



(20777) AIMOVIG, Novartis Pharma Schweiz AG

Admission pour une durée limitée dans la liste des spécialités (LS) au 1er mars 2021

1 Autorisation Swissmedic

AIMOVIG a été autorisé par Swissmedic le 13 juillet 2018 pour le dosage à 70 mg/ml et le 31 juillet 2019 pour le dosage à 140 mg/ml 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 efficace sur la base des considérations suivantes :

L'erenumab 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.

Médicaments utilisés dans cette indication (thérapie standard) :

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. Dans le domaine des médicaments utilisés de manière off-label, des antidépresseurs sont également employés.

Le galcanezumab et le frémanezumab sont deux autres anticorps monoclonaux qui ciblent le ligand CGRP. Ils ont été admis dans la LS (également avec une limitation dans le temps) après l'erenumab.

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

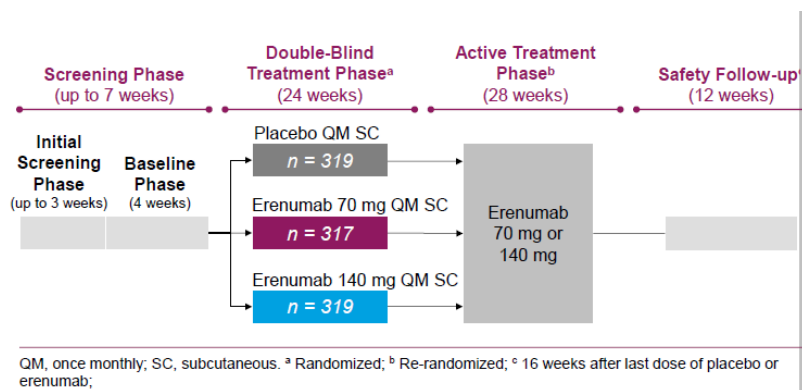
Design :

Essai de phase 3, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, en groupes parallèles (1 :1 :1).

L'étude s'est déroulée en 4 phases :

- 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)





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.

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.

Intervention :

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.

Critères d'inclusion :

- 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)

Critère primaire :

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.

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)
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 \pm 0.2	-3.2 \pm 0.2	-3.7 \pm 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 :

- 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 :

- 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

La probabilité d'une réduction de ≥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).

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.

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 erenumab 70 mg et 55.5% dans le groupe erenumab 140 mg.

Des anticorps anti-érenumab 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.

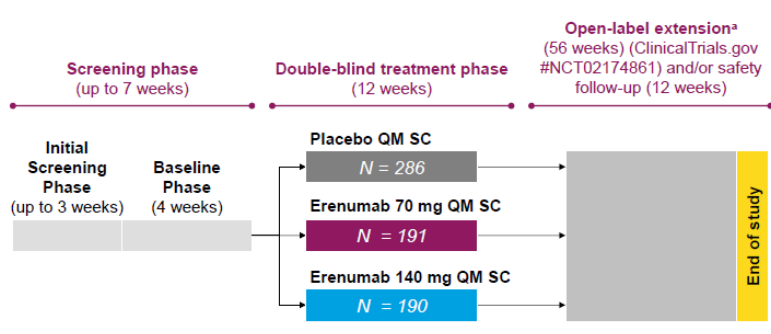
En ce qui concerne le test de la fonction hépatique, le taux de créatinine, la numération totale des neutrophiles, les paramètres vitaux et les résultats de l'électrocardiographie, aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes erenumab et placebo. Aucun décès n'est survenu pendant la phase de traitement en double aveugle.

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 :

Phase 2 - Étude de définition de dose.

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).



Critères d'inclusion :

- 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).

Les autres critères étaient identiques à ceux de l'étude 1.

Critère primaire :

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.

Le tableau suivant résume les résultats des 4 dernières semaines de la phase de traitement en double aveugle.

	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 :

- 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 aiguë par mois.
- Cumul mensuel des heures de céphalées.

Sécurité :

- Effets indésirables
- Valeurs cliniques de laboratoire et paramètres vitaux
- Anticorps anti-erenumab

Le tableau suivant résume les résultats 4 dernières semaines de la phase de traitement en double aveugle :

	placebo (N=281)	érénumab 70mg (N=188)	érénumab 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 aiguë.			
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 aiguë a été obtenue vs placebo.

La réduction des heures de céphalées mensuelles dans les deux groupes de traitement AIMOVIG n'a pas été significative.

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.

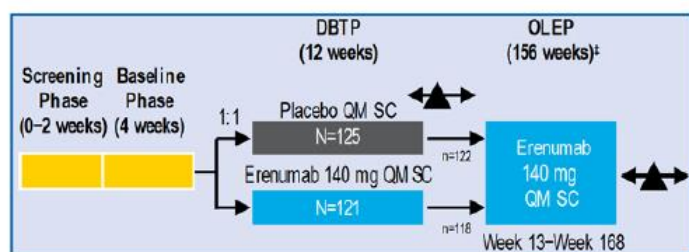
Dans les groupes AIMOVIG, des anticorps de liaison sont apparus dans 14 cas (11 [6%] dans le groupe 70 mg et 3 [2%] dans le groupe 140 mg). Aucun anticorps neutralisant n'a été observé à aucun moment.

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.

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 :

Étude de phase 3b randomisée, contrôlée vs placebo, en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 12 semaines. Cette étude comprenait 2 groupes parallèles.



▲ Follow-up phase: 16 weeks after the last dose of the study drug. † The open-label extension phase is ongoing. N, Number of patients in each treatment arm in the DBTP; n, 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

Intervention :

N = 246, soit

- 121 patients randomisés dans le groupe AIMOVIG 140 mg
- 125 patients randomisés dans le groupe placebo

Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion correspondaient en principe à ceux de l'étude 1 (STRIVE).

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) :

- 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 :

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.

	placebo (N=125)	érenumab 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 aiguë 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'érenumab 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 érenumab 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'érenumab n'a développé d'anticorps de liaison ou de neutralisation pendant la phase de traitement en double aveugle.

Studie 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.

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.

Intervention :

Injection sous cutanée mensuelle de 70mg AIMOVIG vs. placebo.

Critère d'évaluation 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.

Le tableau suivant résume les résultats de la phase de traitement de 12 semaines en double aveugle :

	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 bis -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 d'évaluation 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 :

- 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 :

- Effets indésirables
- Valeurs de laboratoire clinique et paramètres vitaux
- Anticorps anti-érénumab

Le tableau suivant résume les résultats de la phase de traitement de 12 semaines en double aveugle :

	placebo (N=288)	érénumab 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 sur le long terme :

Outre les études énumérées en détail ci-dessus, les résultats à long terme d'AIMOVIG® sont examinés ci-dessous. Des données à long terme sur l'efficacité et la sécurité ont été ou seront recueillies dans les études d'extension ouvertes suivantes :

- **20120178** – étude de phase 2, open-label-extension, menée chez des patients souffrant de **migraines épisodiques**
L'ensemble des données actuelles de cette étude de prolongation de 5 ans comprend 1 an de données d'efficacité (Ashina et al., 2017) et ≥ 4 ans de données de sécurité (Ashina, 2019).
- **20130255** – étude de phase 2b, open-label-extension, menée chez des patients avec **migraine chronique**.

Cette étude, déjà achevée, fournit des données « à long terme » sur la sécurité et l'efficacité sur une période d'un an (Tepper et al., 2020)

- **20120296 (STRIVE)** – étude de phase 3, phase de traitement actif en aveugle chez des patients souffrant de **migraines épisodiques**. (Goadsby et al., 2018)

Les données des études à long terme mentionnées ci-dessus montrent qu'AIMOVIG est efficace et bien toléré dans le cadre d'une utilisation à long terme.

Concernant l'efficacité dans l'extension de l'étude de phase 2 dans la migraine épisodique (20120178 avec 383 patients), 26% des sujets ont montré à la semaine 64 une réduction de 100% du nombre de jours de migraine mensuels (Ashina et al., 2017).

Qui a été accompagnée d'une amélioration de la qualité de vie (MSQ) et de la productivité (MIDAS). Comme le montrent les données récentes à long terme, l'efficacité et la sécurité d'AIMOVIG restent présents après 4.5 ans. Après cette période, un patient sur trois a montré une réduction de 100 % du nombre de jours de migraine, ce qui correspond à une absence totale de migraine (Ashina, 2019).

Il convient également de mentionner à cet égard les données de la grande étude de phase 2b menée chez les migraineux chroniques (20130255 avec 609 patients) avec une durée initiale de 18.1 jours de migraine (Tepper et al., 2020) : La réduction du nombre de jours de migraine après un an a été de -9.3 jours de migraine, ce qui correspond à une réduction de moitié de la valeur initiale. Avec la dose de 140 mg, une réduction de la valeur initiale a été obtenue par rapport à la dose de 70 mg à la semaine 40 et à la semaine 52, un avantage numériquement plus important a été observé. Le bon profil d'efficacité a finalement été confirmé par les résultats à long terme de l'étude de phase 3.

L'interprétation des résultats doit cependant rester prudente car certains patients ont reçu des doses différentes selon les phases de traitements, en particulier dans les études de phase II, et peuvent donc être comptabilisés dans les deux groupes de traitement.

A noter que sur le long terme, les résultats suivants doivent encore arriver :

- Données de tolérance à long terme de l'étude LIBERTY (à l'issue de la phase d'extension de 156 semaines) → prévues en 2022.
- Données d'une étude non-interventionnelle issue des Registres nordiques → prévues en 2024
- Données d'extension à 5 ans de l'étude 20120178 → prévues fin 2020.

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'érénumab 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 :

www.headache.ch *Céphalées et algies faciales Recommandations thérapeutiques* ; Edition 10.1; Révision 2021

Selon les recommandations thérapeutiques Suisses, un traitement préventif devrait être instauré si :

- Plus de trois crises par mois (>5 jours)
- Crises intenses ou de longue durée
- Auras prolongées ou fréquentes
- Traitements de crise mal supportés ou contre-indiqués
- Présence ou risque de céphalées sur abus médicamenteux

- Diminution considérable de la qualité de vie
- Choix du patient

Les traitements préventifs suivants sont mentionnés dans ces lignes directrices:

- Antidépresseurs (amitriptyline*, duloxétine, venlafaxine)
- Anticonvulsivants (lamotrigine, topiramate*, valproate)
- Bêta-bloquants ou autres antihypertenseurs (bisoprolol, candésartan, lisinopril, métoprolol*, propranolol*)
- Anticorps anti-CGRP (érenumab*, framazenumab*, galcanezumab*)
- Antagonistes du calcium (flunarizine*)
- Substances naturelles (magnésium, coenzyme Q10, riboflavine)
- Autres (toxine botulinique type A)

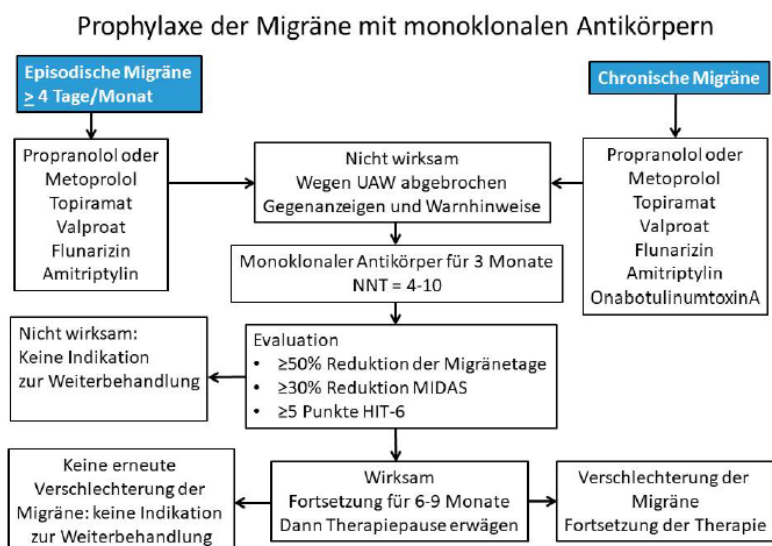
* autorisé en Suisse pour le traitement de la migraine

Selon les directives de la Société suisse pour l'étude des céphalées, des aspects tels que la reconnaissance des agents nocifs et leur élimination ainsi qu'une autogestion adéquate ne sont pas des facteurs négligeables dans la migraine et donc dans la prophylaxie de la migraine.

Dans les directives de la société allemande de neurologie (Entwicklungsstufe S1, 2018), les recommandations suivantes (niveau de preuve élevé) sont proposées pour la sélection des substances pour la prophylaxie de la migraine :

- L'effet prophylactique est prouvé par des études contrôlées pour les bêta-bloquants (propranolol et métoprolol), la flunarizine, et l'acide valproïque, le topiramate et l'amitriptyline.
- Ndlr : les anticorps anti-CGRP n'y étaient pas mentionnés.
- La Société allemande de neurologie (DGN) en coopération avec la Société allemande de la migraine et des céphalées (DMKG) ont publié en 2019 le document suivant « Ergänzung der Leitlinie 030/057 Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne » où figure le schéma de prise en charge ci-dessous.

Flussdiagramm: Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern



Les recommandations de l'American Headache Society AHS datent de 2012 (Lader et al Headache 2012 Jun;52(6):930-45: The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines.). Ils énumèrent le métoprolol, le propranolol et le topiramate, entre autres, comme des traitements prophylactiques efficaces contre la migraine épisodique.

Une prise de position de l'American Headache Society concernant les nouveaux traitements la migraine a été publiée en janvier 2019 → AHS Consensus Statement, (The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice).

“All (ndlr: érénumab, framazenumab, galcanezumab et éptinézumab) may achieve rapid treatment effects over days to weeks, and are effective in patients who have failed prior preventive treatment, as well as in those on concurrent oral preventive treatments”.

“In addition, tolerability profiles are similar to placebo, with injection site reactions being the most common.”

“Conclusions about long-term safety will require real-world clinical experience from use in large, heterogeneous patient populations.”

“These biologics will almost certainly be a higher cost to health insurance plans and patients than currently available oral generic preventive drugs. Therefore, to achieve cost-effective care while ensuring access to those most appropriate for these treatments, it is important that the indications for initiating treatment with anti-CGRP mAbs are widely understood and followed closely (Table 5).”

Table 5.—Indications for Initiating Treatment With Monoclonal Antibodies to Calcitonin Gene-Related Peptide or Its Receptor

Use is approved when ALL of the following are met:
A. Prescribed by a licensed medical provider [†]
B. Patient is at least 18 years of age
C. Diagnosis of ICHD-3 migraine with or without aura [‡] (4–7 monthly headache days) and both of the following:
a. Inability to tolerate (due to side effects) or inadequate response to a 6-week trial of at least 2 of the following:
1. Topiramate
2. Divalproex sodium/valproate sodium [§]
3. Beta-blocker: metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol
4. Tricyclic antidepressant: amitriptyline, nortriptyline
5. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor: venlafaxine, duloxetine
6. Other Level A or B treatments (established efficacy or probably effective) according to AAN-AHS guideline
b. At least moderate disability (MIDAS>11, HIT-6>50)
D. Diagnosis of ICHD-3 migraine with or without aura [‡] (8–14 monthly headache days) and inability to tolerate (due to side effects) or inadequate response to a 6-week trial of at least 2 of the following:
a. Topiramate
b. Divalproex sodium/valproate sodium [§]
c. Beta-blocker: metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol
d. Tricyclic antidepressant: amitriptyline, nortriptyline
e. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor: venlafaxine, duloxetine
f. Other Level A or B treatments (established efficacy or probably effective) according to AAN-AHS guideline
E. Diagnosis of ICHD-3 chronic migraine [‡] and EITHER a or b:
a. Inability to tolerate (due to side effects) or inadequate response to a 6-week trial of at least 2 of the following:
1. Topiramate
2. Divalproex sodium/valproate sodium [§]
3. Beta-blocker: metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol
4. Tricyclic antidepressant: amitriptyline, nortriptyline
5. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor: venlafaxine, duloxetine
6. Other Level A or B treatments (established efficacy or probably effective) according to AAN-AHS guideline
b. Inability to tolerate or inadequate response to a minimum of 2 quarterly injection (6 months) of onabotulinumtoxinA

AAN-AHS, American Academy of Neurology-American Headache Society; HIT, Headache Impact Test; ICHD, International Classification of Headache Disorders; MHDs, monthly headache days; MIDAS, Migraine Disability Assessment.

[†]Doctor of medicine, doctor of osteopathy, advanced practice provider (DDS [Doctor of Dental Surgery] or DMD [Doctor of Medicine in Dentistry or Doctor of Dental Medicine]).

[‡]Patient can only meet criteria for C, D, or E.

[§]Not for use in women of childbearing potential who lack an appropriate method of birth control.^{34,35}

“It is recommended that the benefits of anti-CGRP mAbs be assessed after 3 months of treatment for those administered monthly and 6 months after the start of quarterly treatments. After 3 or 6 months of treatment, clinicians and patients should reassess the benefits of mAbs and continue treatment only if treatment benefits can be documented (Table 6).”

Table 6.—Criteria for Continuation of Monoclonal Antibodies to Calcitonin Gene-Related Peptide or Its Receptor or Neuromodulation Therapy[†]

Reauthorization after initial use [‡] is approved when EITHER of the following criteria are met:	
1.	Reduction in mean monthly headache days of ≥50% relative to the pretreatment baseline (Diary documentation or healthcare provider attestation)
2.	A clinically meaningful improvement in ANY of the following validated migraine-specific patient-reported outcome measures:
a.	MIDAS
i.	Reduction of ≥5 points when baseline score is 11–20
ii.	Reduction of ≥30% when baseline scores >20
b.	MPFID
i.	Reduction of ≥5 points
c.	HIT-6
i.	Reduction of ≥5 points

HIT, Headache Impact Test; MHD, monthly headache day; MIDAS, Migraine Disability Assessment; MPFID, Migraine Physical Function Impact Diary.
 Reauthorization duration: Indefinite; guided by patient response and healthcare provider attestation.
[†]Exceptions to these criteria may be made under circumstances when deemed medically indicated by the prescribing licensed healthcare provider.
[‡]Initial authorization: 3 months for treatments administered monthly; for treatments delivered quarterly (every 3 months), 2 cycles of treatment (6 months).

Comparaison de l'efficacité avec d'autres médicaments

Selon l'information professionnelle sur le médicament, les bêta-bloquants, les antagonistes du calcium, les anticonvulsivants et les inhibiteurs de la CGRP sont indiqués pour la prophylaxie de la migraine. Pour ce qui est des médicaments utilisés de manière off-label, des antidépresseurs sont également employés.

Dans une méta-analyse (Jackson JL et al PLoS One. 2015 Jul 14;10 : A Comparative Effectiveness MetaAnalysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache) les données suivantes sont mentionnées pour l'efficacité de la prophylaxie de la migraine chez les patients souffrant de migraines épisodiques pour les substances dont l'indication figure dans l'Information Suisse sur le médicament :

- métoprolol : -0.94 jours de céphalée/mois (IC 95%: -1.4 à -0.46)
- propranolol : -1.3 jours de céphalée/mois (IC 95%: -2 à -0.62)
- flunarizine : -1.1 jours de céphalée/mois (IC 95%: -1.6 à -0.67)
- topiramate : -1.1 jours de céphalée/mois (IC 95%: -1.9 à -0.73)

Les données des études sur l'érénumab, le galcanezumab, et le frémanezumab sont comparables en raison de la similitude des plans d'étude et sont énumérées dans les tableaux suivants :

Migraine épisodique			
	Érénumab	Galcanezumab	Frémanezumab
Étude	STRIVE (Phase 3, 4-6 mois vs référence)	EVOLVE-1/EVOLVE-2 (Phase 3, 6 mois vs référence)	Dodick et al. (Phase 3, 3 mois vs référence)
Nbr de jour de migraine de référence	8.3 (70 mg) 8.3 (140 mg) 8.2 (placebo)	9.06 – 9.2 (placebo, 120 mg, 240 mg)	9.3 (1/4 annuel) 8.9 (mensuel) 9.1 (placebo)
Critère de mesure	Nbr de jour de migraine	Nbr de jour de migraine	Nbr de jour de migraine
Taux de réduction de 50%	43.3% (70 mg) 50.0% (140mg) 26.6% (placebo)	62.3% (120 mg) 60.9% (240 mg) 38.6% (placebo)	44.4% (1/4 annuel) 47.7% (mensuel) 27.9% (placebo)
Diminution des jours de migraine vs phase de référence	-3.2 (70 mg) -3.7 (140 mg) -1.8 (placebo)	-4.5 (120 mg) -4.4 (240 mg) -2.6 (placebo)	-3.5 (1/4 annuel) -3.7 (mensuel) -2.2 (placebo)

L'étude LIBERTY a également été menée chez des patients avec migraine épisodique mais ne peut être utilisée dans cette comparaison dans la mesure où les patients inclus ne sont pas comparables à ceux des autres études (patients ayant essayé d'autres traitements préventifs sans succès au préalable) et dans la mesure où le critère de jugement principal était différent.

Migraine chronique

	Érénumab	Galcanezumab	Fremanézumab
Étude	Tepper et al. 2017 (Phase 2, 3 mois vs référence)	REGAIN (Phase 3, 3 mois vs référence)	Silberstein et al. (Phase 3, 3 mois vs référence)
Nbr de jour de migraine de référence	17.9 (70 mg) 17.8 (140 mg) 18.2 (placebo)	19.4 (120 mg) 19.2 (240 mg) 19.6 (placebo)	13.2 (1/4 annuel) 12.8 (mensuel) 13.3 (placebo)
Critère de mesure	Nbr de jour de migraine	Nbr de jour de migraine	Nbr de jour de céphalée
Taux de réduction de 50%	40% (70 mg) 41% (140mg) 23% (placebo)	27.6% (120 mg) 27.5% (240 mg) 15.4% (placebo)	38% (1/4 annuel) 41% (mensuel) 18% (placebo)
Diminution des jours de migraine vs phase de référence	-6.6 (70 mg) -6.6 (140 mg) -4.2 (placebo)	-4.8 (120 mg) -4.6 (240 mg) -2.7 (placebo)	-4.3 (1/4 annuel) -4.6 (mensuel) -2.5 (placebo)

Bien que les inhibiteurs du CGRP appartiennent à une classe de substances entièrement nouvelle, leur effet sur la prophylaxie de la migraine semble être tout aussi modeste que celui des substances déjà approuvées pour cette indication. Cependant, les données des anciennes études ne sont pas comparables avec celles des études sur les inhibiteurs du CGRP en raison des différents designs des études. Les données des études pour l'érénumab, le galcanezumab et le fremanézumab suggèrent un effet comparable dans une comparaison indirecte de faible niveau de preuve.

Les « anciennes » substances énumérées dans la méta-analyse comme prophylaxie de la migraine ont des profils d'effets secondaires défavorables, qui conduisent souvent à l'arrêt du traitement. Le profil de sécurité des inhibiteurs du CGRP semble meilleur sur la base des données disponibles à ce jour, mais les études à long terme font défaut. La répartition des récepteurs CGRP dans l'organisme et le cerveau est omniprésente. On ne peut donc pas exclure des effets secondaires à long terme.

La forme d'application sous-cutanée des inhibiteurs du CGRP permet une administration mensuelle ou trimestrielle, alors que les thérapies standards énumérées ci-dessus doivent être prises quotidiennement. Cette nouvelle classe de substances offre ainsi une option thérapeutique différente pour la prophylaxie de la migraine, qui peut être envisagée après l'échec des thérapies standard.

Synthèse et évaluation de l'efficacité

Dans les quatre études, un effet significatif par rapport au placebo a été démontré, cet effet est considéré comme comparable aux traitements de référence plus anciens. Les données de la méta-analyse ne permettent pas d'effectuer de comparaison directe, car les données sont plus anciennes et le design des études est différent.

Les études menées avec érénumab, galcanezumab et frémanezumab ont été effectuées vs placebo et ne permettent pas d'effectuer des comparaisons directes. Des comparaisons indirectes, donc de moins bon niveau de preuve, permettent de conclure à un effet similaire.

Les données issues des études à long terme disponibles à ce jour semblent indiquer qu'AIMOVIG est efficace et bien toléré dans le cadre d'une utilisation à long terme. Cependant ces données ne permettent pas à l'heure actuelle d'exclure certains effets indésirables à long terme, notamment des effets indésirables cardiovasculaires.

3 Évaluation de l'adéquation

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

Posologie / Dosage / Taille des emballages

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

Additional monitoring ▼

"This medicine is under additional monitoring, meaning that it is monitored even more intensively than other medicines."

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 Topiramat 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, Topiramat, 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, Topiramat, 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 :

« Le service médical rendu par AIMOVIG est modéré uniquement chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien). »

Selon NICE :

“NICE has said that a new drug for preventing migraine is not a cost effective use of NHS resources, in final draft guidance published on 26 September 2019.

The evidence shows that erenumab is a clinically effective treatment compared with best supportive care. However, the committee remained concerned that the clinical trials didn't include people who had already unsuccessfully tried other preventive treatments – a group the committee felt were most in need of treatment.

The company provided additional evidence to show the long-term effectiveness of erenumab, However, the committee was concerned that this only included people with episodic migraine and did not specify how many treatments had failed before erenumab. The committee therefore considered this data referred to a different population than that being considered in the appraisal. The committee's

conclusion that, based on the available evidence, it was unclear whether erenumab works in the long term, remained unaltered.

For chronic migraine there was no direct evidence comparing erenumab with NICE-approved botulinum toxin type A which is considered current practice in the NHS in England. Therefore, the committee reaffirmed its view that there was a high degree of uncertainty as to whether erenumab is more clinically effective than that treatment.

The company did not submit any updated cost-effectiveness analysis for episodic migraine. Because of these factors, and after considering the proposed new commercial arrangement, the cost-effectiveness estimates for erenumab remain higher than what NICE usually considers to be acceptable.”

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.

Les médicaments peu onéreux utilisés en prophylaxie des migraines avant l'arrivée des inhibiteurs du CGRP/antagonistes du récepteur du CGRP proviennent de diverses classes thérapeutiques et présentent des profils d'effets indésirables marqués qui conduisent fréquemment à l'arrêt de la thérapie. Le choix du traitement est également influencé par la présence de comorbidités chez le patient. En ce qui concerne la nouvelle classe de traitement (inhibiteurs du CGRP/antagonistes du récepteur du CGRP) il y a à ce jour 3 substances (érenumab, galcanenzumab et frémanezumab) qui sont autorisées en Suisse. Elles sont toutes les trois remboursées par l'assurance de base mais en 3^{ème} ligne de traitement et selon les limitations en vigueur.

Évaluation de l'adéquation

AIMOVIG se positionne dans le cadre de la prophylaxie de la migraine au même titre qu'AJOVY et EMGALITY. C'est-à-dire qu'il représente une 3^{ème} ligne de traitement et ne devrait être employé que chez les patients très lourdement touchés, soit chez les patients souffrant de migraine chronique selon la définition ICHD-3, soit chez les patients avec migraines épisodiques présentant au moins 8 jours de migraine par mois d'une durée d'au moins 4 heures par jour.

4 Évaluation du caractère économique

Le médicament est considéré comme économique dans les conditions suivantes :

- sur la base de la CT suivante pour AIMOVIG 70 mg/ml, 1 stylo pré-rempli :

Préparation (substance)	Dosage	PEF [Fr.]	Posologie	Coût annuel [Fr.]
AJOVY (frémanezumab)	225mg	451.76	12 x 225mg = 2700mg	5'421.12
EMGALITY (galcanezumab)	120mg	487.07	12 x 120mg = 1'440mg	5'844.84
TQV-Niveau				5'915.94
TQV-Preis				469.415

- sans prime à l'innovation,
- compte tenu de la comparaison avec les prix pratiqués à l'étranger fournie par le titulaire de l'autorisation datée du 2 février 2021, sur la base des prix pratiqués dans 6 des 9 pays de référence (A, D, DK, FI, S, UK) et des taux de change suivants : CHF 1,07/EUR, CHF 1,20/GBP, CHF 0,1436/DKK et CHF 0,1021/SEK. Il en résulte le prix suivant pour les différents emballages :

	CPE (PF)
Solution injectable, 70 mg/ml et 140 mg/ml (flat pricing), 1 stylo pré-rempli	Fr. 403.78

- les prix issus de la CPE et de la CT comptent chacun pour moitié,
- en ce qui concerne le PF des autres emballages, un flat pricing a été appliqué,
- aux prix de :

	FAP	PP
Solution injectable, 70 mg/ml, 1 stylo pré-rempli	Fr. 436.60	Fr. 517.60
Solution injectable, 140 mg/ml, 1 stylo pré-rempli	Fr. 436.60	Fr. 517.60

- avec une limitation :

Limitation limitée jusqu'au 29.02.2024

„Le traitement nécessite une garantie de prise en charge des frais par l'assureur maladie, après consultation préalable du médecin conseil. L'octroi de la garantie de prise en charge des frais doit couvrir une période de 12 mois.

Le diagnostic, la prescription d'AIMOVIG et le suivi ne doivent être effectués que par un spécialiste FMH en neurologie.

AIMOVIG est remboursé pour le traitement de patients adultes souffrant de migraine chronique pré-existante depuis au moins un an (valeur de référence: au moins 15 jours de migraine par mois d'une durée d'au moins 4h par jour sans traitement, intégralement documentés sur au moins 3 mois) ou de migraine épisodique (valeur de référence: au moins 8 jours de migraine par mois d'une durée d'au moins 4h par jour, intégralement documentés sur au moins 3 mois, avec aura ou avec forte intensité de la douleur en association avec de fortes nausées/forts vomissements ou avec une photophobie ou phonophobie handicapante), dès lors que les patients ont insuffisamment répondu à au moins deux traitements prophylactiques avec un bêtabloquant, un antagoniste calcique ou un anticonvulsivant ayant respectivement été utilisés pendant au moins 3 mois, ou chez lesquels tous les agents prophylactiques antimigraineux susmentionnés sont contre-indiqués ou si ces traitements ont dû être interrompus en raison d'effets secondaires prouvés et cliniquement pertinents. Une réponse insuffisante est considérée comme prouvée lorsqu'après 3 mois de traitement par un agent prophylactique antimigraineux aucune réduction d'au moins 50% du nombre de jours de migraine n'est obtenue par rapport au début du traitement.

Sur demande, les documents suivants doivent être soumis au médecin conseil de l'assureur maladie:

- *Documentation de la durée du traitement avant le traitement par AIMOVIG et de la réponse insuffisante au traitement par des agents prophylactiques (p.ex. à partir des antécédents médicaux ou du journal de la migraine)*

- Avant le début du traitement: journal de la migraine débutant au moins 3 mois avant le traitement par AIMOVIG
- Après le début du traitement: journal de la migraine après 3, 6 et 12 mois de traitement par AIMOVIG

Contrôle après 3 mois:

- Le traitement par AIMOVIG ne peut être poursuivi que si le nombre moyen de jours de migraine par mois, contrôlé par un spécialiste FMH en neurologie après 3 mois, a diminué par rapport à la valeur moyenne des 3 mois précédant le début du traitement par AIMOVIG et si cette réduction peut être prouvée à partir d'un journal de la migraine.

Contrôle après 6 mois:

- Le traitement par AIMOVIG ne peut être poursuivi que si le nombre moyen de jours de migraine par mois, contrôlé par un spécialiste FMH en neurologie après 6 mois, a diminué d'au moins 50% par rapport à la valeur moyenne des 3 mois précédant le début du traitement par AIMOVIG et si cette réduction peut être prouvée à partir d'un journal de la migraine.
- La réduction d'au moins 50% du nombre de jours de migraine doit être notifiée par écrit au médecin conseil de l'assureur maladie.

Si le traitement par AIMOVIG doit être interrompu après 3 ou 6 mois en raison d'une efficacité insuffisante, toute nouvelle tentative de traitement par AIMOVIG, ou par un autre antagoniste des récepteurs du CGRP ou inhibiteur du CGRP, ne sera plus remboursée.

Arrêt du traitement au bout d'un an:

- Le traitement doit être arrêté au plus tard un an après le début du traitement. Si le patient présente une rechute dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement (au moins 8 jours de migraine sur 30 jours), la reprise d'un traitement par un antagoniste des récepteurs CGRP ou un inhibiteur du CGRP peut être demandée au moyen d'une nouvelle garantie de prise en charge des frais pour une période de 12 mois. Si la rechute survient après 6 mois, le patient doit à nouveau répondre aux critères comme pour la première prescription.

Après la 2^e année de traitement et pour les années suivantes:

- Une interruption du traitement doit être observée telle qu'indiquée ci-dessus après la 2^e année de traitement et au-delà. Le patient pourra ensuite reprendre le traitement avec des antagonistes des récepteurs du CGRP ou des inhibiteurs du CGRP s'il remplit à nouveau les critères. Ceci pourra être poursuivi tant que la thérapie sera nécessaire et efficace.
- sans condition

5 L'admission est effectuée pour une durée limitée jusqu'au 29 février 2024.