



(20777) AIMOVIG, Novartis Pharma Schweiz AG

Admission pour une durée limitée dans la liste des spécialités (LS) au 1^{er} juin 2024

1 Autorisation Swissmedic

AIMOVIG a été autorisé par Swissmedic le 13 juillet 2018 avec l'indication suivante :

„ *Traitement prophylactique de la migraine chez l'adulte, pour autant qu'il soit indiqué.* ”

2 Évaluation de l'efficacité

Le médicament est considéré comme efficace sur la base des considérations suivantes :

Mécanisme d'action

L'érenumab est un anticorps monoclonal humain antagoniste du récepteur du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP ou Calcitonin gene-related peptide). Le CGRP module le signal nociceptif et possède un effet vasodilatateur. Il semble impliqué dans la survenue des crises de migraine.

Le galcanezumab, le frémanezumab et l'eptinezumab sont trois autres anticorps monoclonaux qui ciblent le ligand CGRP et qui sont utilisés par voie parentérale. Ils ont été admis dans la LS (également avec une limitation dans le temps) après l'érenumab.

D'autres traitements prophylactiques de la migraine sont actuellement en train d'arriver sur le marché et ont la caractéristique d'être des thérapies orales. Ces médicaments ont également une action au niveau du CGRP. Ils se fixent, entre autres, au récepteur du CGRP. En se fixant à ce récepteur, les médicaments empêchent le CGRP de se lier à celui-ci.

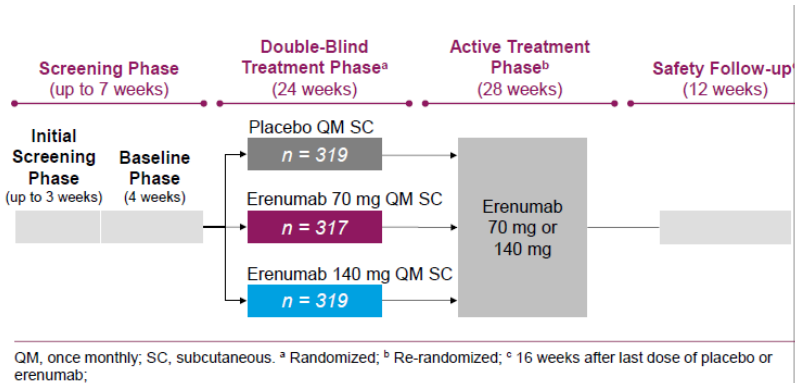
Standard of Care

Une distinction est faite entre les *thérapies aiguës* et les *thérapies prophylactiques*.

Pour la prophylaxie de la migraine, on utilise des bêta-bloquants, des antagonistes du calcium et des médicaments antiépileptiques et certains antidépresseurs comme l'amitriptyline.

Depuis la fin de l'année 2018 et l'arrivée sur le marché Suisse du premier anticorps anti-CGRP, il est possible d'utiliser cette nouvelle classe de traitement. Toutefois, il est à préciser que cette classe de traitement ne représente qu'une 3^{ème} ligne de traitement. Il est nécessaire que les patients aient déjà effectué une tentative infructueuse avec au moins 2 autres médicaments « traditionnels ».

Étude 1 – (STRIVE)– Goadsby et al. N Engl J Med. 2017 Nov 30; 377: 2123-2132 A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine

<p>Design</p>	<p>Essai de phase 3, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, en groupes parallèles (1 :1 :1).</p> <p>L'étude s'est déroulée en 4 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dépistage (dépistage initial ≤3 semaines ; phase de référence 4 semaines) - Phase de traitement en double aveugle (24 semaines) - Phase de traitement actif (28 semaines) - Suivi de sécurité (12 semaines)  <p>Pendant la phase de référence et la phase de traitement, les patients ont consigné dans un journal électronique les détails de leurs céphalées migraineuses et non migraineuses. Les informations enregistrées comprennent la date et l'heure de l'apparition et de la disparition de la douleur, son intensité et ses caractéristiques, les symptômes qui l'accompagnent et l'utilisation de médicaments spécifiques contre la migraine ou d'analgésiques. Un jour de migraine est défini comme tel en cas d'apparition des symptômes (critères selon la définition de la migraine) ≥30 minutes.</p> <p>De plus, les patients devaient remplir le journal électronique Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID) les jours où la migraine était présente ou non. Le MPFID est un questionnaire d'auto-évaluation comportant 13 points qui permet de mesurer les fonctions physiques au cours des dernières 24 heures.</p>
<p>Intervention</p>	<p>Phase de traitement : 140 mg AIMOVIG (319 patients) vs 70 mg AIMOVIG (317 patients) vs placebo (319 patients), administré 1 fois par mois en injection sous-cutanée</p>
<p>Critères d'inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Âge ≥18 à ≤65 ans. - Antécédents de migraine épisodique (avec ou sans aura) selon la classification IHS ICHD-3beta (Headache Classification Committee of the International Headache Society), sur la base des dossiers des patients et/ou des déclarations des patients, depuis ≥ 12 mois avant le dépistage. - Fréquence des migraines : ≥4 et < 15 jours de migraine par mois pendant la phase de référence, selon les calculs de l'agenda électronique - Fréquence des céphalées : < 15 jours de céphalées au cours de la période de référence, selon les calculs de l'agenda électronique. - Respect d'au moins 80 % des exigences relatives au remplissage de l'agenda électronique (par exemple, agenda électronique rempli au moins 23 jours sur 28)
<p>Critère primaire</p>	<p>Modification du nombre moyen de jours de migraine par mois au cours des 3 derniers mois (mois 4 à 6) de la phase de traitement en double aveugle par rapport aux valeurs de référence.</p> <p>Le tableau suivant résume les résultats des mois 4 à 6 de la phase de traitement en double aveugle :</p>

		placebo (N=316)	érenumab 70mg (N=312)	érenumab 140mg (N=318)	
	Nombre de jours mensuels de migraine (phase de référence)	8.2	8.3	8.3	
Jours de migraine par mois					
	Différence vs phase de référence	-1.8 ± 0.2	-3.2 ± 0.2	-3.7 ± 0.2	
	vs. placebo (IC 95%)	-	-1.4 (-1.9 à -0.9)*	-1.9 (-2.3 à -1.4)*	
* p<0.001					
Un effet significatif a été démontré sur la fréquence des jours de migraine par rapport à la phase de référence.					
Critères secondaires	<ul style="list-style-type: none"> – Réduction d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois par rapport à la phase de référence. – Nombre moyen de jours de traitement avec des antimigraineux spécifiques utilisés en phase aiguë par mois. – Score mensuel MPFID (activités quotidiennes) (journal électronique : Migraine Physical Function Impact Diary) – Score mensuel MPFID (handicap physique) 				
	Sécurité :				
	<ul style="list-style-type: none"> – Effets indésirables – Valeurs cliniques de laboratoire et paramètres vitaux – Anticorps anti-érenumab 				
	Le tableau suivant résume les résultats des mois 4 à 6 de la phase de traitement en double aveugle :				
			placebo (N=316)	érenumab 70mg (N=312)	érenumab 140mg (N=318)
	Réduction de ≥50% du nombre de jours de migraine par mois vs phase de référence				
		nbr de patients (%)	84 (26.6)	135 (43.3)	159 (50.0)
		OR (IC 95%)	-	2.13 (1.52 - 2.98)*	2.81 (2.01 - 3.94)*
	Jours de traitement avec des antimigraineux spécifiques utilisés en phase aiguë par mois.				
		Différence vs phase de référence	-0.2 ± 0.1	-1.1 ± 0.1	-1.6 ± 0.1
		Différence vs. placebo (IC 95%)	-	-0.9 (-1.2 à -0.6)*	-1.4 (-1.7 à -1.1)*
	Score mensuel MPFID (activités quotidiennes)				
		Différence vs phase de référence	-3.3 ± 0.4	-5.5 ± 0.4	-5.9 ± 0.4
		Différence vs. placebo (IC 95%)	-	-2.2 (-3.3 à -1.2)*	-2.6 (-3.6 à -1.5)*
	Score mensuel MPFID (handicap physique)				
	Différence vs phase de référence	-2.4 ± 0.4	-4.2 ± 0.4	-4.8 ± 0.4	
	Différence vs. placebo (IC 95%)	-	-1.9 (-3.0 à -0.8)*	-2.4 (-3.5 à -1.4)*	
*p<0.001					

	<p>La probabilité d'une réduction de $\geq 50\%$ du nombre moyen de jours de migraine dans les mois 4 à 6 était 2.1 fois plus élevée dans le groupe AIMOVIG 70 mg et 2.8 fois plus élevée dans le groupe AIMOVIG 140 mg que dans le groupe placebo ($p < 0,001$ pour les deux comparaisons).</p> <p>Un effet significatif sur l'utilisation d'antimigraineux utilisés en phase aiguë ainsi que sur les capacités fonctionnelles (activités quotidiennes et handicap physique) des patients souffrant de migraines épisodiques a été démontré.</p> <p>Le profil de sécurité d'AIMOVIG et du placebo étaient comparables. La fréquence et la gravité des EI, des EI sévères et des EI entraînant l'arrêt du traitement de l'étude étaient également similaires. Dans le groupe placebo, 63% des patients ont déclaré des EI, contre 57.3% dans le groupe érénumab 70 mg et 55.5% dans le groupe érénumab 140 mg</p> <p>Des anticorps anti-érénumab ont été détectés après la phase de référence chez 35 (5,6%) des 628 patients au total. Un patient du groupe 70 mg a été testé positifs aux anticorps neutralisants.</p> <p>En ce qui concerne le test de la fonction hépatique, le taux de créatinine, la numération totale des neutrophiles, les paramètres vitaux et les résultats de l'électrocardiographie, aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes érénumab et placebo. Aucun décès n'est survenu pendant la phase de traitement en double aveugle.</p>
--	--

Étude 2 - (phase 2b in CM,) – Tepper et al. Lancet Neurol. 2017 Jun;16:425-434. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial.

Design	<p>Phase 2 - Étude de définition de dose.</p> <p>La conception de l'étude est similaire à celle de l'étude STRIVE, la principale différence dans le design de cette étude est la phase de traitement de 12 semaines en double aveugle (contre 24 semaines dans l'étude STRIVE).</p>
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Patients avec antécédents de migraines chroniques (avec ou sans aura) – Fréquence des migraines : au cours des 3 mois précédant le screening, les patients devaient avoir eu ≥ 15 jours de maux de tête par mois, dont ≥ 8 étaient des jours de migraine (sur la base des dossiers médicaux ou de l'auto-évaluation). <p>Les autres critères étaient identiques à ceux de l'étude 1.</p>
Critère Primaire	<p>Variation du nombre moyen de jours de migraine mensuels (MMD) au cours des 4 dernières semaines des 12 semaines de la phase de traitement en double aveugle vs valeurs de la phase de référence.</p> <p>Le tableau suivant résume les résultats des 4 dernières semaines de la phase de traitement en double aveugle.</p>

	placebo (N=281)	érenumab 70mg (N=188)	érenumab 140mg (N=187)	
Nombre de jours mensuels de migraine (phase de référence)	18.2	17.9	17.8	
Jours de migraine par mois				
Différence vs phase de référence	-4.2	-6.6	-6.6	
vs. placebo (IC 95%)	-	-2.5 (-3.5 à -1.4)*	-2.5 (-3.5 à -1.4)*	
*p<0.0001				
Un effet significatif a été démontré sur la fréquence des jours de migraine par rapport à la phase de référence. Sur ce critère le dosage de 140mg ne montre aucune supériorité par rapport à 70mg.				
Critères secondaires	<ul style="list-style-type: none"> – Réduction d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois par rapport à la phase de référence. – Nombre de jours de traitement avec des antimigraineux spécifiques utilisés en phase aigüe par mois. – Cumul mensuel des heures de céphalées 			
	Sécurité :			
	<ul style="list-style-type: none"> – Effets indésirables – Valeurs clinique de laboratoire et paramètres vitaux – Anticorps anti-érenumab 			
	Le tableau suivant résume les résultats 4 dernières semaines de la phase de traitement en double aveugle :			
		placebo (N=281)	érenumab 70mg (N=188)	érenumab 140mg (N=187)
	Réduction de ≥50% du nombre de jours de migraine par mois vs phase de référence			
	Nbr de patients (%)	66 (23)	75 (40)	77 (41.0)
	OR (IC 95%)	-	2.2 (1.5 - 3.3)*	2.3 (1.6 - 3.5)*
	Jours de traitement mensuels avec des antimigraineux spécifiques utilisés en phase aigüe.			
	Différence vs phase de référence	-1.6	-3.5	-4.1
vs. placebo (IC 95%)	-	-1.9 (-2.6 à -1.1)*	-2.6 (-3.3 à -1.8)*	
Cumul mensuel des heures de céphalées				
Différence vs phase de référence	-55.2	-64.8	-74.5	
vs. placebo (IC 95%)		-9.5 (-27.0 à 7.9) p=0.2833	-19.3 (-36.7 à -1.9) p=0.0296	
*p<0.0001				
La probabilité d'obtenir une réduction des jours de migraine mensuelle au cours des quatre dernières semaines de 50 % ou plus par rapport aux valeurs de départ était significativement plus élevée avec les deux doses d'AIMOVIG qu'avec le placebo (70 mg OR 2,2, IC 95% 1,5-3,3, p = 0,0001 ; 140 mg OR 2,3, IC 95% 1,6-3,5, p < 0,0001).				
En outre, dans les deux groupes AIMOVIG, une réduction significative par rapport aux valeurs de référence des jours de traitement mensuel avec des antimigraineux spécifiques utilisés en phase aigüe a été obtenue vs placebo.				

	<p>La réduction des heures de céphalées mensuelles dans les deux groupes de traitement AIMOVIG n'a pas été significative.</p> <p>Le profil de sécurité d'AIMOVIG était comparable à celui du placebo dans cette étude. La proportion de patients ayant subi des effets indésirables ou des EI sévères était comparable entre les groupes de traitement. Le taux d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables a été faible, aucun patient du groupe 70 mg et deux patients du groupe placebo et 140 mg se sont retirés pour cause d'effets indésirables. Des effets indésirables sévères ont été observés chez 8 patients du groupe AIMOVIG et 7 patients du groupe placebo.</p> <p>Dans les groupes AIMOVIG, des anticorps de liaison sont apparus dans 14 cas (11 [6%] dans le groupe 70 mg et 3 [2%] dans le groupe 140 mg). Aucun anticorps neutralisant n'a été observé à aucun moment.</p> <p>Un patient du groupe Aimovig 140 mg a montré une augmentation anormale de l'alanine (ALAT) et de l'aspartate (ASAT) aminotransférases à la semaine 4. Lors de la visite suivante (semaine 8), les niveaux d'aminotransférases étaient revenus à la normale. Aucun écart significatif n'a été observé chez aucun patient en ce qui concerne les paramètres vitaux, les valeurs de laboratoire ou les résultats de l'ECG.</p>
--	--

Étude 3 (LIBERTY) – Uwe Reuter et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. Lancet 2018; 392: 2280-87

Design	<p>Étude de phase 3b randomisée, contrôlée vs placebo, en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 12 semaines. Cette étude comprenait 2 groupes parallèles.</p> <p style="font-size: small;"> ▲ Follow-up phase 16 weeks after the last dose of the study drug. †The open-label extension phase is ongoing. ‡Number of patients in each treatment arm in the DBTP. * Number of patients from each treatment arm in the DBTP entering into the OLEP. DBTP, double-blind treatment phase; OLEP, open-label extension phase; QM, once a month; SC, subcutaneous </p>
Intervention	<p>N = 246, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 121 patients randomisés dans le groupe AIMOVIG 140 mg – 125 patients randomisés dans le groupe placebo
Critères d'inclusion	<p>Les patients souffrant de migraines épisodiques ont été examinés. Les critères d'inclusion correspondaient en principe à ceux de l'étude 1 (STRIVE).</p> <p>En outre, les participants éligibles devaient également avoir été traités auparavant sans succès (en termes d'efficacité ou de tolérance, ou les deux) (les trois critères définis ci-dessous devaient être remplis) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – avec entre 2 et 4 des traitements préventifs suivants : propranolol ou métoprolol, topiramate, flunarizine, valproate, amitriptyline, venlafaxine, lisinopril, candésartan, ou autres traitements préventifs approuvés localement. – avec au moins un des produits suivants : propranolol, métoprolol, topiramate ou flunarizine, – avec du valproate, ou ce dernier a été jugé inadapté pour le patient.
Critère primaire	<p>Réduction d'au moins 50 % des jours de migraine mensuels au cours du dernier mois (3^{ème} mois) de la phase de traitement en double aveugle par rapport aux valeurs de référence.</p>

	placebo (N=125)	érénumab 140mg (N=121)
Nombre de patients avec taux de réponse de ≥50%	17 (14%)	36 (30%)
OR (IC 95%)	-	2.7 (1.4 – 5.2) P=0.002

La probabilité d'obtenir une réduction des jours mensuels de migraine au cours des quatre dernières semaines de 50 % ou plus par rapport aux valeurs de départ était significativement plus élevée avec AIMOVIG 140 mg qu'avec le placebo.

Critères secondaires

Tous les paramètres d'efficacité secondaires ont été évalués pour les semaines 9 à 12 de la phase de traitement en double aveugle.

- Évolution du nombre de jours mensuels de migraine par rapport à la phase de référence.
- Jours de traitement mensuels avec des antimigraineux spécifiques utilisés en phase aiguë.
- La proportion de patients avec une réduction d'au moins 75% resp. 100% des jours de migraine mensuels par rapport à la phase de référence.
- Évolution des scores d'activités quotidienne et d'activités physique (MPFID).

Sécurité :

- La sécurité, la tolérance et l'immunogénicité ont été évaluées par l'enregistrement des effets indésirables observés ou signalés et par l'examen physique, la mesure des signes vitaux, les évaluations de laboratoire clinique et l'électrocardiographie (ECG).

	placebo (N=124)	érénumab 140mg (N=119)
Évolution du nombre de jours mensuels de migraine par rapport à la phase de référence		
Différence vs phase de référence	-0.2	-1.8
OR (IC 95%)	-	-1.6 (-2.7 à -0.5) P=0.004
Jours de traitement avec des antimigraineux spécifiques utilisés en phase aiguë par mois.		
Différence vs phase de référence	0.5 ± 0.3	-1.3 ± 0.2
Différence vs. placebo (IC 95%)	-	-1.7 (-2.4 à -1.0) P<0.001
Réduction de ≥75% du nombre de jours de migraine par mois vs phase de référence		
Nombre de patients avec taux de réponse de ≥75%	5	14
OR (IC 95%)	-	3.2 (1.1 – 9.0) P=0.025
Réduction de 100% du nombre de jours de migraine par mois vs phase de référence		
Nombre de patients avec taux de réponse de 100%	0	7
OR (IC 95%)		Le OR ne peut pas être calculé
Score mensuel MPFID (handicap physique)		
Différence vs phase de référence	1.6 ± 0.8	-1.9 ± 0.8
Différence vs. placebo (IC 95%)	-	-3.5 (-5.7 à -1.2) P=0.003
Score mensuel MPFID (activités quotidiennes)		

Différence vs phase de référence	0.6 ± 0.8	-3.4 ± 0.8
Différence vs. placebo (IC 95%)	-	-3.9 (-6.1 à -1.7) P<0.001

L'érénumab à 140 mg diminue significativement le nombre de jours mensuels sans migraines vs placebo. Il permet également une réduction significative par rapport aux valeurs de référence des jours de traitement mensuel avec des antimigraineux spécifiques utilisés en phase aigüe vs placebo.

La probabilité d'obtenir une réduction des jours de migraine mensuels au cours des quatre dernières semaines de 75 % ou plus par rapport aux valeurs de départ était significativement plus élevée avec AIMOVIG 140 mg qu'avec le placebo. Le calcul de l'odds ratio n'a pas pu être effectué pour la réduction de 100% car aucun patient du groupe placebo n'a atteint ce seuil.

Un effet significatif positif sur les capacités fonctionnelles (handicap physique, activités quotidiennes) a été démontré avec AIMOVIG 140mg vs placebo.

En termes de sécurité, dans l'ensemble, l'érénumab a été bien toléré. Les proportions de patients ayant déclaré au moins un effet indésirable et des effets indésirables sévères étaient similaires entre les groupes de traitement. La plupart des effets indésirables observés étaient de gravité légère ou modérée et aucun décès n'est survenu pendant la phase de traitement en double aveugle.

Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement ont été la nasopharyngite, les douleurs au site d'injection et les douleurs dorsales. Aucune différence cliniquement significative n'a été constatée entre les groupes érénumab et placebo en ce qui concerne les résultats des tests de fonction hépatique, les concentrations de créatinine, le nombre total de neutrophiles, les fonctions vitales ou les résultats de l'ECG.

Aucun des 119 patients ayant reçu de l'érénumab n'a développé d'anticorps de liaison ou de neutralisation pendant la phase de traitement en double aveugle.

Étude 4 (ARISE) – Dodick et al. Cephalalgia. 2018 Jan 1 ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine.

Design	Le design de l'étude correspond essentiellement à celui de l'étude STRIVE. Les deux études diffèrent par la durée de la phase de traitement en double aveugle de 12 semaines vs 24 semaines dans l'étude STRIVE. Dans l'étude ARISE, il n'y a que deux bras d'étude, le groupe placebo et le groupe AIMOVIG 70 mg.		
Intervention	Injection sous cutanée mensuelle de 70mg AIMOVIG vs. Placebo.		
Critères d'inclusion	Les patients souffrant de migraines épisodiques ont été évalués dans cette étude. Les critères d'inclusion correspondent à ceux de l'étude STRIVE.		
Critère primaire	Évolution du nombre moyen de jours de migraine mensuels au cours du dernier mois de la phase de traitement en double aveugle qui a duré 12 semaines par rapport aux valeurs de référence.		
		placebo (N=288)	érenumab 70mg (N=282)
	Nombre de jours mensuels de migraine (phase de référence)	8.4	8.1
	Jours de migraines par mois		
	Différence par rapport à la référence	-1.8	-2.9

	vs. placebo (IC 95%)	-	-1 (-1.6 à -0.5)*
	*p<0.001		
	Un effet statistiquement significatif sur la diminution des jours de migraine mensuels a été démontré par rapport au placebo.		
Critères Secondaires (hiérarchisés)	Efficacité au cours des 4 dernières semaines de la phase de traitement en double aveugle de 12 semaines par rapport à la valeur de référence :		
	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution du nombre de jours de migraine mensuels d'au moins 50% par rapport à la valeur de référence. - Modifications de la moyenne mensuelle de jours avec traitement avec prise de médicaments antimigraineux. - Obtention d'une diminution d'au moins 5 points du score moyen d'évaluation du handicap physique mesuré par « Migraine Physical Function Impact Diary – Physical Impairment (MPFID-PI) - Obtention d'une diminution d'au moins 5 points du score MPFID – EA, à savoir de l'évaluation de l'impact sur les activités quotidiennes. 		
	Sécurité :		
	<ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables - Valeurs de laboratoire clinique et paramètres vitaux - Anticorps anti-erenumab 		
	Le tableau suivant résume les résultats de la phase de traitement de 12 semaines en double aveugle :		
		placebo (N=288)	érénomab 70mg (N=282)
	Réduction de ≥50% du nombre de jours de migraine par mois vs phase de référence		
	Nombre de patients (%)	85 (26.6)	112 (43.3)
	OR (IC 95%)	-	1.59 (1.12 à 2.27), p=0.10
	Jours de traitement avec des antimigraineux spécifiques utilisés en phase aigüe par mois.		
	Différence vs phase de référence	-0.6	-1.2
	Différence vs. placebo (IC 95%)	-	-0.6 (-1.0 bis -0.2)*, p=0.002
	Score mensuel MPFID (activités quotidiennes)		
	Réduction ≥5 points (%)	103 (35.8)	114 (40.4)
	vs. placebo (IC 95%)	-	-1.22 (0.87-1.71), p=0.26
	Score mensuel MPFID (handicap physique)		
	Réduction ≥5 points (%)	78 (27.1)	93 (33.0)
	vs. placebo (IC 95%)	-	-1.33 (0.92 bis 1.9), p=0.13
	*p<0.001		
	En comparaison au groupe placebo, dans le groupe AIMOVIG, une proportion nettement plus importante de patients ont obtenu une réduction d'au moins 50% du nombre de jours de migraines mensuels par rapport à la phase de référence.		
	Dans le groupe AIMOVIG, une réduction plus importante des jours de traitement avec des antimigraineux spécifiques a été observée par rapport au groupe placebo.		
	Aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence en ce qui concerne l'influence sur les activités quotidiennes et l'activité physique entre le groupe AIMOVIG et le groupe placebo.		

Données d'efficacité et de tolérance issues de la pratique clinique suisse :

L'étude observationnelle SQUARE (Swiss Quality of life and healthcare impact Assessment in a Real-world Erenumab treated migraine population ; CAMG334ACH01) a évalué l'effet de l'erenumab sur l'évolution de la maladie sur une durée de 2 ans chez 173 patients atteints de EM ou de CM, qui ont été traités conformément à l'indication officielle et à la limitation en vigueur du produit.

L'étude s'est concentrée sur l'effet de l'interruption du traitement et sur la charge de morbidité causée par la migraine chez les patients (mesurée par le nombre de MMD, les taux de réponse aux MMD, les scores du Headache Impact Test [HIT-6], les scores du Migraine Disability Assessment modifié [mMIDAS], le nombre de jours d'utilisation de médicaments spécifiques à la migraine [AMSM]), et l'impact de la migraine sur la famille (par les scores IMPAC [Impact of Migraine on Partners and Adolescent Children]).

En juillet 2023, les données finales de cette étude ont été présentées au congrès de l'Académie européenne de neurologie (EAN).

Sous traitement par erenumab, la charge de morbidité des patients et de leurs familles a diminué du début du traitement jusqu'au mois 12 (c'est-à-dire avant l'arrêt du traitement), a augmenté au mois 15 pendant l'arrêt du traitement et a diminué au mois 24. Cette tendance est visible pour tous les critères.

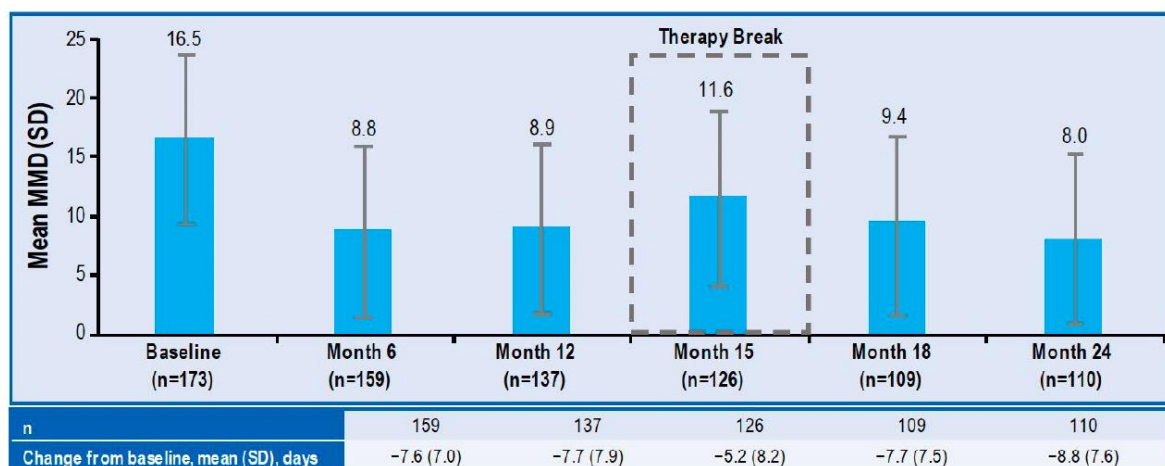


Abbildung 3.3. Effekt der Behandlung mit Erenumab auf MMD. MMD, monatliche Migränetage; SD, Standardabweichung. Quelle: [36].

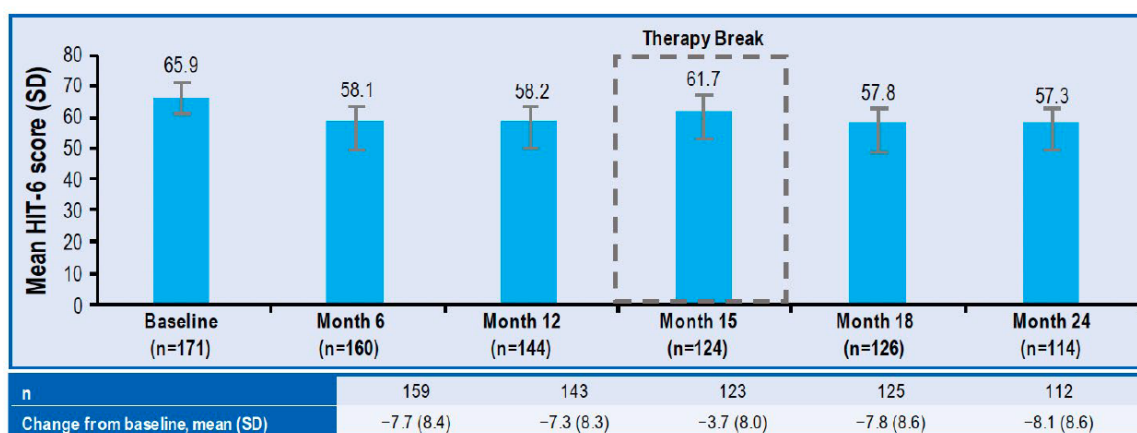


Abbildung 3.5: Effekt der Behandlung mit Erenumab auf HIT-6 Punktwerte. HIT-6, Headache Impact Test; SD, Standardabweichung. Quelle: [36].

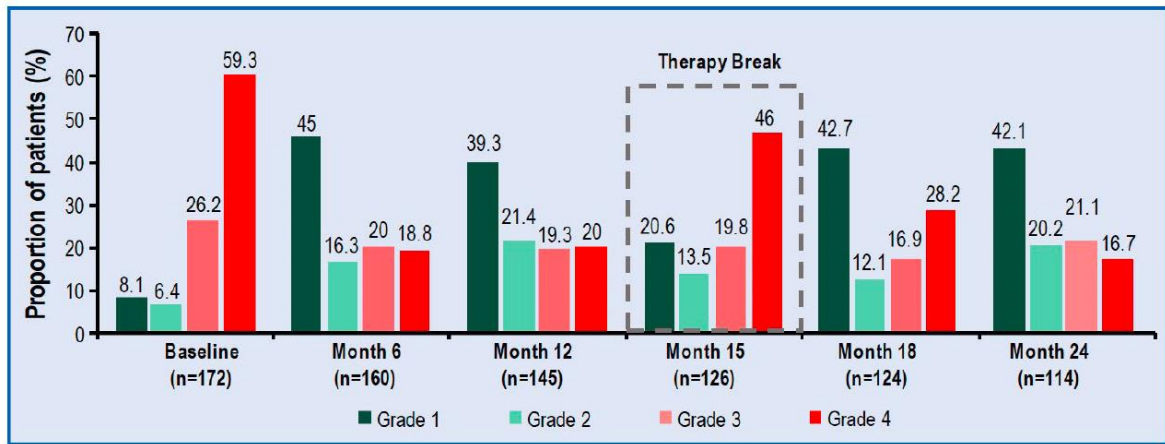


Abbildung 3.6: Effekt der Behandlung mit Erenumab auf mMIDAS Punktwerte. mMIDAS, modifiziertes Migraine Disability Assessment; SD, Standardabweichung. Quelle: [36].

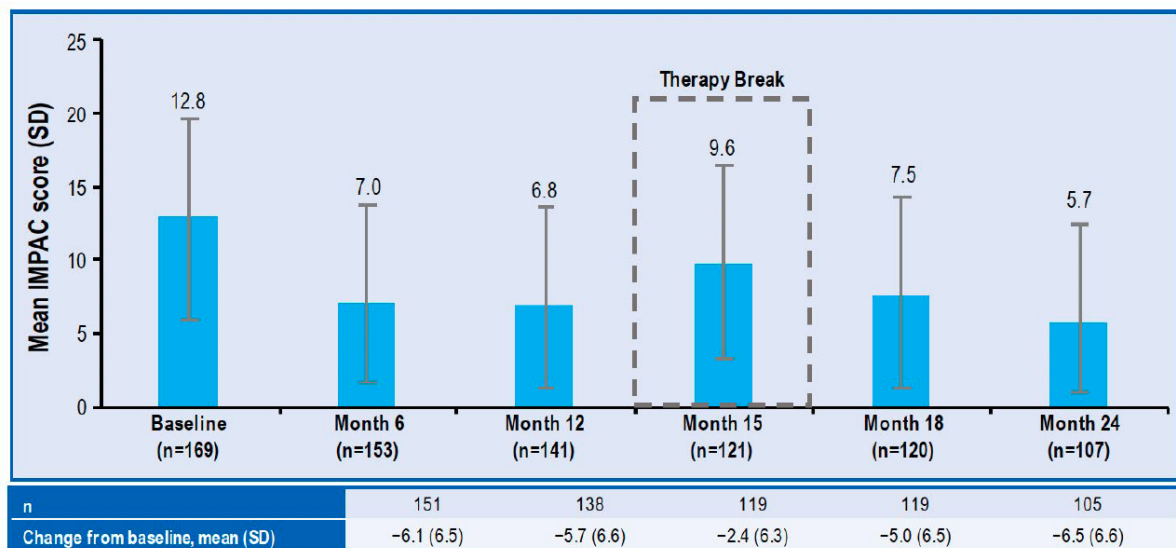


Abbildung 3.7: Effekt der Behandlung mit Erenumab auf IMPAC Punktwerte. IMPAC, Impact of Migraine on Partners and Adolescent Children; SD, Standardabweichung. Quelle: [36].

Les données concernant la tolérance étaient similaires au profil de tolérance déjà connu de l'erenumab. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

L'OFSP tient à relever que les résultats de cette étude observationnelle ne montrent qu'une tendance et non pas de résultats statistiquement significatifs.

Sécurité / Tolérance

AIMOVIG présente un bon profil de sécurité dans les quatre études, qui est comparable avec celui du groupe placebo. Cependant le recul n'est que de quelques mois.

Les effets indésirables les plus souvent décrits sont les réactions au site d'injection, les douleurs au site d'injection, les démangeaisons, la constipation, les troubles musculaires et la bronchite.

Dans les essais cliniques, les patients avec risque cardiovasculaire ont été exclus. Cependant quelques données incitent à évoquer des effets indésirables cardiaques sévères avec l'érenumab qui ne peuvent à l'heure actuelle être exclus.

L'omniprésence des récepteurs CGRP en périphérie et au niveau central n'exclut pas des effets indésirables à long terme.

Recommandations médicales

Recommandations Suisses :

Les recommandations Suisses (www.headache.ch *Céphalées et algies faciales Recommandations thérapeutiques* ; édition 11.1; 2023) proposent les anticorps anti-CGRP (érenumab, fremanumab et galcanezumab) comme possibilités de traitement parmi d'autres mais sans mentionner d'ordre de choix de traitement.

Migraine | Prophylaxie à long terme

Prophylaxie médicamenteuse à long terme: conseils utiles

- En cas de bons résultats (qui devraient se révéler au plus tard au bout de 2 à 3 mois), prophylaxie à long terme pendant une durée de 6 à 12 mois au minimum, voire plus longtemps en fonction de la réponse.
- Les médicaments de phase aiguë ne doivent pas être utilisés pour un traitement à long terme (attention: céphalées par abus médicamenteux)!
- La comorbidité joue un rôle dans le choix du médicament:
 - Prise de poids par exemple avec la flunarizine* et l'amitriptyline
 - Contre-indication des bêtabloquants chez les patients souffrant d'asthme sévère, d'hypotension
 - Les bêtabloquants, la flunarizine* et le topiramate peuvent favoriser la dépression
- Les effets secondaires souhaités peuvent être utilisés de manière ciblée, par exemple:
 - Perte de poids liée à la prise de topiramate
 - Effet sédatif de l'amitriptyline
 - Effet laxatif du magnésium
 - Effet réducteur des bêtabloquants sur la tension artérielle et le pouls

En cas de prophylaxie à base de lamotrigine et de topiramate, il convient de tenir compte des interactions avec les contraceptifs hormonaux! Le topiramate et le valproate sont tératogènes – à n'utiliser que sous contraception sûre!

Pour tous les médicaments, il est impératif de tenir compte au préalable d'éventuelles contre-indications et d'éventuels effets secondaires et d'en informer les patients.

*Arrêt de la production

Migraine | Prophylaxie à long terme

Antidépresseurs

Amitriptyline*	10-75mg/j
Duloxétine	30-60mg/j
Trimipramine	10-25mg/j
Venlafaxine	75-150mg/j

Anticonvulsivants

Lamotrigine (avec aura)	25-200mg/j
Topiramate*	75-100mg/j
Valproate	500-1500mg/j
Attention: le topiramate et le valproate sont tératogènes – à n'utiliser que sous contraception sûre	

Médicaments antihypertenseurs

Bisoprolol	5-10mg/j
Métoprolol*	50-200mg/j
Propranolol*	40-240mg/j
Candésartan	8-16mg/j
Lisinopril	20mg/j

Antagonistes du calcium

Flunarizine**	(5 à) 10mg/j, pas > de 6 mois
---------------	-------------------------------

Substances naturelles

Coenzyme Q10	3x100mg/j
Magnésium	2x300mg/j
Mélatonine	3mg/j
Pétaskite	2x75mg/j
Riboflavine (vitamine B2)	2x200mg/j

Anticorps anti-CGRP

(prescription possible uniquement par le/la neurologue)

Eptinézumab*	100mg/3 mois ou 300mg/3 mois
Érenumab*	70 ou 140mg/mois
Frémanézumab*	225mg/mois ou 675mg/3 mois
Galcanezumab*	120mg/mois (dose initiale de 240mg)

Traitement de la migraine chronique

Toxine botulique de type A*	155 U
Anticorps inhibiteurs du récepteur CGRP*	Voir ci-dessus
Topiramate*	100-200mg/j

*autorisé en Suisse pour le traitement de la migraine **Arrêt de la production

Antagonistes du CGRP

Rimégépant	75mg (tous les 2 jours)
Atogépant	10-60mg/j

European Headache Federation guideline Uptade 2022:

Table 2 Summary of the evidence-based recommendations

Recommendation	Quality of evidence ^a	Strength of the recommendation
In individuals with episodic migraine we recommend eptinezumab, erenumab, fremanezumab and galcanezumab as preventive treatment	Eptinezumab 100 mg and 300 mg (q): moderate ⊕⊕⊕○ Erenumab 70 mg (m) and 140 mg (m): high ⊕⊕⊕⊕ Fremanezumab 225 (m) and 675 (q): high ⊕⊕⊕⊕ Galcanezumab 120 mg (m) + 240 mg (ld): high ⊕⊕⊕⊕	Strong ↑↑
In individuals with chronic migraine we recommend eptinezumab, erenumab, fremanezumab and galcanezumab as preventive treatment	Eptinezumab 100 mg and 300 mg (q): high ⊕⊕⊕⊕ Erenumab 70 mg (m): high ⊕⊕⊕⊕ Erenumab 140 mg (m): moderate ⊕⊕⊕○ Fremanezumab 225 mg (m): moderate ⊕⊕⊕○ Fremanezumab 675 mg (q): high ⊕⊕⊕⊕ Galcanezumab 120 mg (m) + 240 mg (ld): high ⊕⊕⊕⊕	Strong ↑↑
In individuals with episodic or chronic migraine we recommend erenumab over topiramate as preventive treatment because of better tolerability	Low ⊕⊕○○	Strong ↑↑

(m) indicates monthly, (q) indicates quarterly, ld indicates loading dose

^a For drugs with differences in the quality of evidence across the different outcomes we provided the overall rating according to the highest quality of evidence since the risk of bias was considered minor

Table 9 Summary of the expert consensus statements

Question	Statement
1. When should treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway be offered to individuals with migraine?	In individuals with migraine who require preventive treatment, we suggest monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway to be included as a first line treatment option.
2. How should other preventive treatments be managed when using monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway in individuals with migraine?	In individuals with episodic or chronic migraine there is insufficient evidence to make suggestions regarding the combination of monoclonal antibodies targeting the CGRP with other preventatives to improve migraine clinical outcomes
3. When should treatment efficacy in individuals with migraine on treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies be firstly evaluated?	In individuals with episodic or chronic migraine who start a new treatment with one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway we suggest evaluating efficacy after a minimum of 3 consecutive months on treatment
4. When should treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies be paused in individuals with migraine?	In individuals with episodic or chronic migraine we suggest considering a pause in the treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway after 12-18 months of continuous treatment. If deemed necessary, treatment should be continued as long as needed. In individuals with migraine who pause treatment, we suggest restarting the treatment if migraine worsens after treatment withdrawal.
5. Should individuals with migraine and medication overuse offered treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway?	In individuals with migraine and medication overuse, we suggest offering monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway.
6. In individuals with migraine who are non-responders to one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway, is switching to a different antibody an option?	In individuals with migraine with inadequate response to one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway, there is insufficient evidence on the potential benefits of antibody switch but switching may be an option.
7. In which individuals with migraine is caution suggested when considering treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway?	We suggest avoiding monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway in pregnant or nursing women. We suggest caution and decision on a case-by-case basis in the presence of vascular disease or risk factors and Raynaud phenomenon. We suggest caution in erenumab use in individuals with migraine with history of severe constipation.

Uptodate (last updated 05. September 2023)

„[...] The choice among migraine prophylactic agents depends upon individual patient factors and comorbid conditions:

- *For patients with chronic migraine who desire pharmacologic treatment, we suggest a trial with one of the first-line prophylactic migraine medications (Grade 2C). First-line prophylactic agents are propranolol, amitriptyline, and topiramate; valproic acid and its derivatives are also first line for those who do not have childbearing potential.*
- *For patients with chronic migraine who have failed treatment with at least two first-line agents, options include onabotulinumtoxinA injections, a CGRP antagonist (eg, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab, or atogepant), verapamil, other beta blockers, venlafaxine, gabapentin, magnesium, riboflavin, candesartan, other tricyclic antidepressants, or occipital nerve blocks (ONBs). While comparative efficacy studies are lacking, botulinum toxin, CGRP antagonists, and ONBs have the most evidence of efficacy in placebo-controlled studies in these patients.*

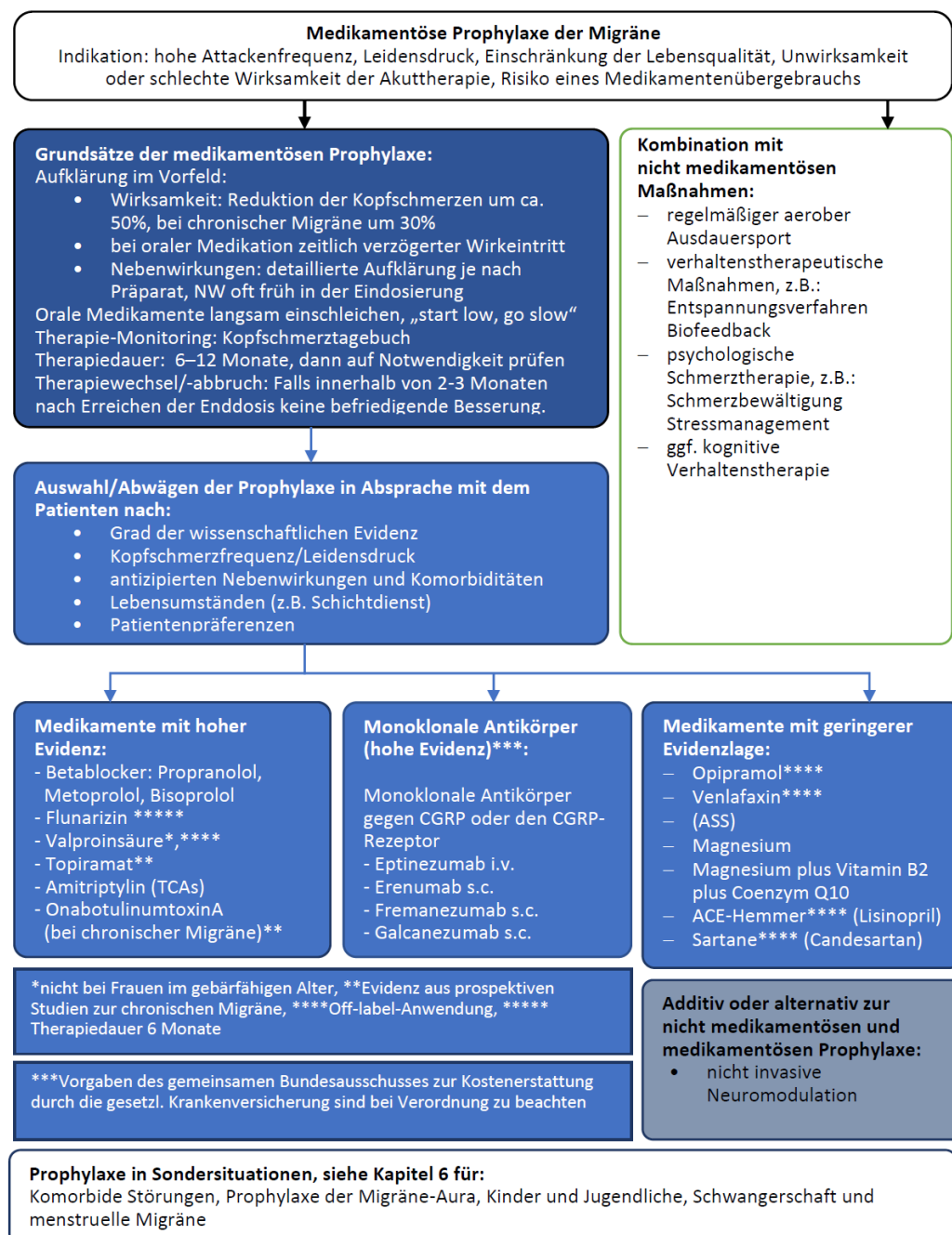
- *Third-line agents for those who fail treatment with first- and second-line agents include feverfew, tizanidine, memantine, pregabalin, cyproheptadine, and zonisamide. [...]”*

La **AWMF S1-Guideline** «*Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne*» (Registernummer 030/057, Stand 18.10.2022, gültig bis 31.12.2026) propose le schéma de traitement qui suit pour la prophylaxie de la migraine et effectue les remarques suivantes :

«*Die Dauer einer wirkungsvollen Behandlung mit einer Migräneprophylaxe hängt von der Schwere der Migräne, von Komorbiditäten (z. B. MOH) und der verabreichten Substanz ab. Flunarizin soll gemäß der Fachinformation nicht länger als 6 Monate genommen werden. Alle anderen Substanzklassen werden in der Regel mindestens 9 Monate gegeben. Die Indikation für jede Prophylaxe muss im Verlauf, spätestens nach einer Therapiedauer von 24 Monaten, überprüft werden.*»

«*Bei fehlendem Ansprechen auf einen monoklonalen Antikörper kann ein Wechsel auf einen anderen monoklonalen Antikörper erwogen werden. Hierbei sind die Unterschiede in der Erstattungsfähigkeit hinsichtlich der Vortherapien zu berücksichtigen.*»

Abbildung 2. Medikamentöse Prophylaxe der Migräne



Comparaison de l'efficacité avec d'autres médicaments

Il n'existe à ce jour aucune étude menée en head-to-head avec d'autres anticorps ciblant le CGRP.

L'erenumab a été mieux toléré et s'est montré plus efficace que le topiramate dans une comparaison directe. Il n'existe pas d'études comparatives avec d'autres traitements préventifs de la migraine.

Comme l'a également mis en évidence le HTA mené sur ce thème, à l'exception d'une étude (RCT), l'intégralité des autres études ont été menées versus placebo.

Synthèse et évaluation de l'efficacité

Dans les quatre études (RCT), un effet statistiquement significatif par rapport au placebo a été démontré.

Les études menées avec erenumab, galcanezumab, frémanezumab et eptinezumab ont presque toutes été effectuées vs placebo. Il n'est ainsi pas possible d'effectuer des comparaisons directes. Des comparaisons indirectes, donc de moins bon niveau de preuve, permettent de conclure à un effet similaire.

AIMOVIG présente un bon profil de sécurité dans les quatre études, qui est comparable avec celui du groupe placebo. Cependant le recul dans les RCT n'était que de quelques mois. Les données concernant la tolérance disponibles sur le plus long terme étaient similaires au profil de tolérance déjà connu de l'erenumab. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

La faiblesse des études est qu'elles comparent AIMOVIG principalement à un placebo, et pour une unique étude au topiramate. Le niveau de preuve de l'efficacité du topiramate dans la prophylaxie de la migraine est relativement faible. Il n'existe malheureusement pas de comparaison directe avec les bêtabloquants ou d'autres préparations pour la prophylaxie de la migraine avec un niveau de preuve plus élevé.

3 Évaluation de l'adéquation

Le critère d'adéquation est considéré comme rempli pour les raisons suivantes :

Posologie / Dosage / Taille des emballages

AIMOVIG est disponible sous forme de stylos préremplis contenant 70mg ou 140 mg d'érenumab.

Selon l'information professionnelle, le dosage recommandé est une injection de 70 mg une fois par mois. En cas d'efficacité insuffisante, la dose peut être augmentée à 140 mg une fois par mois. Une supériorité de la dose de 140 mg par rapport à la dose de 70 mg n'est pas démontrée. Cependant sur certains paramètres, les études ont montré une efficacité très légèrement supérieure pour le dosage à 140 mg pour un profil de sécurité identique.

L'administration sous-cutanée une fois par mois diffère des autres médicaments traditionnels préventif des migraines qui se prennent quotidiennement par voie orale.

Évaluation d'autorités étrangères de réglementation

EMA

"Aimovig was shown to be effective at reducing the number of days patients have migraines. Only patients with migraines at least 4 days a month were included in the studies as patients with less frequent migraines are not usually eligible for preventative treatment.

Most of the side effects are mild or moderate in severity. The European Medicines Agency therefore decided that Aimovig's benefits are greater than its risks and it can be authorised for use in the EU."

Table 1 List of important risks and missing information

List of important risks and missing information	
Important identified risks	None
Important potential risks	Cardiovascular outcomes in patients with pre-existing myocardial infarction, cerebrovascular accident, transient ischemic attack, angina unstable and poorly controlled hypertension
Missing information	Use in pregnant women (including those at risk of pre-eclampsia) Long-term safety

FDA

“The efficacy of erenumab was demonstrated in three adequate and well controlled studies. The studies used a well validated and clinically interpretable primary endpoint, the number of monthly migraine days. Two studies were conducted in patients with episodic migraine, and one study in patients with chronic migraine. Both doses of erenumab tested (70 mg and 140 mg) were effective in both indications.”

“It is noteworthy that a fraction of erenumab-treated patients experienced relatively large reductions in migraine headache days. There is, however, no way to identify these patients prospectively. The studies do not show superiority of the 140-mg dose of erenumab over the 70-mg dose, with a relatively flat dose-response. There were small numerical advantages favoring the 140-mg dose over the 70-mg dose for a few endpoints across clinical studies, suggesting that some patients may benefit from the higher dose. An initial recommended dose of 70 mg is appropriate, with an option to escalate the dose to 140 mg for patients who do not have an adequate response to the 70-mg dose.”

“No serious safety issues were identified in the erenumab safety database. It should be noted, however, that the trials enrolled generally young, healthy, female patients, excluding patients older than 65, and included few patients with major pre-existing cardiovascular disease. Notable adverse events in clinical trials included injection site reaction and constipation. As CGRP is a vasodilator, a theoretical concern has been raised in the literature that inhibition of CGRP could impair protective vasodilation in patients with tissue ischemia or infarction. Following a careful review of the nonclinical literature, however, we did not find that the animal data raised substantial concern of the potential for adverse cardiovascular reactions in patients”.

Évaluation d’instituts étrangers

Selon G-BA :

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juli 2018):

Aimovig ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen nicht belegt

b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Valproinsäure¹ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A²

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen nicht belegt

c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best Supportive Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Erenumab gegenüber Best Supportive Care:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Selon la HAS : 30 mars 2022 réévaluation

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

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

Selon NICE : 10 mars 2021

1 Recommendations

1.1 Erenumab is recommended as an option for preventing migraine in adults, only if:

- they have 4 or more migraine days a month
- at least 3 preventive drug treatments have failed
- the 140 mg dose of erenumab is used and
- the company provides it according to the commercial arrangement.

1.2 Stop erenumab after 12 weeks of treatment if:

- in episodic migraine (less than 15 headache days a month) the frequency does not reduce by at least 50%
- in chronic migraine (15 headache days a month or more with at least 8 of those having features of migraine) the frequency does not reduce by at least 30%.

NCPE (2019)

Following assessment of the Applicant's submission, the NCPE recommends that erenumab, for the treatment of chronic migraine, **be considered for reimbursement** if cost-effectiveness can be improved relative to existing treatments. Cost-effectiveness of erenumab for episodic migraine is more uncertain and the NCPE recommends that reimbursement not be considered at this time.

Besoin médical

La migraine est une affection qui touche plus fréquemment les femmes entre 30 et 50 ans. Elle ne cause pas de complication physique grave mais elle peut s'accompagner de douleurs considérables ainsi que d'autres symptômes qui peuvent être invalidants.

On distingue la migraine épisodique et la migraine chronique. La différence entre ces deux formes consiste principalement en la fréquence des migraines par mois. La définition selon la classification ICHD-3 (et ICD-11) est la suivante :

- Migraine épisodique : céphalée récurrente qui se manifeste par des crises de 4 à 72 heures, <15 jours/mois Les caractéristiques typiques des céphalées sont la localisation unilatérale, la pulsativité, l'intensité modérée à sévère, intensifiée par l'activité physique habituelle et accompagnée de nausées et/ou de sensibilité à la lumière et au bruit.
- Migraine chronique : céphalée migraineuse survenant ≥ 15 jours/mois pendant ≥ 3 mois en l'absence de surconsommation de médicaments.

La migraine est souvent accompagnée d'une comorbidité psychiatrique. Dans la migraine chronique, cela se manifeste généralement sous forme de dépression. En outre, le diagnostic est fortement influencé par la subjectivité des critères de la migraine, il n'y a pas de paramètres de laboratoire clairement définis pour poser un diagnostic définitif.

Pour le traitement aigu de la migraine, il existe des médicaments efficaces, tels que les triptans, les antiémétiques, les AINS et les préparations à base d'ergotamine, en particulier pour un traitement précoce après l'apparition des symptômes.

L'option de prendre un médicament en prévention des crises de migraine est à discuter au cas par cas. Les médicaments traditionnellement utilisés en prévention des crises de migraine permettent seulement d'espacer les crises, sans les supprimer totalement. Il est utile de réévaluer régulièrement leur intérêt réel, par exemple au moins une fois par an, compte tenu des fréquentes améliorations spontanées au fil du temps.

Depuis fin 2018, une classe de traitement préventifs de la migraine, les anticorps anti-CGRP, est disponible en Suisse et conformément à la limitation LS en vigueur, constitue une 3^{ème} ligne de traitement. A ce jour 4 représentants de cette classe de traitement se trouvent sur le marché en Suisse et sont remboursés. Il s'agit d'AIMOVIG, EMGALITY, AJOVY et VYEPTI.

Des nouveaux traitements utilisés en prophylaxie de la migraine sont actuellement en train d'arriver sur le marché et ont la caractéristique d'être des thérapies orales. Ces médicaments ont également une action au niveau du CGRP. Le premier représentant de cette classe, VYDURA, se trouve sur la liste des spécialités depuis le 1^{er} mai 2024. Il est remboursé, dans les mêmes conditions que les anticorps anti-CGRP, soit en 3^{ème} ligne de traitement.

Evaluation de l'adéquation

AIMOVIG représente une alternative de 3^{ème} ligne en tant que traitement prophylactique de la migraine chronique et épisodique au même titre que d'autres anticorps anti-CGRP, à savoir EMGALITY, AJOVY et VYEPTI.

4 Évaluation du caractère économique

Le médicament est économique dans les conditions suivantes :

- sur la base de la comparaison thérapeutique (CT) suivante pour AIMOVIG, Solution injectable, 70 mg/ml, 1 stylo pré-rempli :

Préparation (substance)	Dosage	PF	Posologie	Coûts journaliers [Fr.]
AJOVY (frémanezumab)	225 mg	Fr.445.08	225mg 1x/28 jours	Fr. 15.896
EMGALITY (galcanezumab)	120 mg	Fr. 449.36	120 mg 1x/28 jours	Fr. 16.049

VYEPTI (eptinézumab)	100 mg/ml	Fr. 1'216.84	100 mg toutes les 84 jours	Fr. 14.486
			Niveau-CT	Fr. 15.477
			Prix-CT	Fr. 433.35

- sans prime à l'innovation,
- compte tenu de la comparaison avec les prix pratiqués à l'étranger (CPE) fournie par le titulaire de l'autorisation datée du 19 avril 2024, sur la base des prix pratiqués dans 8 pays de référence (A, B, D, DK, FI, NL, S, UK) et des taux de change suivants : Fr. 0.97/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1304/DKK et Fr. 0.0847/SEK. Il en résulte les prix suivants pour les différents emballages :

	CPE (PF)
Solution injectable, 70 mg/ml, 1 stylo pré-rempli	Fr. 340.37
Solution injectable, 140 mg/ml, 1 stylo pré-rempli	Fr. 340.37

- les prix issus de la CPE et de la CT comptent chacun pour moitié,

	CPE (PF)	CT (PF)	Moyenne CPE/CT (PF)
Solution injectable, 70 mg/ml, 1 stylo pré-rempli	Fr. 340.37	Fr. 433.35	Fr. 386.86
Solution injectable, 140 mg/ml, 1 stylo pré-rempli	Fr. 340.37	Fr. 433.35	Fr. 386.86

- en ce qui concerne le PF des différents dosages, un flat-pricing est appliqué,
- avec les PF suivants :

Solution injectable, 70 mg/ml, 1 stylo pré-rempli	Fr. 386.86
Solution injectable, 140 mg/ml, 1 stylo pré-rempli	Fr. 386.86

- aux prix de :

	PF	PP
Solution injectable, 70 mg/ml, 1 stylo pré-rempli	Fr. 386.86	Fr. 460.95
Solution injectable, 140 mg/ml, 1 stylo pré-rempli	Fr. 386.86	Fr. 460.95

- avec une limitation :

Befristete Limitation bis 31.05.2027

„ Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Die Erteilung der Kostengutsprache hat eine Dauer von 12 Monaten abzudecken.

Die Diagnosestellung, die Verordnung von AIMOVIG und die Verlaufskontrolle darf ausschliesslich durch einen Facharzt FMH der Neurologie erfolgen.

AIMOVIG wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit während mindestens eines Jahres vorbestehender chronischer Migräne (Baseline: Mindestens 15 Migränetage pro Monat von unbehandelt mindestens 4h Dauer pro Tag lückenlos dokumentiert über mindestens 3 Monate) oder episodischer Migräne (Baseline: Mindestens 8 Migränetage pro Monat von unbehandelt mindestens 4h Dauer pro Tag lückenlos dokumentiert über mindestens 3 Monate mit Aura oder mit starker Schmerzintensität kombiniert mit starker Übelkeit/Erbrechen oder stark beeinträchtigender Photophobie oder Phonophobie) vergütet, sofern die Patienten auf mindestens zwei prophylaktische Therapien mit einem Betablocker, Kalziumantagonisten, Antikonvulsivum oder Amitriptylin, die je während mindestens 3 Monaten eingesetzt wurden, unzureichend angesprochen haben oder bei denen alle oben aufgeführten Migräneprophylaktika (mit Ausnahme von Kalziumantagonisten) kontraindiziert sind oder wenn diese Therapien (mit Ausnahme von Kalziumantagonisten) aufgrund von belegten, klinisch relevanten Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten. Ein unzureichendes Ansprechen gilt als belegt, wenn nach 3-monatiger Behandlung mit einem Migräneprophylaktikum keine Reduktion der Migränetage um mindestens 50% gegenüber Therapiebeginn erzielt wurde.

Auf Verlangen müssen dem Vertrauensarzt des Krankenversicherers folgende Dokumente eingereicht werden:

- *Dokumentation der Therapiedauer vor der Behandlung mit AIMOVIG und des unzureichenden Ansprechens der Prophylaktika (z.B. anhand der Krankengeschichte oder Migränetagebuch)*
- *Vor Therapiebeginn: Migränetagebuch mindestens ab 3 Monate vor Therapie mit AIMOVIG*
- *Nach Therapiebeginn: Migränetagebuch nach 3, 6 und 12 Monaten der AIMOVIG Therapie.*

Kontrolle nach 3 Monaten:

- *Die Behandlung mit AIMOVIG darf basierend auf einer Kontrolle durch den Facharzt FMH der Neurologie 3 Monate nach Therapiebeginn nur fortgesetzt werden, wenn die durchschnittliche Anzahl Migränetage pro Monat gegenüber dem Durchschnittswert für die 3 Monate vor Therapiebeginn mit AIMOVIG reduziert wurde und diese Reduktion anhand eines Migränetagebuches belegt werden kann.*

Kontrolle nach 6 Monaten:

- *Die Behandlung mit AIMOVIG darf basierend auf einer erneuten Kontrolle durch den Facharzt FMH der Neurologie 6 Monate nach Therapiebeginn nur fortgesetzt werden, wenn die durchschnittliche Anzahl Migränetage pro Monat gegenüber dem Durchschnittswert für die 3 Monate vor Therapiebeginn mit AIMOVIG um mindestens 50% reduziert wurde und diese Reduktion anhand eines Migränetagebuches belegt werden kann.*
- *Die Reduktion um mindestens 50% der Migränetage ist dem Vertrauensarzt des Krankenversicherers schriftlich zu melden.*

Falls eine Therapie mit AIMOVIG nach 3 oder 6 Monaten infolge unzureichender Wirksamkeit abgebrochen werden muss, werden sämtliche weitere Behandlungsversuche mit AIMOVIG oder mit einem anderen CGRP-Rezeptor-Antagonisten od. einem CGRP-Inhibitoren (unabhängig vom Verabreichungsweg) nicht mehr erstattet.

Absetzen der Therapie nach 1 Jahr:

- *Spätestens ein Jahr nach Therapiebeginn muss die Therapie abgesetzt werden. Erleidet der/die Patient(in) innerhalb von 6 Monaten nach Absetzen der Therapie einen Rückfall (mindestens 8 Migränetage in 30 Tagen), kann eine Wiederaufnahme einer CGRP-Rezeptor-Antagonisten od. CGRP-Inhibitoren Therapie (unabhängig vom Verabreichungsweg) mittels erneuter Kostengut-sprache für 12 Monate beantragt werden. Tritt der Rückfall nach 6 Monaten auf, muss der/die Patient(in) erneut die Kriterien wie bei der ersten Verschreibung erfüllen.*

Nach dem 2. Therapiejahr und in den Folgejahren:

- *Sowohl nach dem 2. Therapiejahr und in den Folgejahren muss eine Therapiepause wie oben angegeben eingehalten werden. Danach kann der/die Patient(in) die Therapie mit CGRP-Rezeptor-Antagonisten od. CGRP-Inhibitoren (unabhängig vom Verabreichungsweg) wieder aufnehmen, wenn er/sie die Kriterien erneut erfüllt. Dies kann solange fortgesetzt werden, wie die Therapie noch notwendig und wirksam ist.“*

- avec la condition suivante :

- L'admission dans la LS est limitée à 3 ans. Le titulaire de l'autorisation devra soumettre une nouvelle demande d'admission complète à l'OFSP au plus tard 6 mois avant l'expiration du délai d'admission. Dans le cadre de cette nouvelle demande d'admission, les critères d'efficacité, d'adéquation et d'économicité seront réexaminés. AIMOVIG sera radié de la LS sans la soumission de cette demande.

5 La nouvelle admission est limitée dans le temps jusqu'au 30 juin 2027.