (critère de jugement principal), a été de 55,3%. A titre indicatif, parmi les patients n'ayant jamais été exposés à un anticorps anti-CGRP (91,2%), le pourcentage de patients présentant une réduction d'au moins 50% du nombre de JMM dans les 6 mois suivant la première administration du frémanezumab a été de 57,5%.

Les critères de jugement secondaires évalués au cours des différentes visites étaient :

- la variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion du nombre de JMM : à 6 mois (91,2% de patients) : $\Delta = -8,3$ (7,2) JMM, et à 12 mois (80,7%) : $\Delta = -8,7$ (6,8) JMM,
- le pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 50% du nombre moyen de JMM : à 6 mois : 60,6%, et à 12 mois : 54,7%,
- la variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion du nombre moyen de jours de traitement de crise : à 6 mois (91,2%) : $\Delta = -7,0$ (6,6) jours, et à 12 mois (80,7%) : $\Delta = -7,2$ (6,4) jours,

Au-delà de 12 mois de suivi, les données manquantes sur les critères de jugement secondaires variaient de 54 à 70% selon les critères.

Concernant l'étude FINESSE, à la date de *cut-off* du 31 janvier 2023, la durée de suivi médiane des patients était de 12,0 mois (min-max : 0 ; 31 mois). Au total, 1090 patients ont été inclus dans l'étude parmi lesquels 926 patients constituaient la population d'analyse FAS. Les principales caractéristiques démographiques étaient similaires à celles de l'analyse intermédiaire précédente. Un total de 43,5% des patients avait un diagnostic de migraine chronique et 56,5% de migraine épisodique. Parmi ces derniers, 62,9% avaient au moins 8 JMM. A l'inclusion, le nombre moyen (ET) de JMM a été de 12,6 (6,0) jours et le nombre médian de 11,0 jours (min-max : 4 ; 28 jours). Les principaux traitements prophylactiques antérieurs de la migraine reçus au cours des 10 années précédant l'étude ont été les

suivants : antidépresseurs (87,5%), antiépileptiques (85,7%), bêtabloquants (84,7%), inhibiteurs des canaux calciques (52,6%), toxine botulinique A (38,3), érénumab (16,0%) et galcanézumab (1,8%). Le nombre médian de traitements prophylactiques antérieurs reçus n'était pas renseigné, ni la proportion de patients en échec de traitement.

Le pourcentage de patients présentant une réduction d'au moins 50% du nombre de JMM dans les 6 mois suivant la première administration du frémanezumab, définis comme patients répondeurs (critère de jugement principal) a été de 47,9%. A titre indicatif, parmi les patients n'ayant jamais été exposés à un anticorps anti-CGRP (83,0%), le pourcentage de patients présentant une réduction d'au moins 50% du nombre de JMM dans les 6 mois suivant la première administration du frémanezumab a été de 50,7%.

Les critères de jugement secondaires évalués au cours des différentes visites étaient :

- la variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion du nombre de JMM à 6 mois (76,9%) : $\Delta = -6,8$ (6,0) JMM,
- le pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 50% du nombre moyen de JMM à 6 mois : 49,2%,
- la variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion du nombre moyen de jours de traitement de crise à 6 mois (76,9%) : $\Delta = -5,6$ (5,2) jours.

Au-delà de 6 mois de suivi, les données manquantes sur les critères de jugement secondaires varient de 48 à 71% selon les critères.

Concernant l'étude UNITE, 353 patients ont été randomisés dont 175 patients dans le groupe frémanezumab 225 mg et 178 patients dans le groupe placebo, correspondant à la population d'analyse. Un total de 52,4% des patients avait une migraine chronique. Les traitements prophylactiques antérieurs de la migraine reçus étaient le topiramate (29%) et l'amitriptyline (11%). Au total, 57,5% avait un score PHQ-9 ≥ 15 , correspondant à des troubles dépressifs modérément sévères à sévères et le score moyen (ET) HADM-17 était de 16,2 (6,3) points.

La supériorité du frémanezumab 225 mg a été démontrée par rapport au placebo sur la variation du nombre de JMM entre la période de pré-randomisation et la 12^{ème} semaine suivant la première dose du traitement de l'étude (critère de jugement principal) : $\Delta : -2,2$ jours (IC95% [-3,16 ; -1,21] ; $p < 0,0001$) (taille de l'effet de 2 JMM de différence prévue dans le calcul du nombre de sujet nécessaires).

La supériorité du frémanezumab 225 mg par rapport au placebo ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, les analyses ont été poursuivies sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés.

La supériorité du frémanezumab 225 mg a été démontrée par rapport au placebo successivement sur :

- la variation moyenne des symptômes dépressifs entre la randomisation et la 8^{ème} semaine suivant la première dose du traitement de l'étude, mesurée à l'aide de l'échelle HAM-D17 : $\Delta : -1,4$ (0,6) point (IC95% [-2,61 ; -0,22] ; $p = 0,0205$) (taille d'effet prévue de 2 points de différence),
- la proportion de patients avec une réduction d'au moins 50% du nombre de JMM entre la période de pré-randomisation et la 12^{ème} semaine suivant la première dose du traitement de l'étude : 33,0% *versus* 13,0% ; OR=3,26 ; IC95% [1,89 ; 5,62] ; $p < 0,0001$,
- la variation moyenne de la qualité de vie entre la randomisation et la 12^{ème} semaine suivant la première dose du traitement de l'étude, mesurée à l'aide du questionnaire MSQoL :
 - sur le sous-score du domaine restrictif : $\Delta : 11,2$ (2,2) points (IC95% [6,91 ; 15,59] ; $p < 0,0001$),
 - sur le sous-score domaine préventif : $\Delta : 9,9$ (2,1) points (IC95% [5,73 ; 14,08] ; $p < 0,0001$),

Aucune différence statistiquement significative n'ayant été démontrée sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé des paramètres de handicap évalué à l'aide de l'échelle CGI-S à la 4^{ème}

semaine de traitement par rapport à la randomisation, l'analyse hiérarchique des critères de jugement suivants a été interrompue.

Concernant la qualité de vie, celle-ci a été évaluée en tant que critères de jugement secondaires au cours des 2 études observationnelles sur :

- le score de productivité MIDAS à 6 mois (51,6% ; Δ = -61,3 (58,9) points) et à 12 mois (41,2% ; Δ = -63,5 (59,8) points) pour l'étude PEARL, et pour l'étude FINESSE à 6 mois (54,0% ; Δ = -41,0 (51,6) points,
- le score d'impact de la migraine HIT-6 à 6 mois (53,7% ; Δ = -10,8 (9,2) points) et à 12 mois (42,3% ; Δ = -11,3 (9,5) points) pour l'étude PEARL, et pour l'étude FINESSE à 6 mois (55,1% ; Δ = -8,8 (8,2) points),

avec un pourcentage important de données manquantes au-delà de 12 mois pour l'étude PEARL, variant de 72% à 88% selon les critères, et au-delà de 6 mois pour l'étude FINESSE, variant de 68% à 88% selon les critères.

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude UNITE dans des analyses hiérarchisées à l'aide du questionnaire spécifique MSQoL dont les résultats sont présentés ci-dessus.

Concernant la tolérance, les données observées dans les études observationnelles PEARL et FINESSE et l'étude de phase IV comparative *versus* placebo sont similaires aux données précédemment examinées par la Commission.

Le risque important identifié au PGR est le suivant : évolution cardiovasculaire défavorable chez les patients ayant présenté des antécédents d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'AIT, d'angor instable ou d'hypertension. A noter que le risque important potentiel « réactions sévères d'hypersensibilité (y compris syndrome de Stevens-Johnson) » a été supprimé depuis la précédente évaluation par la Commission. Les activités additionnelles de pharmacovigilance sont poursuivies (grossesse et tolérance à long terme).

Aucun nouveau signal n'a été identifié depuis la précédente évaluation par la Commission. Cependant, une surveillance renforcée des risques de constipation, d'alopécie et de phénomène de Raynaud est actuellement réalisée par le PRAC.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- pour les études observationnelles PEARL et FINESSE :
 - l'absence de groupe contrôle,
 - parmi les patients avec une migraine épisodique, 30,7% de ceux de l'étude PEARL et 27,9% de l'étude FINESSE avaient moins de 8 JMM),
 - le nombre médian de traitements prophylactiques antérieurs de la migraine reçus pour l'étude FINESSE n'était pas renseigné, ainsi que la proportion de patients en échec à au moins 2 traitements prophylactiques antérieurs pour les deux études,
 - le pourcentage non négligeable de données manquantes sur les critères de jugement secondaires d'efficacité à 18 mois de suivi pour l'étude PEARL (entre 54 et 70% selon les critères) et à 12 mois de suivi pour l'étude FINESSE (entre 48% et 71% pouvant également induire un biais dans la quantification de l'effet réel du traitement, ainsi que sur les critères de jugement secondaire de qualité de vie à 6 mois pour les 2 études (environ 50,0%) ; par ailleurs aucune méthode d'imputation des données manquantes sur les critères de jugement principal et secondaires, ainsi qu'aucune analyse de sensibilité n'ont été planifiées au protocole des études,

- la restriction d'analyse à la population de patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois à l'inclusion et non à la population totale incluse, ne permettant pas d'identifier les potentiels cas d'usage hors AMM,
 - les limites en termes de transposabilité à la population française de l'étude FINESSE, cette étude ayant été réalisée uniquement en Autriche et en Allemagne dans un contexte de variabilité de prise en charge thérapeutique ; à noter qu'un pourcentage non négligeable de patients des études PEARL et FINESSE (respectivement 9,3% et 17,2%) avaient préalablement reçu des traitements anti-CGRP injectables dont l'érénumab pour la grande majorité des cas (respectivement 8,8% et 10,7%) alors que ceux-ci ne sont actuellement pas inscrits sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et que l'érénumab n'est par ailleurs pas disponible en ville,
 - plus de 48,0% des patients de l'étude FINESSE utilisaient le stylo prérempli au cours de l'étude, bien que cette forme galénique soit non commercialisée à ce jour en France (non déterminée dans l'étude PEARL),
- pour l'étude UNITE :
- l'absence de comparaison *versus* comparateur actif, bien que ceux-ci soient disponibles,
 - les limites en termes de transposabilité à la population totale éligible au traitement, l'étude ayant été réalisée chez des patients migraineux avec des troubles dépressifs sévères ; par ailleurs, le score HAMD-17 moyen était de 16,2 points, correspondant à des symptômes dépressifs modérés et 42,5% des patients inclus ne rapportaient pas de troubles sévères (score PHQ-9 < 15 ; troubles dépressifs modérés),
 - environ 10% de la population d'analyse (population mITT) rapportait un taux de compliance de remplissage de l'agenda des céphalées < 75% ; par ailleurs, la population analysée était une population sélectionnée (ne correspondant pas à la population ITT) pouvant induire un biais dans l'interprétation de l'effet du traitement,
 - le nombre médian de traitements prophylactiques antérieurs reçus et la proportion de patients en échec à au moins 2 traitements prophylactiques antérieurs n'étaient pas renseignés,
 - l'absence de précision sur le pourcentage de patients présentant une migraine sévère (≥ 8 jours de migraine par mois (JMM) parmi les patients atteints de migraine épisodique,
 - l'absence de données d'efficacité robustes pour le frémanezumab à la dose de 675 mg.

Depuis la dernière réévaluation par la Commission, aucune nouvelle donnée comparative robuste par rapport aux autres traitements de recours de la migraine sévère n'est disponible, bien que souhaitée.

Compte-tenu des nouvelles données d'efficacité et de leurs limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de AJOVY (frémanezumab) sur la morbidité et la qualité de vie dans les situations de migraine sévère (≥ 8 jours de migraine par mois) après échec à au moins deux traitements prophylactiques.

L'impact sur l'organisation des soins n'est à ce jour par démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement

Au regard :

- des données initiales d'efficacité du frémanezumab *versus* placebo, issues de l'étude FOCUS précédemment évaluée, chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques et pour majorité avec au moins 8 jours de migraine par mois, et du besoin médical chez ces patients, ayant notamment conduit à la recommandation de remboursement dans cette situation,
- des nouvelles données d'efficacité issues des analyses intermédiaires d'études observationnelles et de leurs limites, notamment en termes de transposabilité (notamment restriction d'analyse, informations incomplètes sur les traitements prophylactiques antérieurs reçus, absence de centres français),
- de l'incertitude persistante sur la tolérance cardiovasculaire à long terme malgré les nouvelles données de tolérance issues du suivi de pharmacovigilance,

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

Les nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier la place dans la stratégie thérapeutique de AJOVY (frémanezumab) précédemment établie par la Commission dans son avis d'inscription du 16 septembre 2020 et de réévaluation du 14 septembre 2022.

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

La Commission souligne que la supériorité des anticorps anti-CGRP (dont frémanezumab) en termes d'efficacité vis-à-vis des autres traitements prophylactiques de recours n'a pas été démontrée à ce jour, faute de comparaison robuste.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont :

- dans la migraine épisodique :
 - les anticorps anti-CGRP injectables : érénumab (AIMOVIG), galcanézumab (EMGALITY), et eptinézumab (VYEPTI),
 - les antagonistes du récepteur du CGRP oraux : atogépant (AQUIPTA). Un autre anti-CGRP oral, la spécialité VYDURA (rimégépant), dispose 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 en revanche 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 (laboratoire PFIZER). Cette spécialité est retenue comme comparateur cliniquement pertinent, sous réserve d'une évaluation par la Commission.

- dans la migraine chronique :
 - les anticorps anti-CGRP injectables : érénumab (AIMOVIG), galcanézumab (EMGALITY), et eptinézumab (VYEPTI),
 - les antagonistes du récepteur du CGRP oraux : atogépant (AQUIPTA),
 - la toxine botulinique A (BOTOX).

D'autres molécules ne sont pratiquement plus utilisées après échec des traitements de première intention dans la prophylaxie de la migraine, certaines avec AMM (oxétorone, pizotifène, flunarizine), d'autres hors AMM (cf. paragraphe 2.2.). A noter que de nouvelles recommandations françaises sont en cours de rédaction.

5.3 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 AJOVY (frémanezumab) est un médicament à visée préventive des crises de migraine.
- ➔ Compte-tenu :

- des données initiales d'efficacité obtenues *versus* placebo dans la migraine épisodique et dans la migraine chronique alors que des études *versus* comparateurs actifs étaient réalisables, avec une quantité d'effet modérée *versus* placebo à court terme, en particulier chez les patients en échec à 2 traitements prophylactiques présentant majoritairement plus de 8 jours de migraine par mois,
- des nouvelles données d'efficacité issues des analyses intermédiaires d'études observationnelles sans groupe contrôle et d'une étude comparative *versus* placebo dans un sous-groupe de patients (avec troubles dépressifs sévères) et de leurs limites notamment en termes de transposabilité,
- des données de tolérance issues des analyses intermédiaires d'études observationnelles et du suivi de pharmacovigilance, et du recul sur l'utilisation du frémanezumab,

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

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

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

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert dans les situations de migraine sévère (≥ 8 jours de migraine par mois) après échec à au moins deux traitements prophylactiques avec la nécessité de disposer d'alternatives en traitement de fond plus efficaces et présentant moins d'effets indésirables,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié avec :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré *versus* comparateur actif sur la morbidité dans les situations de migraine sévère après échec à au moins deux traitements prophylactiques,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré *versus* comparateur actif sur la qualité de vie, compte-tenu des données issues d'analyses intermédiaires d'études observationnelles et des données comparatives uniquement *versus* placebo dans un sous-groupe de patients (avec troubles dépressifs sévères),
- de l'absence d'impact supplémentaire *versus* comparateur actif sur le parcours de soin et de vie des patients,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AJOVY (frémanezumab) reste important chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65%

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données initiales d'efficacité ayant démontré la supériorité du frémanezumab par rapport au placebo avec une quantité d'effet modérée sur la variation du nombre de jours de migraine par mois dans la migraine épisodique et chronique, dont une étude (FOCUS) spécifiquement chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques et pour majorité avec au moins 8 jours de migraine par mois,
- des nouvelles données d'efficacité issues des analyses intermédiaires d'études observationnelles sans groupe contrôle et de leurs limites, notamment en termes de transposabilité

- (notamment restriction d'analyse, informations incomplètes sur les traitements prophylactiques antérieurs reçus, absence de centres français),
- de l'absence de nouvelles données d'efficacité comparatives robustes *versus* comparateur actif en situation d'échec à au moins 2 traitements prophylactiques ; bien que cette comparaison soit possible,
 - de l'absence de données de qualité de vie comparatives *versus* comparateur actif pour la population totale éligible au traitement,
 - et malgré le besoin médical dans cette population,

la Commission considère que AJOVY (frémanezumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de traitement prophylactique de la migraine sévère chez les patients adultes avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).

5.5 Population cible

La population cible de AJOVY (frémanezumab) n'est pas susceptible d'être modifiée depuis la précédente évaluation par la Commission.

Pour rappel, la population cible de AJOVY (frémanezumab) serait au maximum de 16 800 patients⁵².

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

AJOVY (frémanezumab) est disponible sous forme de solution injectable en seringue préremplie (commercialisée en France) ou en stylo prérempli (non commercialisée en France) contenant 225 mg de frémanezumab, en boîte de 1. Les deux conditionnements s'administrent par voie sous-cutanée. Deux options posologiques sont disponibles : 225 mg une fois par mois (administration mensuelle) ou 675 mg tous les trois mois (administration trimestrielle).

Selon les informations fournies par le laboratoire, un dossier d'inscription de complément de gamme pour un conditionnement supplémentaire en boîte de 3, adapté à l'administration trimestrielle de AJOVY (frémanezumab), pourrait être déposé ultérieurement. Conformément à son avis d'inscription de 2020 et de réévaluation de 2022, la Commission souligne une nouvelle fois la nécessité de mise à disposition de ce nouveau conditionnement en boîte de 3 adapté à l'administration trimestrielle de AJOVY (frémanezumab).

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission s'interroge sur les conditions restreintes de prescription de AJOVY (frémanezumab) aux spécialistes en neurologie expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la migraine uniquement et sollicite un élargissement des conditions de prescription également aux spécialistes exerçant

⁵² Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité AJOVY (frémanezumab) du 14/09/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19746_AJOVY_PIC_REEV_AvisDef_CT19746.pdf (consulté en ligne le 25/11/2024).

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.

AJOVY 225 mg, 9 avril 2025

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr