

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

frémanezumab

AJOVY 225 mg,**solution injectable en seringue préremplie / solution injectable en stylo prérempli**

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 14 septembre 2022

- **Migraine**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

L'essentiel

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).

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

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

Le choix du traitement prophylactique repose sur les effets indésirables, les contre-indications, les interactions et les éventuelles pathologies associées du patient. Les molécules ayant l'AMM en traitement prophylactique de la migraine et étant utilisées en première intention sont les bêta-

bloquants (métoprolol et propranolol) et le topiramate. L'amitriptyline (spécialités LAROXYL en comprimé pelliculé et en solution buvable) dispose également d'une indication dans le traitement de fond de la migraine chez l'adulte. Cette indication n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission à ce jour. Les récentes recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées positionnent l'amitriptyline comme traitement de première ligne de la migraine épisodique en cas de traitement inapproprié avec les bêta-bloquants.

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

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

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

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

Au regard :

- des données d'efficacité du frémanézumab *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 (taux de données manquantes, absence d'information sur les traitements concomitants reçus...),
- de l'incertitude sur la tolérance cardiaque apparue chez des patients issus des différentes études alors que les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère étaient exclus par les protocoles, incertitude qui persiste malgré les nouvelles données de tolérance issues du suivi de pharmacovigilance,

la Commission considère que AJOVY (frémanézumab) 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.

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

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

Motif de l'examen	Réévaluation de l'ASMR et des Comparateurs cliniquement pertinents à la demande du laboratoire.
Indication concernée	<p>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. »</p> <p>La demande de réévaluation concerne un périmètre restreint par rapport à l'AMM : Patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).</p>
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).
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données initiales 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 et de leurs limites notamment en termes de transposabilité (taux de données manquantes, absence d'information sur les traitements concomitants reçus...), - de l'absence de données robustes de qualité de vie, - et malgré le besoin médical dans cette population, <p>la Commission considère que AJOVY (frémanezumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).</p>
ISP	AJOVY (frémanezumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Place dans la stratégie thérapeutique de AJOVY (frémanezumab) dans le périmètre d'indication faisant l'objet de la présente réévaluation :</p> <p>Au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données 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 (taux de données manquantes, absence d'information sur les traitements concomitants reçus...), - de l'incertitude sur la tolérance cardiaque apparue chez des patients issus des différentes études alors que les patients atteints de maladie

cardiovasculaire sévère étaient exclus par les protocoles, incertitude qui persiste malgré les nouvelles données de tolérance 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.

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

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

Population cible

La population cible de AJOVY (frémanezumab) n'a pas été modifiée depuis la dernière évaluation et serait au maximum de l'ordre de 16 800 patients.

Sommaire

1. Contexte	7
2. Indication	8
3. Posologie	8
4. Besoin médical	9
5. Comparateurs cliniquement pertinents	12
5.1 Médicaments	12
5.2 Comparateurs non médicamenteux	15
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	16
7. Rappel des précédentes évaluations	16
8. Analyse des données disponibles	18
8.1 Efficacité	19
8.2 Qualité de vie	31
8.3 Tolérance	31
8.4 Données d'utilisation	33
8.5 Résumé & discussion	33
8.6 Programme d'études	36
9. Place dans la stratégie thérapeutique	37
10. Conclusions de la Commission	39
10.1 Service Médical Rendu	39
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	40
10.3 Population cible	40
11. Autres Recommandations de la Commission	41
12. Informations administratives et réglementaires	42
13. Annexe – tableau de modifications du RCP d'AJOVY (frémanezumab)	43

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 – septembre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de réévaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) des spécialités AJOVY 225 mg, solution injectable en stylo prérempli et en seringue préremplie (frémanezumab), à la demande du laboratoire dans une indication restreinte de l'AMM.

Pour rappel, les spécialités AJOVY (frémanezumab) disposent depuis le 28 mars 2019 d'une indication AMM en prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

Dans son avis d'inscription du 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 a 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 *versus* 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).

La présente demande de réévaluation concerne uniquement l'indication correspondant au périmètre de remboursement défini par la Commission dans son avis d'inscription du 16 septembre 2020¹, à savoir chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).

En parallèle, le laboratoire sollicite également une réévaluation des comparateurs cliniquement pertinents de AJOVY (frémanezumab) établis lors de la primo-inscription de 2020.

¹ Avis de la Commission du 16 septembre 2020. AJOVY. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202357/fr/ajovy-fremanezumab [accédé le 01/03/2022]

2. Indication

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

La demande de réévaluation concerne un périmètre restreint par rapport à l'AMM : « Patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).

3. Posologie

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

Posologie

Le traitement est destiné aux patients qui présentent au moins 4 jours de migraine par mois au moment de l'instauration du traitement par le frémanezumab.

Deux options posologiques sont disponibles :

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

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

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

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

Oubli d'une dose

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

Populations particulières

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale ou hépatique

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

Population pédiatrique

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

4. Besoin médical

De par sa symptomatologie clinique, la migraine est une maladie douloureuse et invalidante qui peut se traduire par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie notamment pour les patients souffrant de migraine sévère, ainsi que le soulèvent notamment les associations de patients. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe par ailleurs la migraine au 6ème rang mondial des causes d'années de vie perdues pour incapacité (YLD - years lost due to disability)² en 2016.

La prévalence de la migraine est estimée à environ 12 % des adultes de la population française³ avec une prédominance féminine de trois femmes pour un homme (entre 15 et 18 % des femmes affectées contre seulement 6 % d'hommes)^{3,4}. 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 ans³.

Le diagnostic de la migraine est établi selon la classification de l'International Headache Society (IHS)⁵ actualisée en 2018 permettant de distinguer les sous-types de migraine suivants : migraine sans aura (environ 80 % des crises⁶) et migraine avec aura (20 % des crises⁶), correspondant aux deux principaux sous-types existants et les autres sous-types plus rares.

Le diagnostic de migraine repose sur la triade symptomatique suivante⁴ :

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

La migraine sans aura est caractérisée par au moins 5 crises de céphalées durant entre 4 et 72 heures et avec au moins deux des caractéristiques suivantes⁵ :

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

et associées à au moins une des manifestations cliniques suivantes :

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

³ <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine> [consulté le 12/10/2021]

⁴ Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G et al. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. J Headache Pain. 2014 ; 15:2. doi: 10.1186/1129-2377-15-2

⁵ Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition Cephalagia 2018 38 : 1–211

⁶ Société Française d'Etudes des migraines et céphalées (SFEMC) : <https://www.sfemc.fr/maux-de-tete/la-migraine/4-cest-quoi-la-migraine.html> [consulté le 16/07/2020]

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 heure⁵.

La migraine chronique se définit par la survenue d'une céphalée durant plus de 15 jours par mois depuis plus de 3 mois avec au moins 8 jours de migraines^{5,7}. En France, une étude en population générale adulte a estimé la prévalence de la migraine chronique à 1,7%⁷. Il est à noter que la migraine est une maladie sous-diagnostiquée avec 30 à 45 % des patients n'ayant jamais consulté pour leurs migraines et ayant recours à l'automédication^{8,9}.

La prise en charge de la migraine repose sur le traitement des crises par des molécules non spécifiques (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou spécifiques de la migraine (triptans principalement). Selon la symptomatologie des crises (fréquence et sévérité) et leur impact sur la vie quotidienne, un traitement de fond peut être instauré. Les molécules ayant l'AMM en traitement prophylactique de la migraine et étant utilisées en première intention sont les bêta-bloquants (métoprolol et propranolol) et le topiramate^{9,10}. L'amitriptyline (spécialité LAROXYL) dispose également d'une indication dans le traitement de fond de la migraine chez l'adulte. Cette indication n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission à ce jour. Les récentes recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées¹⁰ positionnent l'amitriptyline comme traitement de première ligne de la migraine épisodique en cas de traitement inapproprié avec les bêta-bloquants.

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

- les traitements oraux disposant d'une AMM en traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxetorone, flunarizine) mais étant utilisés en traitement de recours uniquement, en raison de leur profil de tolérance notamment⁹,
- les anticorps anti-CGRP (érenumab [AIMOVIG], galcanézumab [EMGALITY] et frémanézumab [AJOVY]) constituant des alternatives chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire^{11,12,13,1}. Il est à noter qu'à ce jour, ces trois spécialités sont uniquement inscrites sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (Journal Officiel du 2 octobre 2019 pour AIMOVIG (érenumab), du 20 janvier 2021 pour EMGALITY (galcanézumab) et du 7 avril 2021 pour AJOVY (frémanézumab)) ; Aucune spécialité n'est en revanche inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux,

⁷ Lanteri-Minet M, Demarquay G, Alchaar H. et al. Management of chronic daily headache in migraine patients: medication overuse headache and chronic migraine. French guidelines (French Headache Society, French Private Neurologists Association, French Pain Society). Rev Neurol. 2014 ; 170 : 162-76

⁸ <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/migraine/symptomes-facteurs-declenchants-evolution> [consulté le 16/11/2018]

⁹ ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques – Recommandations. Octobre 2002

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

¹¹ Avis de la Commission du 27 février 2019. AIMOVIG. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908652/fr/aimovigereenumab [accédé le 12/10/2021]

¹² Avis de la Commission du 30 mars 2022. AIMOVIG. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3330875/en/aimovig-erenumab-migraine [accédé le 09/06/2022]

¹³ Avis de la Commission du 24 juin 2020. EMGALITY. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191463/fr/emgalitygalcane-zumab [accédé le 12/10/2021]

- la spécialité BOTOX (toxine botulinique A) disposant d'une extension d'indication récente spécifiquement dans la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours de migraine par mois) ayant été récemment évaluée par la Commission (avis CT du 17 novembre 2021¹⁴). Cette spécialité constitue une option médicamenteuse en traitement prophylactique de la migraine chronique chez des patients adultes n'ayant pas répondu ou étant intolérants aux autres traitements prophylactiques oraux de la migraine et est inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (Journal Officiel du 4 janvier 2022).

D'autres molécules sont également utilisées hors AMM dans le traitement de fond de la migraine^{4,10} avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (élevé à modéré) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium), bêta-bloquants (aténolol, nebivolol, timolol), candesartan.

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 considéré comme partiellement couvert.

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

5. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de AJOVY (frémanezumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation soit en prophylaxie de la migraine sévère chez l'adulte ayant au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).

5.1 Médicaments

Les CCP de AJOVY (frémanezumab) dans cette indication sont par conséquent :

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

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

NOM (frémanezumab) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non/ en cours
Traitements de recours oraux						
SANMIGRAN (pizotifène) Centre Spécialités Pharmaceutiques	Non	Traitement de fond de la migraine	17/05/2017 (RI)	Modéré	Sans objet	Oui
NOCERTONE** (oxetorone fumarate) Sanofi-Aventis France	Non	Traitement de fond de la migraine	21/09/2016 (Rééval. Et RI)	Modéré	Sans objet	Oui** (avis défavorable à la radiation)

SIBELIUM (flunarizine) Janssen-Cilag	Non	Traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées.	22/02/2017 (RI)	Faible	Sans objet	Oui
LAROXYL (amitriptyline) comprimé pelliculé et solution buvable Teofarma	Non	Traitement de fond de la migraine chez l'adulte	Non évalué par la CT	Non évalué par la CT	Non évalué par la CT	Non évalué par la CT
VYDURA (rimégéant) Pfizer	Oui	VYDURA est indiqué dans :• [...] ; • la prophylaxie de la migraine épisodique chez les adultes qui présentent au moins quatre crises de migraine par mois.	Non évalué par la CT	Non évalué par la CT	Non évalué par la CT	Non évalué par la CT

Traitements de recours injectables

AIMOVIG (erenumab) Novartis Pharma	Oui	AIMOVIG est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.	30/03/2022 (Reeval.)	- 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), - Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale chez les autres patients du périmètre de l'indication de l'AMM	[...] ASMR V chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien)	Oui (Collectivités uniquement)
EMGALITY (galcanézumab) Lilly	Oui	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,	[...] 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,	Oui (Collectivités uniquement)

				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.	thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave).	
BOTOX (toxine botulique de type A) Allergan France	Non	Traitement prophylactique de la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois, dont au moins 8 jours de migraine par mois) chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine.	17/11/2021 (Extension d'indication)	Modéré	[...] ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle en traitement prophylactique de la migraine chronique chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine.	Oui (Collectivités uniquement)
VYEPTI (eptinezumab) Lundbeck SAS	Oui	VYEPTI est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez les adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois.	Non évalué par la CT	Non évalué par la CT	Non évalué par la CT	Non évalué par la CT

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

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

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

Deux autres anti-CGRP disposent également d'une AMM récente dans la même situation clinique que AJOVY (frémanezumab) :

- un anticorps antagoniste du CGRP administrable par voie IV, VYEPTI (eptinezumab), dispose d'une AMM depuis le 24 janvier 2022 en traitement prophylactique de la migraine chez les adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois mais il n'a pas encore été évalué par la CT à la date du présent avis. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.
- un antagoniste du récepteur du CGRP administrable par voie orale, VYDURA (rimégépant), dispose entre autre d'une AMM depuis le 25 avril 2022 dans la prophylaxie de la migraine épisodique chez les adultes qui présentent au moins quatre crises de migraine par mois mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement (dans cette indication) par le laboratoire. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée

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

5.2 Comparateurs non médicamenteux

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

Conclusion

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

- les traitements de recours oraux et injectables (anti CGRP et toxine botulinique de type A) cités dans le tableau,
- les spécialités disposant d'une AMM dans l'indication concernée mais n'ayant pas été évaluées par la CT à ce jour, sous réserve de l'évaluation faite par la CT : les anti-CGRP VYEPTI (eptinezumab) et VYDURA (rimégépant) et la spécialité LAROXYL (amitriptyline) cités également dans le tableau,
- les molécules recommandées en usage hors-AMM.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

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

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, AJOVY (frémanezumab) est pris en charge dans 22 pays Européens dont les pays suivants :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Restreinte : chez des patients ayant une migraine chronique ou épisodique et en échec à ≥ 3 traitements prophylactiques
Allemagne	Oui	Restreinte : en dernière ligne chez des patients ayant une migraine chronique ou épisodique (au moins 4 échecs et avant l'acide valproïque qui a été rétrogradé au dernier recours)
Pays-Bas	Oui	Restreinte : chez des patients ayant une migraine chronique et en échec à ≥ 2 traitements prophylactiques (topiramate ou valproate, + toxine botulinique)
Belgique	Oui	Restreinte : chez des patients ayant une migraine épisodique de haute fréquence (≥8 jours de migraine par mois) et chez des patients ayant une migraine chronique et en échec à ≥ 3 traitements prophylactiques
Espagne		
Italie	Oui	Restreinte : chez des patients ayant une migraine épisodique de haute fréquence (≥8 jours de migraine par mois) et chez des patients ayant une migraine chronique avec un score MIDAS ≥ 11 et en échec à ≥ 3 traitements prophylactiques

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis (motif de la demande)	16/09/2020 (Inscription)
Indication	AJOVY (frémanezumab) est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.
SMR (libellé)	<ul style="list-style-type: none"> – MODERE uniquement chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique). – INSUFFISANT pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

ASMR (libellé)

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du frémanezumab par rapport au placebo :
 - dans la migraine épisodique avec une quantité d'effet modérée sur le critère de jugement principal de variation du nombre de jours de migraine par mois (-1,3 à -1,5 jours chez des patients ayant 9 jours de migraine par mois à l'inclusion),
 - dans la migraine chronique avec une quantité d'effet modérée sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de variation du nombre de jours de migraine par mois (-1,7 à -1,8 jours chez des patients ayant 16 jours de migraine par mois à l'inclusion),
 - dans la migraine épisodique et chronique, chez les patients en échec à 2 à 4 classes de traitements prophylactiques avec une quantité d'effet modérée sur le critère de jugement principal de variation du nombre de jours de migraine par mois (-3,1 à -3,5 jours chez des patients ayant 14 jours de migraine par mois à l'inclusion),
- des données de tolérance disponibles à court terme (suivi maximal de 1 an) avec des incertitudes sur la tolérance à long terme notamment en termes de risques cardiovasculaires et d'immunogénicité,
- des données de qualité de vie uniquement exploratoires chez les patients en échec de 2 à 4 classes de traitement prophylactiques dans cette maladie ayant un impact fort sur celle-ci,
- la Commission considère qu'AJOVY (frémanezumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).

Place dans la stratégie thérapeutique

Au regard :

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

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

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

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

La Commission souligne que, conformément au RCP, le bénéfice du traitement doit être évalué dans les 3 mois qui suivent l'instauration du traitement avec une décision de poursuite de traitement prise au cas par cas et une évaluation régulière de la réponse clinique recommandée par la suite. De plus, la Commission rappelle que les données d'efficacité et de tolérance d'AJOVY (frémanezumab) sont limitées à un an. Aucune recommandation d'utilisation au-delà de ce délai ne peut être émise. Selon avis d'expert, la poursuite du traitement au-delà d'un an doit faire l'objet d'une réévaluation neurologique.

Dans les autres situations cliniques (incluant les patients avec moins de 8 jours de migraine par mois, naïfs de traitement ou en échec à une seule alternative ainsi que les patients avec atteinte cardiovasculaire sévère), faute de donnée comparative versus les autres traitements de fond, AJOVY (frémanezumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Études demandées

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

8. Analyse des données disponibles

L'examen initial 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 :

- 2 études de méthodologie similaire (HALO EM dans la migraine épisodique et HALO CM dans la migraine chronique) **chez des patients naïfs de traitement ou avec 1 échec de traitement prophylactique antérieur** ;
- 1 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 2020¹ sont rappelés ci-après.

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

- une analyse post-hoc chez les patients répondeurs de la phase en double-aveugle de l'étude FOCUS ayant inclus des patients en échec à 2 à 4 classes de traitements prophylactiques antérieurement évaluée par la CT en 2020 ; compte-tenu de son caractère post-hoc et par conséquent de la nature exploratoire de ses résultats, cette analyse ne sera pas détaillée

- les données issues de la phase d'extension en ouvert de 12 semaines de l'étude FOCUS ayant fait l'objet d'une publication¹⁵ ; ces données ont déjà été préalablement analysées par la Commission lors de la primo-inscription de AJOVY (frémanezumab) en 2020 et ne seront par conséquent pas détaillées ; à noter qu'une analyse post-hoc chez les patients répondeurs de cette phase d'extension en ouvert a également été fournie mais ne sera pas détaillée compte-tenu de sa nature exploratoire ;
- 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 tel que le frémanezumab, erenumab et le galcanezumab) chez les patients atteints de migraine chronique, migraine épisodique, ou des deux combinés, en échec à 2-4 traitements antérieurs ou en échec à ≥ 3 traitements antérieurs
- les données issues de 4 comparaisons indirectes récentes de la littérature^{16,17,18,19} ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de différents traitements prophylactiques de la migraine (topiramate, toxine botulinique A et/ou antiCGRP dont le frémanezumab selon la méta-analyse) ; ces méta-analyses n'ayant pas spécifiquement porté sur la population d'intérêt faisant l'objet de la présente demande de réévaluation (à savoir dans la migraine sévère (≥ 8 jours de migraine par mois) en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques), les résultats de celles-ci ne seront pas décrits,
- et l'actualisation des données de tolérance.

8.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques d'efficacité précédemment examinées par la Commission (avis du 16 septembre 2020)

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

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

Dans ces deux études, les patients ayant présenté un échec thérapeutique à au moins deux classes thérapeutiques prophylactiques contre la migraine étaient exclus, ainsi que ceux avec des antécédents de maladie cardiovasculaire ou d'ischémie vasculaire ou périphérique, ou d'événement

¹⁵ Ashina M., Cohen M J, Galic M et al. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. *J Headache Pain.* 2021 ; 22:68.

¹⁶ Chen Y-Y, Ye X-Q, Tang T-C et al. Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies Versus Botulinum Neurotoxin a in the Preventive Treatment of Chronic Migraine: An Adjusted Indirect Treatment Comparison Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021 ; 12:671845

¹⁷ Frank F, Ulmer H, Sidoroff V. et al. CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2021 ; 41 : 1222-39.

¹⁸ Wang X, Chen Y, Song J et al. Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Against Calcitonin Gene-Related Peptide or Its Receptor for Migraine: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2021 ; 12 : 649143

¹⁹ Overeem L H, Raffaelli B, Mecklenburg J et al. Indirect Comparison of Topiramate and Monoclonal Antibodies Against CGRP or Its Receptor for the Prophylaxis of Episodic Migraine: A Systematic Review with Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2021 ; 35 : 805-20.

thromboembolique tel qu'un accident cérébrovasculaire, une thrombose veineuse profonde, ou une embolie pulmonaire.

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

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

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

- **-1,5 (0,28) jours ; 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) en administration trimestrielle.
- Le pourcentage moyen de patients présentant une réduction $\geq 50\%$ du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines avec une différence versus placebo de : 47,7% vs. 27,9% ; (p < 0,0001) et 44,4% vs 27,9% ; (p < 0,0001).
- La variation du nombre de jours mensuels où le patient a eu recours à des traitements de crise entre l'inclusion et la période de 12 semaines avec une différence versus placebo de : -1,4 (0,24) [-1,84 ; -0,89] (p < 0,0001) et -1,3 jours (0,24) [-1,76 ; -0,82] (p < 0,0001).
- La variation moyenne du score MIDAS²⁰ 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 :

²⁰ Le questionnaire MIDAS (Migraine Disability Assessment) est une échelle d'évaluation (auto-évaluation ou hétéro-évaluation) composée de 5 questions sur la perte de productivité induite par la migraine 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. La somme des scores des 5 questions correspond au score global MIDAS.

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

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

- Variation du nombre moyen de jours mensuels de migraine (JMM) entre l'inclusion et la période de 12 semaines versus placebo de : -1,8 (0,39) jours [-2,61 ; -1,09] (p<0,0001) en administration mensuelle et -1,7 (0,39) jours [-2,48 ; -0,97] <0,0001 en administration trimestrielle.
- Pourcentage moyen de patients présentant une réduction \geq 50% du nombre de JMM entre l'inclusion et la période de 12 semaines versus placebo de : 40,8% vs. 18,1% ; (p < 0,0001) et 37,6% vs 8,1% ; (p < 0,0001).
- Variation du nombre de jours mensuels où le patient a eu recours à des traitements de crise entre l'inclusion et la période de 12 semaines versus placebo de : -2,3 (0,33) [-2,97 ; -1,67] (p < 0,0001) et -1,8 jours (0,33) [-2,43 ; -1,12] (p < 0,0001).
- Variation moyenne du score HIT-6²¹ 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.

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

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

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

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

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

8.1.2.1 Etudes observationnelles

➔ Etude PEARL – analyse intermédiaire (non publiée)

Pour rappel, l'étude PEARL est une étude prospective, européenne, observationnelle, descriptive, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité du frémanezumab chez les patients adultes atteints de migraine chronique ou épisodique dans la pratique clinique de routine.

La durée totale de l'étude prévue est de 45 mois (Q3 2020 à Q1 2024 - dont 21 mois de recrutement et 24 mois de suivi).

Le laboratoire a fourni le protocole de cette étude²² ainsi que le rapport de la première analyse intermédiaire prévue au protocole correspondant aux données à 6 mois pour les 300 premiers patients inclus.

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- Age \geq 18 ans
- Diagnostic de migraine chronique ou épisodique
- Patient ayant un traitement par frémanezumab, conformément au RCP (administration mensuelle 225 mg ou trimestrielle 675 mg) avec une première dose dans les 3 mois (+ 7 jours) précédant l'inclusion
- Patient ayant tenu un agenda des céphalées pendant au moins 21 jours au cours des 28 jours précédant le début du traitement par frémanezumab.
- Concernant les patients dont le traitement par frémanezumab a été instauré plus de 28 jours avant l'inclusion, l'agenda des céphalées doit avoir été tenu pendant au moins 21 jours par mois depuis l'instauration du traitement par frémanezumab.

Les principaux critères de non-inclusion ont été :

- Patient non traité conformément au RCP
- seuls 30% des patients inclus pouvant avoir reçu antérieurement un traitement par anticorps anti CGRP.
- Patient participant à une étude clinique interventionnelle dans la ME ou MC.

Le critère de jugement principal évalué a été 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.

Parmi les critères de jugement secondaires, ont été évalués lors des différentes visites :

- 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 de JMM moyens ;
- la variation moyenne par rapport à l'inclusion du score de productivité MIDAS (Migraine Disability Assessment) ;
- la variation moyenne par rapport à l'inclusion du score d'impact de la migraine HIT-6 (headache impact test) ;
- la variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre moyen de jours de traitement de crise
- la tolérance

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 1100 patients dans cette étude (sans considérations statistiques), avec un minimum attendu de 50 patients dans chaque cohorte (nationale / régionale).

Aucune méthode d'imputation des données manquantes relatives au taux de répondeurs (critère de jugement principal) ou jours de migraine par mois (critère de jugement secondaire) n'a été planifiée au protocole. De même, aucune analyse de sensibilité n'était prévue au protocole.

²² Ashina M, Amin F M, Kopturk P et al. PEARL study protocol: a real-world study of fremanezumab effectiveness in patients with chronic or episodic migraine. Pain Manag. 2021 ; 11 : 647-54

Résultats d'efficacité :

Sont présentés les résultats d'efficacité issus du rapport de la première analyse intermédiaire prévue au protocole à la date d'analyse du 1^{er} octobre 2021.

L'analyse principale a porté uniquement sur un sous-groupe des patients inclus dans l'étude correspondant aux 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 (= population d'analyse FAS). Les patients avec données manquantes confirmées ont été exclus de l'analyse.

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).

Concernant les caractéristiques des patients de la population d'analyse FAS, l'âge moyen était de 45 (\pm 12,0) ans avec une majorité de femmes incluses (89 %). La majorité des patients avaient un diagnostic de migraine chronique (77 % ; n=300/389) et 23 % (n=89/389) avaient un diagnostic de migraine épisodique. La durée d'ancienneté de la migraine était de 25,5 (\pm 13,5) ans.

La majorité des patients de la population FAS ont reçu uniquement un schéma d'administrations mensuelles de frémanezumab (91 % versus 6 % pour des injections trimestrielles uniquement).

Le nombre moyen de jours de migraine par mois 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%), bétabloquants (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 \leq 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 traitement 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 (cf. Tableau 1. Principales causes d'arrêt des traitements prophylactiques antérieurs - étude PEARL (population d'analyse FAS ; n=389)).

Tableau 1. Principales causes d'arrêt des traitements prophylactiques antérieurs - étude PEARL (population d'analyse FAS ; n=389)

Traitement prophylactique antérieur	Causes de l'arrêt (population d'analyse FAS, n=389)			
	N (%)	Intolérance n (%)	Manque d'efficacité n (%)	Autre cause n (%)
Antiépileptiques	236 (60,7)	100 (25,7)	124 (31,9)	12 (3,1)
Bétabloquants	229 (58,9)	84 (21,6)	132 (33,9)	13 (3,3)
Antidépresseurs tricycliques	172 (44,2)	62 (15,9)	98 (25,2)	12 (3,1)
Toxine botulinique A	149 (38,3)	8 (2,1)	127 (32,6)	14 (3,6)
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	101 (26,0)	36 (9,3)	58 (14,9)	7 (1,8)
Inhibiteurs des canaux calciques	87 (22,4)	17 (4,4)	69 (17,7)	1 (0,3)
Acide valproïque	39 (10,0)	15 (3,9)	23 (5,9)	1 (0,3)
Anticorps anti-CGRP				
Erenumab	41 (10,5)	16 (4,1)	19 (4,9)	6 (1,5)
Galcanezumab	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)

A noter que les données sur les traitements prophylactiques concomitants reçus au cours de l'étude n'ont pas été renseignées dans le rapport intermédiaire.

Le nombre moyen de jours mensuels d'utilisation de traitements de crise de la migraine était de 10,9 (+/-5,7) jours) sans précision sur le pourcentage de patients sous traitement aigu à l'inclusion et tout au long de l'étude.

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 % (n=99/389) dans la population FAS. A titre indicatif, ce pourcentage a été respectivement de 19,1 % dans la sous-population atteinte de migraine épisodique (n=17/89) et 27,3 % dans la sous-population atteinte de migraine chronique (n=82/300) (cf. Tableau 2. Résultats sur le critère de jugement principal -étude PEARL – population FAS, n=389). A noter un pourcentage non négligeable de données manquantes (53,5 % dans la population FAS).

Tableau 2. Résultats sur le critère de jugement principal -étude PEARL – population FAS, n=389

	Tous patients		Migraine Episodique		Migraine Chronique	
	N	%	N	%	N	%
Total patients (population FAS)	389	(100,0)	89	(100,0)	300	(100,0)
Données manquantes	208	(53,5)	64	(71,9)	144	(48,0)
Réduction du nombre JMM ≥ 50% sur 6 mois	99	(25,4)	17	(19,1)	82	(27,3)
Réduction du nombre JMM < 50% sur 6 mois	72	(18,5)	4	(4,4)	68	(22,7)
Arrêt prématuré	10	(2,6)	4	(4,4)	6	(2,0)

Principaux résultats sur les critères de jugement secondaires d'efficacité

- Variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre de JMM dans la population FAS (n=389) : le nombre moyen de JMM a été de 15,1 (\pm 6,4) jours à l'inclusion (n=389) *versus* 6,6 (\pm 6,9) jours à 6 mois (n=168) soit une réduction de -8,0 (\pm 7,2) jours
- Variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre de jours mensuels d'utilisation de traitements de crise de la migraine dans la population FAS (n=389) : le nombre moyen de jours mensuels a été de 10,9 (\pm 5,7) jours à l'inclusion *versus* 3,8 (\pm 4,4) jours à 6 mois soit une réduction de -6,5 (\pm 6,2) jours

Les résultats sur les critères de jugement secondaires de qualité de vie (scores MIDAS et HIT-6), sont présentés dans la rubrique « 8.2. Qualité de vie » du présent avis.

→ Etude FINESSE – analyse intermédiaire (non publiée)

L'étude FINESSE est une seconde étude prospective, européenne, observationnelle, descriptive, dont le protocole est similaire à celui de l'étude PEARL précitée mais conduite uniquement en Allemagne et en Autriche (n=160 centres).

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

Le laboratoire a fourni le rapport d'analyse intermédiaire de cette étude prévue au protocole correspondant aux patients inclus entre le 12 novembre 2019 et le 14 mai 2021. Le protocole prévoyait une analyse intermédiaire lorsque au moins 100 à 500 patients maximum auraient complété les 6 premiers mois de traitement.

L'analyse principale a porté uniquement sur un sous-groupe des patients inclus dans l'étude correspondant aux patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois documentés à l'inclusion et ayant complété au moins 6 mois de traitement (= population d'analyse). Les patients avec données manquantes confirmées ont été exclus de l'analyse.

Aucune méthode d'imputation des données manquantes relatives au taux de répondants (critère de jugement principal) ou jours de migraine par mois (critère de jugement secondaire) n'a été planifiée au protocole. De même, aucune analyse de sensibilité n'était prévue au protocole.

Résultats d'efficacité :

A la date d'analyse intermédiaire du 14 mai 2021, un total de 574 patients ont 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).

Concernant les caractéristiques des patients, l'âge moyen était de 46 (\pm 12,2) ans avec 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 pas précisée.

Le nombre moyen de jours de migraine par mois 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 ≤ 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 l'ensemble des traitements hormis pour les antiépileptiques (39 % respectivement pour cause d'intolérance et de manque d'efficacité) et le galcanézumab (0,5 % respectivement pour les deux causes) (cf. Tableau 3. Principales causes d'arrêt des traitements prophylactiques antérieurs - étude FINESSE (population FAS ; n=574)). 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.

Tableau 3. Principales causes d'arrêt des traitements prophylactiques antérieurs - étude FINESSE (population FAS ; n=574)

Traitement prophylactique antérieur	Causes de l'arrêt (population d'analyse, n=574)			
	N (%)	Intolérance n (%)	Manque d'efficacité n (%)	Autre cause n (%)
Bêtabloquants	478 (83,3)	151 (26,3)	303 (52,8)	24 (4,2)
Inhibiteurs des canaux calciques	296 (51,6)	108 (18,8)	164 (28,6)	24 (4,2)
Antiépileptiques	481 (83,8)	224 (39,0)	224 (39,0)	33 (5,7)
Antidépresseurs	491 (85,5)	199 (34,7)	262 (45,6)	30 (5,2)
Toxine botulinique A	236 (41,1)	33 (5,7)	187 (32,6)	16 (2,8)
Anticorps anti-CGRP				
Galcanézumab	9 (1,6)	3 (0,5)	3 (0,5)	3 (0,5)
Erenumab 70	66 (11,5)	7 (1,2)	58 (10,1)	7 (1,2)
Erenumab 140	74 (12,9)	3 (0,5)	64 (11,1)	8 (1,4)
Erenumab toute dose confondue	98 (17,1)	10 (1,7)	122 (21,3)	15 (2,6)

A noter que les données sur les traitements prophylactiques concomitants reçus au cours de l'étude n'ont pas été renseignées dans le rapport intermédiaire.

Le nombre moyen de jours mensuels d'utilisation de traitements de crise de la migraine était de 9,6 jours (+/-5,2 jours) sans précision sur le pourcentage de patients sous traitement aigu à l'inclusion et tout au long de l'étude.

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 % (n=150/574) dans la population d'analyse. A titre indicatif, ce pourcentage a été respectivement de 27,5 % (n=92/335) dans la sous-population atteinte de migraine épisodique et 24,3 % (n=58/239)

dans la sous-population atteinte de migraine chronique (cf. Tableau 4. Résultats sur le critère de jugement principal -étude FINESSE – population FAS, n=574). A noter un pourcentage non négligeable de données manquantes (46,3 % dans la population d'analyse).

Tableau 4. Résultats sur le critère de jugement principal -étude FINESSE – population FAS, n=574

	Tous patients		Migraine Episodique		Migraine Chronique	
	N	%	N	%	N	%
Total patients	574	(100,0)	335	(100,0)	239	(100,0)
Données manquantes	266	(46,3)	162	(48,4)	104	(43,5)
Réduction du nombre JMM \geq 50% sur 6 mois	150	(26,1)	92	(27,5)	58	(24,3)
Réduction du nombre JMM $<$ 50% sur 6 mois	107	(18,6)	58	(17,3)	49	(20,5)
Arrêt prématuré	51	(8,9)	23	(6,9)	28	(11,7)

Principaux résultats sur les critères de jugement secondaires d'efficacité

- Variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre de JMM dans la population d'analyse (n=574) : le nombre moyen de JMM a été de 12,7 (\pm 5,9) jours à l'inclusion (n=574) versus 6,2 (\pm 6,0) jours à 6 mois soit une réduction de -6,7(\pm 5,6) jours (n=257)
- Variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre de jours mensuels d'utilisation de traitements de crise de la migraine dans la population d'analyse (n=574) : le nombre moyen de jours mensuels a été de 9,6 (\pm 5,2) jours à l'inclusion versus 4,4 (\pm 4,4) jours à 6 mois soit une réduction de -5,6 (\pm 5,3) jours

Les résultats sur les critères de jugement secondaires de qualité de vie (scores MIDAS et HIT-6), sont présentés dans la rubrique « 8.2. Qualité de vie » du présent avis.

Discussions

La portée des résultats des études observationnelles PEARL et FINESSE est limitée par les points suivants :

- l'absence de précision sur le pourcentage de patients présentant une migraine sévère (\geq 8 jours de migraine par mois (JMM) parmi les patients atteints de migraine épisodique, correspondant à l'indication faisant l'objet de la présente évaluation, et dans un contexte où le nombre médian de JMM était de 14,0 (min-max : 4 ; 28) jours à l'inclusion pour l'étude PEARL et de 11,0 (min-max : 4 ; 28) jours pour l'étude FINESSE,
- l'absence de données sur le pourcentage de patients sous traitements aigus de la crise et les traitements prophylactiques concomitants reçus tout au long des études, pouvant induire un biais dans la quantification de l'effet réel du traitement,
- le nombre médian de traitement prophylactiques antérieurs reçus au cours de l'étude PEARL ainsi que la proportion de patients en échec à au moins 2 traitements antérieurs n'était pas renseigné,
- le pourcentage non négligeable de données manquantes à 6 mois de suivi (53 % dans l'étude PEARL et 46 % dans l'étude FINESSE) pouvant également induire un biais dans la quantification de l'effet réel du traitement ; par ailleurs aucune méthode d'imputation des données manquantes relatives au taux de répondants (critère de jugement principal) ou jours de migraine par mois (critère de jugement secondaire) ainsi qu'analyses de sensibilité n'ont été planifiées au protocole de l'étude,

- 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 ; il est par ailleurs à noter qu'un pourcentage non négligeable de patients des études PEARL et FINESSE (10,5 % et 17,9 % respectivement) avaient préalablement reçu des antiCGRP dont l'erenumab pour la grande majorité des cas (10,5 % et 17,1 % respectivement) alors que ceux-ci ne sont actuellement pas inscrits sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et que l'erenumab n'est par ailleurs pas disponible en ville,

8.1.2.2 Comparaisons indirectes fournies par le laboratoire (non publiée)

Le laboratoire a fourni une méta-analyse en réseau bayésienne (non publiée) dont l'objectif a été de comparer l'efficacité, la tolérance et la qualité de vie des anticorps anti-CGRP (fremanezumab, erenumab et galcanezumab) et de la toxine botulinique A chez des patients atteints de migraine chronique, épisodique ou chronique/épisodique combinée en échec de 2-4 traitements antérieurs ou ≥ 3 traitements antérieurs.

Au préalable, une revue systématique de la littérature a été réalisée couvrant les publications jusqu'en mars 2020. Une analyse supplémentaire ciblée a été réalisée à l'aide de différentes sources (clinicaltrial.gov, PubMed, actes de conférence, rapports d'études cliniques (CSR) et documents d'HTA) afin d'identifier les essais contrôlés randomisés et les publications d'intérêts, couvrant la période de mars 2020 à septembre 2020.

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

- Etudes cliniques contrôlées randomisés de phase II ou III,
- Etudes cliniques évaluant un des traitements suivants : la toxine botulinique A, le frémanezumab, l'erenumab et le galcanezumab,
- Etudes cliniques incluant des patients atteints de migraine chronique (MC), migraine épisodique (ME), ou des deux combinés (ME + MC), en échec à 2-4 traitements antérieurs ou en échec à ≥ 3 traitements antérieurs,
- Etudes cliniques disposant des données d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie à évaluer (cf. infra)

Parmi les critères de jugement, ont été évalués :

- Critères de jugement de l'efficacité :
 - Variation du nombre de jours de migraine par mois (JMM) par rapport à l'inclusion,
 - Variation du nombre de jours de céphalées par mois (JCM) par rapport à l'inclusion,
 - Taux de répondeurs à 50 % (JMM) et à 75 % (JMM)
- Critères de jugement de qualité de vie :
 - Variation absolue par rapport aux valeurs initiales du test d'évaluation de la perte de productivité liée à la migraine (MIDAS).
 - Variation absolue par rapport aux valeurs initiales du questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la migraine (MSQ) et des différents domaines (domaine restrictif, domaine préventif et domaine émotionnel)

- Questionnaire sur la productivité du travail et la réduction des activités (WPAI)
- Variation du score d'impact des céphalées (HIT-6)
- Réduction ≥ 5 points du HIT-6
- Critères de jugement de tolérance : arrêts de traitement (toutes causes confondues et liés à un événement indésirable)

La méthode bayésienne a été utilisée pour cette méta-analyse en réseau. Les comparaisons ont été réalisées versus placebo et par paire du frémanezumab *versus* autres anticorps anti-CGRP.

Au total, 12 études cliniques ont été incluses dans la méta-analyse parmi lesquelles 8 concernant les 3 anticorps anti-CGRP (frémanezumab, galcanézumab, erenumab) ayant préalablement été évaluées par la CT lors de leurs primo-inscriptions respectives.

Il est à noter que les effectifs des patients inclus dans les études ainsi que leurs caractéristiques n'ont pas été renseignés. De même, le taux de données manquantes n'a pas été renseigné.

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

- l'absence de précision sur la recherche exhaustive des essais non publiés et la restriction des critères d'inclusion aux études cliniques randomisées de phase II et III ne pouvant exclure un biais de publication ;
- la population d'analyse n'ayant pas spécifiquement porté sur la migraine haute fréquence (≥ 8 jours de migraine par mois), correspondant à l'indication faisant l'objet de la présente demande de réévaluation
- l'absence de distinction de deux dosages pour le frémanezumab mensuel (dosages 225/225/225 ou 675/225/225 mg) dans un contexte où le second dosage correspondait à un dosage non validé par l'AMM d'AJOVY (frémanezumab) pour 2 études sous frémanezumab (étude HALO-CM (n=375 patients traités hors AMM) et FOCUS (n=173 patients traités hors AMM)),
- aucune évaluation du risque de biais des études incluses n'a été réalisée,
- l'hétérogénéité des caractéristiques des patients en termes de définition de la notion d'échecs aux traitements prophylactiques antérieurs selon les études,
- la durée de suivi limitée des études (≤ 12 semaines)
- l'utilisation de proxy pour les études ayant évalué la toxine botulinique A en raison d'un critère de jugement d'efficacité différent (répondeurs 50 % en termes de jours de céphalées par mois (et non JMM) et durée d'analyse à l'issue de 21-24 semaines (et non 9-12 semaines),
- le faible nombre d'essais inclus selon les dosages pour les comparaisons par paires (n=1 étude pour chaque dosage)

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

8.2 Qualité de vie

8.2.1 Rappel des données de qualité de vie issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission (avis du 16 septembre 2020)

La qualité de vie a été évaluée en tant que critères de jugement secondaires hiérarchisés dans les études HALO-EM (variation du score MIDAS - évaluation du handicap lié à la migraine) et HALO CM (variation du score HIT-6 - évaluation de l'impact fonctionnel lié à la migraine). Les résultats sont, par conséquent, présentés au préalable dans la rubrique « 8.1.1. Rappel des données cliniques d'efficacité précédemment examinées par la Commission (avis du 16 septembre 2020) » du présent avis.

8.2.2 Nouvelles données de qualité de vie déposées par le laboratoire : études observationnelles PEARL et FINESSE

La qualité de vie a été évaluée comme critère de jugement secondaire sur les variations des scores MIDAS (évaluation du handicap lié à la migraine) et HIT-6 (évaluation de l'impact fonctionnel lié à la migraine) au cours des études observationnelles PEARL et FINESSE.

Prenant en compte le pourcentage important de données manquantes à 6 mois (78 % pour le score MIDAS et 75 % pour le score HIT-6 au cours de l'étude PEARL et 83 % pour le score MIDAS et 82 % pour le score HIT-6 au cours de l'étude FINESSE) dans un contexte d'études observationnelles non comparatives en ouvert, aucune conclusion robuste sur la qualité de vie ne peut être tirée des résultats. Ceux-ci ne seront par conséquent pas détaillés.

8.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission (avis du 16 septembre 2020)

« 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. »

8.3.1.2 Nouvelles données issues des études cliniques : études observationnelles PEARL et FINESSE

→ Étude PEARL

Aucun rapport intermédiaire, ni publication décrivant les données de tolérance issues de l'analyse intermédiaire de l'étude PEARL n'ont été transmises par le laboratoire ; seules les données de tolérance agrégées ont été transmises. Par conséquent, celles-ci ne seront pas détaillées dans le présent avis.

→ Étude FINESSE

Selon les informations transmises par le laboratoire aucune donnée de tolérance n'était disponible dans l'analyse intermédiaire de l'étude FINESSE.

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

Le résumé des risques du PGR de AJOVY (frémanezumab) (version 2.0 du 5 septembre 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous et est similaire à celui évalué lors de la primo-inscription en 2020.

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Réactions sévères d'hypersensibilité (y compris syndrome de Stevens-Johnson) – 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)

Pour rappel, les études correspondant aux activités additionnelles de pharmacovigilance du PGR prévues ou en cours sont :

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

	Date d'échéance du rapport d'étude initial : 12 mois après la fin de la collecte de données.
Utilisation chez la femme enceinte (y compris celles à risque de pré-éclampsie)	Évaluation des résultats de la grossesse chez les patientes traitées par frémanezumab : Registre des grossesses Date d'échéance du rapport final de l'étude : 12 mois après la fin de la collecte des données

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a transmis les données issues des PSUR couvrant les périodes du 14 septembre 2019 au 13 septembre 2021.

A la date du 13 septembre 2021, l'exposition globale cumulée post-commercialisation à AJOVY frémanezumab) a été estimée à 277 206 patients-années.

Depuis la précédente évaluation par la Commission, le signal d'anaphylaxie a été identifié suite à la demande de la FDA. Ce signal est en cours d'évaluation. Sur recommandation du PRAC, l'évènement indésirable « réaction anaphylactique » a été inclus dans les sections 4.4 et 4.8 du RCP de AJOVY (frémanezumab). Aucun autre nouveau signal n'a été identifié au cours de la période couverte par ce PSUR.

8.3.4 Données issues du RCP

Depuis la précédente évaluation par la Commission, les rubriques suivantes du RCP ont été modifiées (rectificatif en date du 13 décembre 2021 - cf. annexes) :

- Rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout des réactions d'hypersensibilité grave
- Rubrique « 4.8. Effets indésirables » : ajout des réactions d'hypersensibilité (peu fréquent) et des réactions anaphylactiques (fréquence rare)
- Rubrique « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques » : ajout des données relatives aux frémanezumab dans la migraine difficile à traiter

8.4 Données d'utilisation

Selon les données du GERS, le nombre de boîtes de AJOVY (frémanezumab) délivrées a été :

- à l'hôpital : aucune unité de juillet 2021 (date de commercialisation) à février 2022
- en ville : 1840 unités de juillet 2021 (date de commercialisation) à mai 2022

8.5 Résumé & discussion

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

- les données d'efficacité issues des analyses intermédiaires de deux études observationnelles européennes PEARL et FINESSE ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité du frémanezumab chez les patients adultes atteints de migraine chronique ou épisodique dans la pratique clinique de routine
- les données de tolérance actualisées

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Etude PEARL : A la date d'analyse intermédiaire du 1er 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 (fremanezumab) 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 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 \leq 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 traitement 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 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 respectivement 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 ont 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 de même ordre que 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 ≤ 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 (+/-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 frémanézumab 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).

→ Tolérance

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.

→ Discussion

La portée des résultats des études observationnelles PEARL et FINESSE est limitée par les points suivants :

- 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, correspondant à l'indication faisant l'objet de la présente évaluation, et dans un contexte où le nombre médian de JMM était de 14,0 (min-max : 4 ; 28) jours à l'inclusion pour l'étude PEARL et de 11,0 (min-max : 4 ; 28) jours pour l'étude FINESSE,
- l'absence de données sur le pourcentage de patients sous traitements aigus de la crise et les traitements prophylactiques concomitants reçus tout au long des études, pouvant induire un biais dans la quantification de l'effet réel du traitement,
- le nombre médian de traitements prophylactiques antérieurs reçus au cours de l'étude PEARL ainsi que la proportion de patients en échec à au moins 2 traitements antérieurs n'était pas renseigné,
- le pourcentage non négligeable de données manquantes à 6 mois de suivi (53 % dans l'étude PEARL et 46 % dans l'étude FINESSE) pouvant également induire un biais dans la quantification de l'effet réel du traitement ; par ailleurs aucune méthode d'imputation des données

manquantes relatives au taux de réponders (critère de jugement principal) ou jours de migraine par mois (critère de jugement secondaire) ainsi qu'analyses de sensibilité n'ont été planifiées au protocole de l'étude,

- 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 ; il est par ailleurs à noter qu'un pourcentage non négligeable de patients des études PEARL et FINESSE (10,5 % et 17,9 % respectivement) avaient préalablement reçu des antiCGRP dont l'erenumab pour la grande majorité des cas (10,5 % et 17,1 % respectivement) alors que ceux-ci ne sont actuellement pas inscrits sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et que l'erenumab n'est par ailleurs pas disponible en ville.

Aucune nouvelle donnée comparative robuste par rapport aux autres traitements de recours de la migraine sévère n'est disponible.

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

En conséquence, AJOVY (frémanezumab) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois après échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).

8.6 Programme d'études

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

→ Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Migraine chez l'adulte		
NCT04041284	Etude de phase IV, randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo évaluant l'efficacité et la tolérance du frémanezumab dans le traitement prophylactique de la migraine chez des patients ayant un trouble dépressif majeur.	Q4 2022

→ Etudes en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Migraine		
FINESSE	Étude de phase IV, efficacité en vie réelle	2024
PEARL	Étude de phase IV, efficacité en vie réelle	2024

PASS CVS	PASS évaluant la sécurité de frémanezumab, incluant la sécurité cardiovasculaire	2026
Registre	Grossesse	2030

8.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Fibromyalgie		
NCT03965091	Phase II, en cours Injection SC mensuelle de 225 mg de frémanezumab ou 675 mg de frémanezumab vs placebo, pendant 16 semaines	Q3 2022
Migraine chez l'enfant et l'adolescent		
NCT04464707	Evaluation de l'efficacité de frémanezumab dans le traitement prophylactique de la migraine chronique chez des patients âgés de 6 à 17 ans	2024
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
NCT04530110	Evaluation de l'efficacité de frémanezumab dans le traitement prophylactique de la migraine chez l'enfant et l'adolescent	2025

9. Place dans la stratégie thérapeutique

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

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

La prévention de la survenue des crises va tenir compte en premier lieu de l'identification et de l'éviction des facteurs déclenchants de la crise. Par la suite, la mise en place d'un traitement de fond sera fonction notamment de la fréquence et de l'intensité des crises, du handicap causé en termes de qualité de vie mais également afin de pallier un risque éventuel d'abus médicamenteux de traitements de crise. Le choix du traitement prophylactique repose sur les effets indésirables, les contre-indications, les interactions et les éventuelles pathologies associées du patient. Les molécules ayant l'AMM en traitement prophylactique de la migraine et étant utilisées en première intention sont les bêta-bloquants (métoprolol et propranolol) et le topiramate^{9,10}. L'amitriptyline (spécialités LAROXYL en comprimé pelliculé et en solution buvable) dispose également d'une indication dans le traitement de fond de la migraine chez l'adulte. Cette indication n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission à ce jour. Les récentes recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées¹⁰ positionnent l'amitriptyline comme traitement de première ligne de la migraine épisodique en cas de traitement inapproprié avec les bêta-bloquants.

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

- les traitements oraux disposant d'une AMM en traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxetorone, flunarizine) mais étant utilisés en traitement de recours uniquement en raison de leur profil de tolérance notamment⁹,
- les anticorps anti-CGRP (érenumab [AIMOVIG], galcanézumab [EMGALITY] et frémanezumab [AJOVY] constituant des alternatives chez les patients atteints de migraine sévère

avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire^{1,11,12,13},

- la spécialité BOTOX (toxine botulinique A) disposant d'une extension d'indication récente spécifiquement **dans la migraine chronique** (présence de céphalées au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours de migraine par mois) ayant été récemment évaluée par la Commission (avis CT du 17 novembre 2021¹⁴) ; cette spécialité constitue une option médicamenteuse en traitement prophylactique de la migraine chronique chez des patients adultes n'ayant pas répondu ou étant intolérants aux autres traitements prophylactiques oraux de la migraine.

D'autres molécules sont également utilisées hors AMM dans le traitement de fond de la migraine^{4,10} avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (élevé à modéré) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium), bêta-bloquants (aténolol, nebivolol, timolol), candesartan.

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

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

Au regard :

- des données 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 (taux de données manquantes, absence d'information sur les traitements concomitants reçus...),
- de l'incertitude sur la tolérance cardiaque apparue chez des patients issus des différentes études alors que les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère étaient exclus par les protocoles, incertitude qui persiste malgré les nouvelles données de tolérance 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.

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

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

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 Service Médical Rendu

- La migraine est une pathologie chronique invalidante qui de par la fréquence et la sévérité des crises peut entraîner une dégradation sévère de la qualité de vie.
- La spécialité 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 chez des patients présentant majoritairement plus de 8 jours de migraine par mois,
 - des nouvelles données d'efficacité issues des analyses intermédiaires d'études observationnelles et de leurs limites notamment en termes de transposabilité,
 - des données de tolérance actualisées issues 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) constitue une option médicamenteuse chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois après échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu 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 sur la morbidité dans les situations de migraine sévère après échec à au moins deux traitements prophylactiques,

- l'absence de nouvelles données en termes d'impact sur la qualité de vie dans cette maladie chronique invalidante,
- l'absence de donnée sur l'impact supplémentaire sur le parcours de soin des patients ;

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AJOVY (frémanezumab) est 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 : 65 %

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données initiales 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 et de leurs limites notamment en termes de transposabilité (taux de données manquantes, absence d'information sur les traitements concomitants reçus...),
- de l'absence de données robustes de qualité de vie,
- 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) 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).

10.3 Population cible

La population cible d'AJOVY (frémanezumab) est représentée par les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire.

Il existe peu de données permettant d'estimer le pourcentage de patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois. Néanmoins, ce pourcentage peut être approché à partir d'une étude non publiée rétrospective réalisée sur la base EGB (Échantillon généraliste des bénéficiaires) qui a identifié le pourcentage de patients sous traitement prophylactique parmi les patients adultes recevant au moins un traitement aigu de la migraine. Les données ont été répertoriées sur l'année 2014 hormis les données relatives aux traitements prophylactiques de la migraine (période 2012-2015).

D'après cette étude, la prévalence des patients ayant eu une délivrance de traitements aigus de la crise de la migraine est estimée à 1,8 %, soit environ 916 040 patients, après extrapolation à la population française²³.

Parmi ces patients, le pourcentage d'abus de traitement aigu de type triptans et étant donc susceptible d'avoir recours à une instauration ou un ajustement du traitement de fond a été de 3,4 % correspondant à 31 145 patients.

Le pourcentage de patients en échec à au moins deux traitements prophylactiques n'est pas connu mais est approché par le pourcentage de patients en abus de triptans ayant reçu au moins deux lignes de traitement prophylactique qui a été estimé dans cette étude à 54 %, soit 16 819 patients.

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

11. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

Deux options posologiques sont disponibles : 225 mg une fois par mois (administration mensuelle) ou 675 mg tous les trois mois (administration trimestrielle).

Selon les informations du laboratoire, un dossier d'inscription de complément de gamme (conditionnement supplémentaire à 3 unités de 225 mg), adapté à l'administration trimestrielle d'AJOVY (frémanezumab) sera déposé ultérieurement. La Commission, conformément à son avis de primo-inscription de 2020, souligne la nécessité de mise à disposition de ce conditionnement.

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Conformément à la demande réalisée dans l'avis d'inscription de AJOVY (frémanezumab) du 16 septembre 2020, la Commission sollicite le statut de médicament d'exception compte tenu notamment de l'avis favorable à la prise en charge dans un périmètre plus restreint que celui de l'AMM.

La Commission s'interroge sur les conditions restreintes de prescription de 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.

²³ 6 INSEE. Données démographiques au 1er janvier 2018

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 11 février 2022. Date d'examen : 29 juin 2022. Date d'adoption : 6 juillet 2022. Date d'audition du laboratoire : 14 septembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (La Voix des Migraineux)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	AJOVY 225 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie de 1,5 ml de solution (CIP : 34009 301 745 9 3) AJOVY 225 mg, solution injectable en stylo prérempli – 1 stylo prérempli de 1,5 ml de solution (CIP : 34009 301 987 4 2)
Demandeur	TEVA SANTE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 28/03/2019 (procédure centralisée) Date des rectificatifs : 13 décembre 2021 (cf. annexes)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : Prescription réservée aux spécialistes en neurologie
Code ATC	N02CD03

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

13. Annexe – tableau de modifications du RCP d'AJOVY (frémanezumab)

AMM du 28/03/19

AMM en vigueur (rectificatif en date du 13/12/21)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec le frémanezumab chez moins de 1 % des patients au cours des études cliniques. Si une réaction d'hypersensibilité se produit, l'arrêt de l'administration du frémanezumab doit être envisagé et un traitement approprié doit être instauré.

[...]

Réactions d'hypersensibilité graves

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées dans de rares cas avec le frémanezumab (voir rubrique 4.8). La plupart des réactions se sont produites dans les 24 heures suivant l'administration, bien que certaines réactions aient été plus tardives. Les patients doivent être avertis des symptômes associés aux réactions d'hypersensibilité. Si une réaction d'hypersensibilité grave survient, instaurer un traitement approprié et ne pas poursuivre les administrations de frémanezumab (voir rubrique 4.3).

4.8 Effets indésirables

Les EI suivants ont été identifiés avec AJOVY (tableau 1).

Tableau 1 : effets indésirables observés au cours des études cliniques

Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection
		Induration au site d'injection
		Erythème au site d'injection
	Fréquent	Prurit au site d'injection
Peu fréquent	Eruption cutanée au site d'injection	

[...]

Les EI suivants ont été identifiés avec AJOVY (tableau 1).

Tableau 1 : effets indésirables observés

Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité telles que rash, prurit, urticaire et gonflement
	Rare	Réaction anaphylactique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection
		Induration au site d'injection
		Erythème au site d'injection
	Fréquent	Prurit au site d'injection
Peu fréquent	Rash au site d'injection	

Réactions d'hypersensibilité graves

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées dans de rares cas. La plupart de ces réactions se sont produites dans les 24 heures suivant l'administration, bien que certaines réactions aient été plus tardives.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

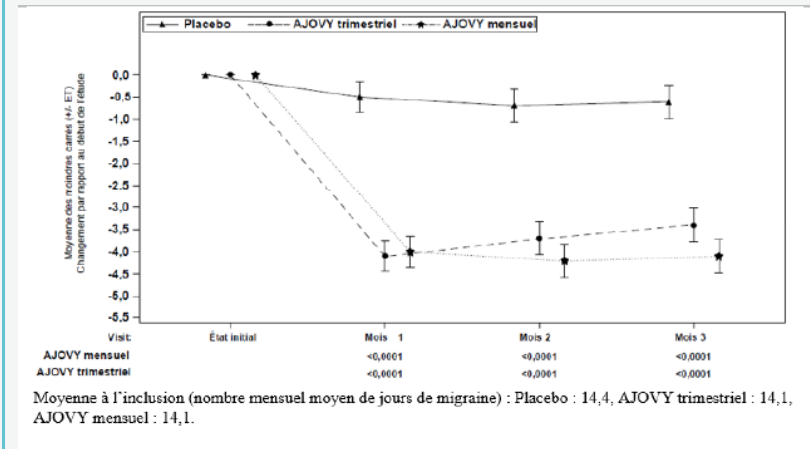
Migraine difficile à traiter

L'efficacité et la sécurité du frémanezumab chez un total de 838 patients souffrant de migraine épisodique ou chronique et ayant présenté précédemment une réponse inadaptée et documentée après l'utilisation de deux à quatre classes de médicaments prescrits dans la prophylaxie de la migraine ont été évaluées dans une étude randomisée (étude

4), composée d'une période de traitement de 12 semaines en double aveugle, contrôlée contre placebo, suivie d'une période en ouvert de 12 semaines.

Le critère d'efficacité primaire était la variation moyenne, par rapport à l'inclusion, du nombre mensuel moyen de jours de migraine pendant la période de traitement en double aveugle de 12 semaines. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient l'obtention d'une réduction d'au moins 50 % par rapport à l'inclusion du nombre mensuel de jours de migraine, la variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre mensuel moyen de jours de céphalées d'intensité au moins modérée et la variation par rapport à l'inclusion du nombre mensuel moyen de jours de traitements de crise des céphalées. Les schémas d'administration mensuel et trimestriel du frémanezumab ont tous deux démontré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente des principaux critères d'évaluation, comparativement au placebo. Dès lors, les résultats de l'Étude 4 sont cohérents avec les principaux résultats des études d'efficacité précédentes et ils démontrent également l'efficacité pour la migraine difficile à traiter, avec une réduction moyenne du nombre moyen de jours de migraine par mois (JMM) de -3,7 (IC à 95 % : -4,38, -3,05) avec le frémanezumab administré trimestriellement et de -4,1 (IC à 95 % : -4,73, -3,41) avec le frémanezumab administré mensuellement comparé à -0,6 (IC à 95 % : -1,25, 0,07) chez les patients traités par placebo. 34 % des patients traités par le frémanezumab administré trimestriellement et 34 % des patients traités par le frémanezumab administré mensuellement ont obtenu une réduction d'au moins 50 % des JMM, comparé à 9 % des patients traités par placebo (<0,0001) au cours de la période de traitement de 12 semaines. En outre, l'effet du médicament est apparu dès le premier mois et s'est maintenu tout au long de la période de traitement (voir la figure 3). Aucun signal de sécurité n'a été observé au cours de la période de traitement de 6 mois.

Figure 3 : variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre mensuel moyen de jours de migraine au cours de l'Étude 4



AJOVY 225 mg, 14 septembre 2022
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr