



## (20977) AJOVY, Teva Pharma AG

### Admission pour une durée limitée dans la liste des spécialités (LS) au 1<sup>er</sup> novembre 2021

#### 1 Autorisation Swissmedic

AJOVY a été autorisé par Swissmedic le 6 décembre 2019 avec l'indication suivante :

„ Prophylaxie de la migraine chez l'adulte lorsqu'un traitement préventif est indiqué. ”

#### 2 Évaluation de l'efficacité

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

Dans le cadre de cette demande d'admission, le titulaire de l'autorisation a fourni comme demandé les résultats de l'étude HALO LTS (Long-term safety), ainsi que ceux de l'étude FINESSE menée en Allemagne et en Autriche.

En ce qui concerne l'étude PEARL, le titulaire de l'autorisation n'a pas pu fournir de données (même intermédiaires) dans la mesure où en raison de la pandémie, le début de l'étude a été retardé dans tous les pays participants, y compris la Suisse. Le premier patient suisse n'a été recruté qu'en août 2020 et à fin avril 2021, il n'y avait que 303 patients recrutés, il n'était ainsi pas possible de soumettre ces données.

Le titulaire de l'autorisation a également soumis les résultats de l'étude FOCUS OLE (open-label period of phase 3b FOCUS study), d'une analyse post-hoc de l'étude HALO CM complétée par des données issues d'analyses post-hoc de l'étude HALO LTS présentées sous forme de posters.

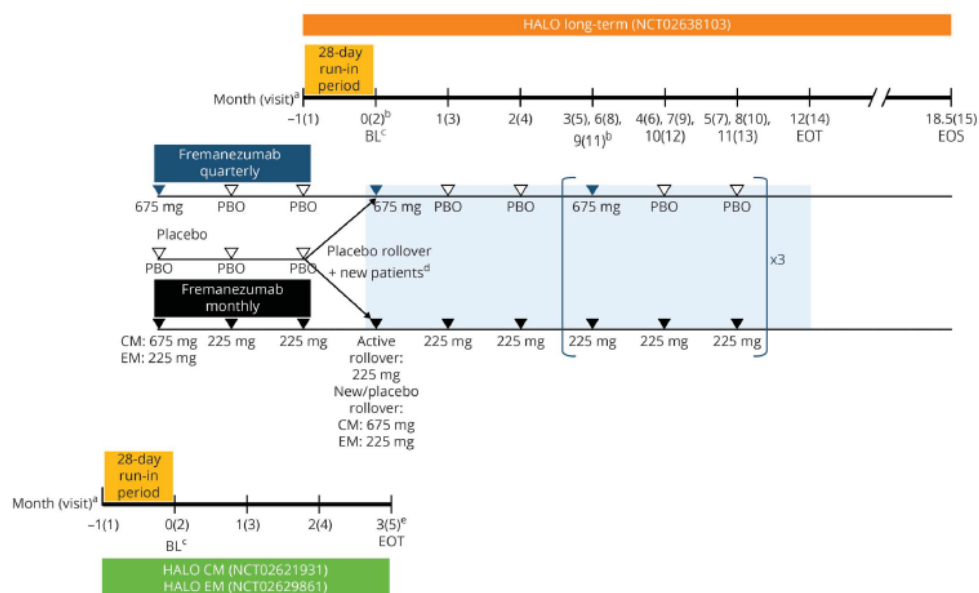
Les résultats de HALO LTS viennent compléter et confirmer sur le long terme ceux des études ayant mené à l'autorisation (HALO CM, HALO EM et FOCUS).

**Étude 1: HALO LTS – Goadsby P. (2020). Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: a randomized study. Neurology 2020, 95 (18), 2487-2499.**

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Design | Étude de phase 3, d'une durée de 52 semaines, multicentrique, randomisée, non-contrôlée, menée en double-aveugle et en groupes parallèles dont le but était d'évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité du fremanezumab administré soit 1x par mois, soit tous les 3 mois chez des patients souffrant de migraine chronique (CM) ou de migraine épisodique (EM). |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

La population de cette étude (n=1'890) comprenait d'une part une partie des patients qui avaient terminé HALO CM ou HALO EM (rollover patients), ainsi que des nouveaux patients (new patients).

**Figure 1** Study design for the long-term safety and efficacy study of fremanezumab



Critères d'inclusion

- Âge compris entre 18 et 70 ans.
- Antécédent de migraine (selon la classification internationale ICHD-3 beta) datant d'au moins 12 mois avant le screening.
- Les patients étaient classés soit dans le groupe CM ou EM sur la base du nombre de maux de têtes récoltés à l'aide d'un agenda électronique pour le relevé des migraines sur une période de run-in de 28 jours. (CM n=1'110, EM n=780).

Les co-médications suivantes étaient autorisées :

- Chez les patients « rollover » : au maximum 1 autre traitement en prévention des migraines
- Chez les patients « new » : au maximum 2 autres traitements en prévention des migraines.
- Médicaments contre la migraine (aigüe) si nécessaire.

Intervention

Les patients « rollover » qui avaient reçu le fremanezumab dans les études HALO CM et EM ont continué avec le même régime de traitement (1x par mois ou 1x tous les 3 mois).

Les patients « rollover » qui avaient reçu le placebo initialement et les « new » patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir le fremanezumab soit 1x par mois, soit 1x tous les 3 mois sur une durée de 12 mois.

- **Régime 1x tous les 3 mois** : fremanezumab 675 mg administré en s.c. tous les 3 mois et placebo aux visites intermédiaires (pour tous les patients CM et EM).
- **Régime 1x par mois** :
  - **patients CM** : fremanezumab 675 mg le 1<sup>er</sup> mois suivi de 225 mg chaque mois. → ! ce schéma ne correspond pas à l'AMM pour AJOVY !
  - **patients EM** : fremanezumab 225 mg chaque mois.

Critère d'évaluation primaire

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la **sécurité** et la **tolérance** du fremanezumab sur le long terme. L'évaluation a été effectuée sur la population en ITT, qui correspond à la « safety population ».

Le critère d'évaluation primaire était ainsi **la survenue d'effets indésirables (EI)** incluant :

- les réactions au site d'injection (immédiates et 1 heure après l'injection),
- tests de laboratoire clinique
- paramètres vitaux
- ECG
- examens physiques
- score d'évaluation de la gravité du suicide de Columbia (C-SSRS)

A l'exception du premier point, tous les autres critères étaient évalués par les investigateurs lors de la visite suivante.

### Résultats :

Des EI ont été rapportés chez 84% à 89% des patients dans chacun des groupes de traitement. Les réactions au site d'injection étaient les plus fréquentes. Le tableau ci-dessous présente les résultats obtenus.

**Table 2** AEs in the safety population<sup>a</sup>

|                                                                         | Fremanezumab           |                      |                        |                      |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|
|                                                                         | CM                     |                      | EM                     |                      |
|                                                                         | Quarterly<br>(n = 550) | Monthly<br>(n = 558) | Quarterly<br>(n = 394) | Monthly<br>(n = 386) |
| <b>Patients with AEs, n (%)</b>                                         |                        |                      |                        |                      |
| ≥1 AEs                                                                  | 461 (84)               | 498 (89)             | 330 (84)               | 323 (84)             |
| ≥1 Treatment-related AEs                                                | 299 (54)               | 328 (59)             | 213 (54)               | 223 (58)             |
| ≥1 AEs leading to study discontinuation                                 | 20 (4)                 | 18 (3)               | 20 (5)                 | 18 (5)               |
| ≥1 Serious AEs                                                          | 38 (7)                 | 35 (6)               | 21 (5)                 | 21 (5)               |
| Death <sup>b</sup>                                                      | 0                      | 0                    | 0                      | 0                    |
| <b>Common AEs (occurring in &gt;4% of patients in any group), n (%)</b> |                        |                      |                        |                      |
| Injection-site induration                                               | 165 (30)               | 196 (35)             | 113 (29)               | 145 (38)             |
| Injection-site pain                                                     | 157 (29)               | 182 (33)             | 118 (30)               | 123 (32)             |
| Injection-site erythema                                                 | 138 (25)               | 171 (31)             | 85 (22)                | 103 (27)             |
| Upper respiratory tract infection                                       | 77 (14)                | 72 (13)              | 59 (15)                | 45 (12)              |
| Nasopharyngitis                                                         | 64 (12)                | 61 (11)              | 41 (10)                | 51 (13)              |
| Injection-site hemorrhage                                               | 42 (8)                 | 44 (8)               | 17 (4)                 | 28 (7)               |
| Sinusitis                                                               | 40 (7)                 | 39 (7)               | 19 (5)                 | 18 (5)               |
| Urinary tract infection                                                 | 39 (7)                 | 28 (5)               | 22 (6)                 | 24 (6)               |
| Injection-site pruritus                                                 | 26 (5)                 | 39 (7)               | 15 (4)                 | 35 (9)               |
| Bronchitis                                                              | 23 (4)                 | 25 (4)               | 21 (5)                 | 14 (4)               |
| Influenza                                                               | 22 (4)                 | 30 (5)               | 11 (3)                 | 11 (3)               |

Abbreviations: AE = adverse event; CM = chronic migraine; EM = episodic migraine.

<sup>a</sup>The safety population included all patients who received ≥1 dose of study drug.

<sup>b</sup>One patient died of cerebrovascular accident that resulted from a ruptured intracranial aneurysm =300 days after the last dose of fremanezumab.

### Sécurité cardiovasculaire :

Les EI cv étaient peu fréquents, étaient principalement de sévérité faible à modérée et sont survenus de manière similaire entre les différents groupes de l'étude. L'EI le plus fréquemment rapporté était l'hypertension (relevé chez 2% des patients). Les valeurs moyennes et médianes de pression artérielle n'ont pas changé de manière notable sur la période de traitement de 12 mois et ce, indépendamment de la présence d'antécédents d'hypertension ou de l'utilisation de médicaments contre l'hypertension.

Chez les patients qui présentaient une hypertension en début d'étude, les valeurs moyennes et médianes de pression artérielle à la fin des 12 mois de traitement étaient numériquement inférieures à celle de base.

Selon les investigateurs, les données de sécurité et de tolérance observées dans cette étude sont comparables à celles observées pour les autres anticorps monoclonaux de

la voie du CGRP. Et le profil d'EI du fremanezumab relevé dans cette étude est similaire à celui rapporté précédemment dans les autres études menées → **aucun signal de sécurité n'a été identifié.**

Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation de l'efficacité préspecifiés comprenaient :

- Le changement moyen mesuré à 3 mois, 6 mois et 12 mois par rapport au début du traitement :
  - du nombre mensuel de jours de migraine.
  - du nombre de jours avec maux de tête d'intensité au moins modérée.
  - du nombre de jours avec maux de tête de n'importe quelle intensité.
  - du nombre de jours avec utilisation de tout type de traitement aigu contre les maux de tête.
- Les proportions de patients présentant une réduction de  $\geq 50\%$  par rapport au départ du nombre moyen mensuel de jours de migraine aux 6<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> mois.
- Chez les patients avec CM → modification du score HIT-6 (6-item Headache Impact Test) à 6 et 12 mois par rapport au début (score validé permettant de mesurer l'impact des maux de tête chez les patients).
- Chez les patients avec EM → modification du score MIDAS (migraine disability assessment) à 6 et 12 mois par rapport au début (score validé permettant d'évaluer l'invalidité liée aux maux de tête).

### Résultats :

**Table 4** Summary of efficacy endpoints in the full analysis set population

|                                                                                                         | Fremanezumab           |                      |                        |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|
|                                                                                                         | CM                     |                      | EM                     |                      |
|                                                                                                         | Quarterly<br>(n = 549) | Monthly<br>(n = 554) | Quarterly<br>(n = 393) | Monthly<br>(n = 382) |
| <b>Mean (SE) change in monthly number of migraine days</b>                                              |                        |                      |                        |                      |
| Baseline to month 3                                                                                     | -6.0 (0.3)             | -6.7 (0.3)           | -4.7 (0.2)             | -4.8 (0.2)           |
| Baseline to month 6                                                                                     | -6.5 (0.3)             | -7.6 (0.3)           | -5.0 (0.2)             | -4.9 (0.2)           |
| Baseline to month 12                                                                                    | -7.2 (0.3)             | -8.0 (0.3)           | -5.2 (0.2)             | -5.1 (0.2)           |
| <b>Mean (SE) change in monthly number of headache days of at least moderate severity</b>                |                        |                      |                        |                      |
| Baseline to month 3                                                                                     | -5.5 (0.3)             | -5.8 (0.3)           | -3.8 (0.2)             | -3.8 (0.2)           |
| Baseline to month 6                                                                                     | -5.7 (0.3)             | -6.5 (0.3)           | -4.1 (0.2)             | -3.9 (0.2)           |
| Baseline to month 12                                                                                    | -6.4 (0.3)             | -6.8 (0.3)           | -4.4 (0.2)             | -4.2 (0.2)           |
| <b>Mean (SE) change in monthly number of headache days of any severity</b>                              |                        |                      |                        |                      |
| Baseline to month 3                                                                                     | -5.9 (0.3)             | -6.4 (0.3)           | -4.2 (0.2)             | -4.1 (0.2)           |
| Baseline to month 6                                                                                     | -6.3 (0.3)             | -7.1 (0.3)           | -4.5 (0.2)             | -4.3 (0.2)           |
| Baseline to month 12                                                                                    | -7.2 (0.3)             | -7.8 (0.3)           | -4.9 (0.2)             | -4.8 (0.2)           |
| <b>Mean (SE) change in monthly number of days with any acute headache medication use</b>                |                        |                      |                        |                      |
| Baseline to month 3                                                                                     | -4.9 (0.3)             | -5.4 (0.3)           | -4.0 (0.2)             | -3.7 (0.2)           |
| Baseline to month 6                                                                                     | -5.2 (0.3)             | -5.9 (0.3)           | -4.3 (0.2)             | -4.1 (0.2)           |
| Baseline to month 12                                                                                    | -6.0 (0.3)             | -6.2 (0.3)           | -4.6 (0.2)             | -4.3 (0.2)           |
| <b>Patients with <math>\geq 50\%</math> reduction in monthly average number of migraine days, n (%)</b> |                        |                      |                        |                      |
| Baseline to month 3                                                                                     | 218 (42)               | 254 (48)             | 218 (59)               | 221 (61)             |
| Baseline to month 6                                                                                     | 214 (44)               | 260 (54)             | 224 (65)               | 204 (60)             |
| Baseline to month 12                                                                                    | 231 (53)               | 248 (57)             | 206 (66)               | 203 (68)             |
| <b>Mean (SE) change in HIT-6 score<sup>a</sup></b>                                                      |                        |                      |                        |                      |
| Baseline to month 6                                                                                     | -6.9 (0.3)             | -8.1 (0.3)           | NA                     | NA                   |
| Baseline to month 12                                                                                    | -7.8 (0.4)             | -8.4 (0.4)           | NA                     | NA                   |
| <b>Mean (SE) change in MIDAS score<sup>b</sup></b>                                                      |                        |                      |                        |                      |
| Baseline to month 6                                                                                     | NA                     | NA                   | -27.2 (1.6)            | -27.1 (1.7)          |
| Baseline to month 12                                                                                    | NA                     | NA                   | -26.0 (1.6)            | -27.4 (1.8)          |

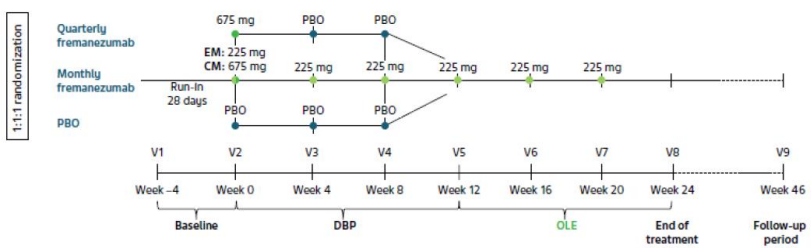
Abbreviations: CM = chronic migraine; EM = episodic migraine; HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test; MIDAS = Migraine Disability Assessment; NA = not applicable; SE = standard error.

<sup>a</sup> HIT-6 was administered only to patients with CM.

<sup>b</sup> MIDAS was administered only to patients with EM.

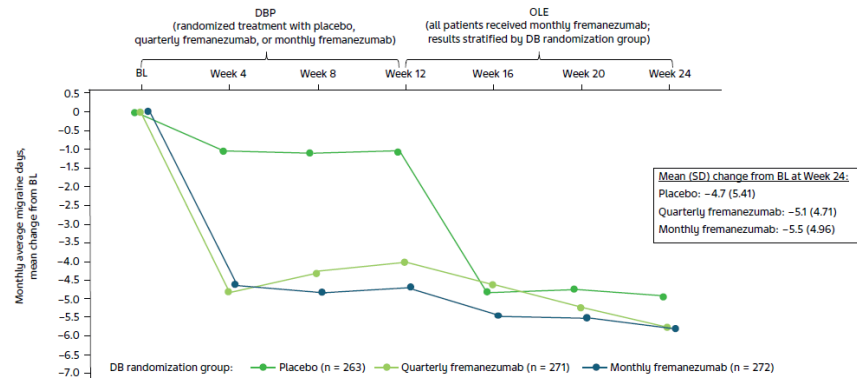
A noter que tous ces résultats sont de nature exploratoire !

**Étude 2 : FOCUS OLE – Ashina M. (2020). Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medication during the open-label period of the phase 3b FOCUS study. Poster presented at the 2020 AHS Virtual Annual Meeting.**

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Design et intervention</p>        |  <p>EM, episodic migraine; CM, chronic migraine; PBO, placebo; V, visit; DBP, double-blind period; OLE, open-label extension.</p> <p><i>Abbildung 4. Design der FOCUS OLE im Anschluss auf die FOCUS Studie. Die OLE Studie umfasste die Wochen 12-24 nach der Randomisierung.</i></p> <p>96% des patients de l'étude en double aveugle FOCUS ont participé à l'étude de suivi ouverte ultérieure FOCUS OLE. <b>Ils ont tous été traités par fremanezumab avec la posologie mensuelle (1x/mois 225 mg) pendant 12 semaines.</b> Ce qui représente 3 injections de 225 mg.</p>                  |
| <p>Critères d'inclusion</p>          | <p>Patients qui ont participé à l'étude FOCUS, pour rappel :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 à 70 ans</li> <li>- Diagnostic de migraine posé avant 50 ans</li> <li>- Antécédent de migraine datant de ≥12 mois avant le screening et remplissant les critères de CM ou EM durant les 28 jours de la phase pré-interventionnelle.</li> <li>- <b>Réponse inadéquate à 2 - 4 classes</b> de traitement prophylactique de la migraine (bêta-bloquants, anticonvulsivants (topiramate), antidépresseurs tricycliques (amitriptyline), antagonistes calciques (flunarizine), antagoniste du récepteur à l'angiotensine II, toxine botulinique A, valproate.</li> </ul> |
| <p>Critère d'évaluation primaire</p> | <p>Le critère d'évaluation primaire de l'étude de suivi FOCUS OLE était (tout comme pour l'étude FOCUS) le changement du nombre mensuel moyen de jours de migraine pendant la période de traitement de 12 semaines par rapport au début de l'étude.</p> <p><b>Résultats :</b></p> <p>807 (sur 838 ; 96%) patients ont participé à l'étude de suivi FOCUS OLE et 772 (92%) patients l'ont terminée. Le traitement par fremanezumab a entraîné une réduction durable du nombre moyen de jours de migraine mensuels.</p>                                                                                                                                                            |

## Efficacy

Figure 2. Change in monthly average migraine days over 24 weeks of treatment.<sup>a</sup>



DBP, double-blind period; OLE, open-label extension; DB, double-blind; BL, baseline; SD, standard deviation; mITT, modified intent-to-treat.  
<sup>a</sup>OLE mITT analysis set.

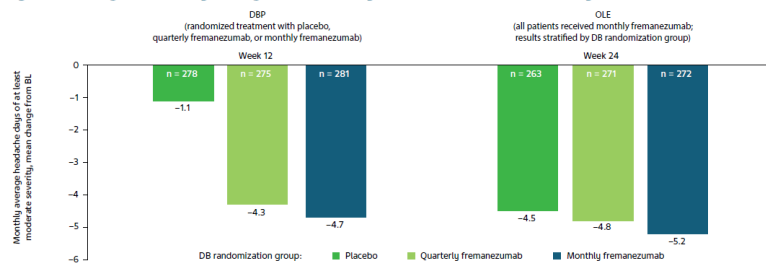
- Fremanezumab treatment resulted in sustained reductions in the monthly average number of migraine days (Figure 2)

Critères d'évaluation secondaires

Les critères secondaires dans FOCUS OLE étaient :

- Le changements du nombre de jours mensuels moyen avec maux de tête d'une sévérité au moins modérée sur les 24 semaines de traitement.
- L'évaluation de la survenue d'EI, d'EI sévères et de l'arrêt de traitement lié aux EI.

Figure 3. Change in monthly average headache days of at least moderate severity over 24 weeks of treatment.<sup>a</sup>



DBP, double-blind period; OLE, open-label extension; DB, double-blind; BL, baseline; mITT, modified intent-to-treat.  
<sup>a</sup>Week 12 change from baseline for the DBP mITT population. Week 24 change from BL for the OLE mITT population.

- Fremanezumab treatment resulted in sustained reductions in the monthly average number of headaches of at least moderate severity (Figure 3)

## Safety

Table 1. Incidence of Serious AEs and AEs Leading to Discontinuation in the DBP and OLE<sup>a</sup>

| AE, n (%)                     | Placebo       |               | Quarterly fremanezumab (CM/EM: 675 mg/ placebo/placebo) |               | Monthly fremanezumab (CM: 675 mg/ 225 mg/225 mg) |               | Monthly fremanezumab (EM: 225 mg/ 225 mg/225 mg) |               |
|-------------------------------|---------------|---------------|---------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------|---------------|
|                               | DBP (n = 277) | OLE (n = 262) | DBP (n = 276)                                           | OLE (n = 271) | DBP (n = 174)                                    | OLE (n = 168) | DBP (n = 111)                                    | OLE (n = 106) |
| Any AE                        | 134 (48)      | 137 (52)      | 151 (55)                                                | 149 (55)      | 85 (49)                                          | 101 (60)      | 44 (40)                                          | 54 (51)       |
| Any serious AE                | 4 (1)         | 9 (3)         | 2 (<1)                                                  | 7 (3)         | 3 (2)                                            | 6 (4)         | 1 (<1)                                           | 1 (<1)        |
| AE leading to discontinuation | 3 (1)         | 4 (2)         | 1 (<1)                                                  | 1 (<1)        | 3 (2)                                            | 2 (1)         | 1 (<1)                                           | 0             |

AE, adverse event; DBP, double-blind period; OLE, open-label extension; CM, chronic migraine; EM, episodic migraine; DB, double-blind.  
<sup>a</sup>DB safety analysis set and open-label safety analysis set.

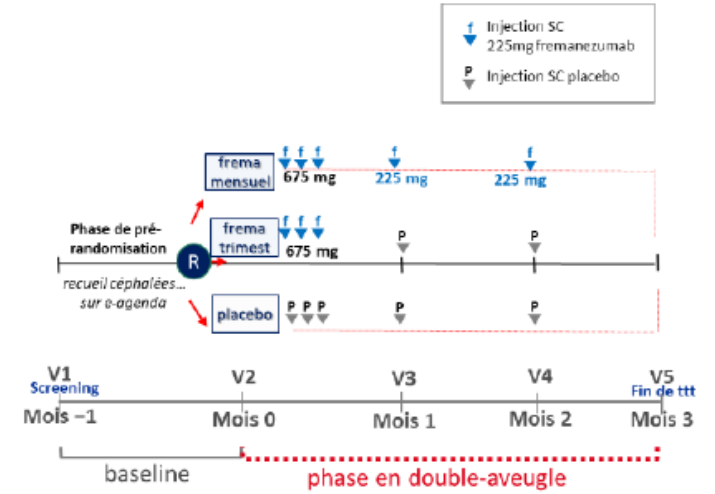
- Incidence of serious AEs and AEs leading to discontinuation were low in both the DBP and OLE (Table 1)
- The most common AEs during both the DBP and OLE were injection-site reactions, including:
  - Injection-site erythema (DBP, 6% [50/838]; OLE, 6% [50/807])
  - Injection-site induration (DBP, 4% [37/838]; OLE, 5% [39/807])
  - Injection-site pain (DBP, 3% [28/838]; OLE, 3% [23/807])

Étude 3: Post hoc analysis from HALO CM study – Lipton et al. (2020). Reversion from chronic migraine to episodic migraine in patients treated with fremanezumab: Post hoc analysis from HALO CM study. Headache 2020, 0: 1-10.

Complétées avec des données sur le long terme, présentées sous forme de posters lors du 13<sup>ème</sup> congrès de la European Headache Federation en 2019. (il s'agit d'analyse post-hoc de l'étude HALO LTS)

- Lipton et al. 2019: Long-term efficacy of fremanezumab in patients who reverted from a chronic to an episodic migraine classification. Poster presented at the 13th European Headache Federation (EHF) Congress in Athens, Greece. May 30th-June 1st.

- **Ailani et al. 2019:** Long-term impact of fremanezumab on headache-related disability and quality of life in patients who reverted from a chronic to an episodic migraine classification. Poster presented at the 13th European Headache Federation (EHF) Congress in Athens, Greece. May 30th-June 1st.

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Design et intervention</p> | <p>Pour rappel l'étude HALO CM est une étude de phase III de supériorité, multicentrique contrôlée randomisée en double-aveugle en groupe parallèles, comparative versus placebo menée chez des patients souffrant de migraine chronique.</p> <p style="text-align: center;"><b>Figure 1. Schéma de l'étude HALO CM</b></p>  <p>Les résultats sur le long terme présentés dans les deux posters sont des analyses post-hoc de l'étude HALO-LTS (présentée ci-dessus sous « Étude 1 »)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>Critères d'évaluation</p>  | <p>L'objectif de l'analyse post-hoc principale était d'évaluer l'effet d'AJOVY sur le taux de conversion de migraines chroniques (CM) en migraines épisodiques (EM).</p> <p>Les résultats observés sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En comparaison aux patients qui ont reçu le placebo, la proportion de patients ayant eu une conversion de CM en EM était plus importante chez ceux qui ont reçu le <b>fremanezumab 1x par mois</b>. 53.7% vs 44.5% ; différence de 9.2% [IC 95% 1.9% - 16.4%] p= 0.012.</li> <li>- En comparaison aux patients qui ont reçu le placebo, la proportion de patients ayant eu une conversion de CM en EM était plus importante chez ceux qui ont reçu le <b>fremanezumab 1x tous les 3 mois</b>. 50.5% vs 44.5% ; différence de 6.0% [IC 95% -1.3% - 13.3%] p= 0.108.</li> </ul> |

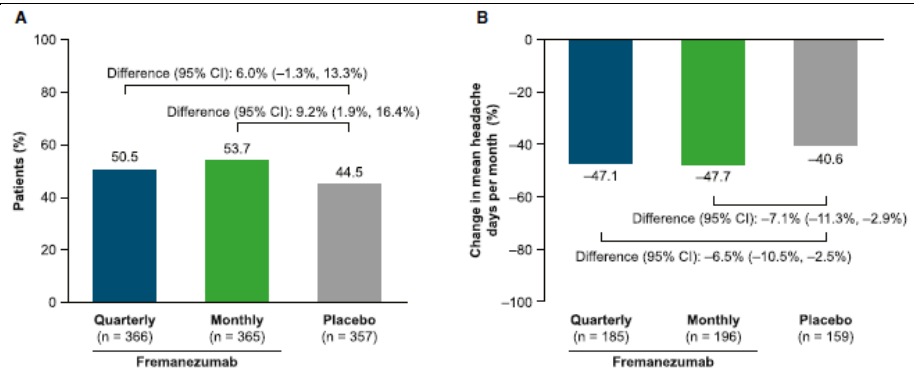


Fig. 1.—Reversion from chronic migraine (CM) to episodic migraine (EM) based on the monthly average number of headache days criteria. (A) Proportion of patients who reverted from CM to EM. (B) Percentage change in the monthly average number of headache days from baseline to Month 3 in patients who reverted from CM to EM. Missing data were not imputed.

Les résultats principaux issus des deux posters sont les suivants :

- A 12 mois, 2/3 des patients souffrant de CM (67%) et traités par fremanezumab ont présenté une conversion en EM.
- Chez les patients atteints de CM qui ont présenté une conversion en EM, le traitement par fremanezumab trimestriel et mensuel a entraîné une réduction progressive du nombre mensuel de jours de céphalées, de jours de migraine et de jours d'utilisation de médicaments en aigu contre les maux de tête sur 12 mois.
- Les patients qui sont passés d'une classification de migraine chronique (CM) à une classification de migraine épisodique (EM) après un traitement par fremanezumab ont maintenu sur 12 mois leur amélioration de l'invalidité liée aux maux de tête.
- Le traitement à long terme par le fremanezumab a amélioré progressivement la qualité de vie des patients.

### Autres données présentées par le titulaire de l'autorisation

Dans le cadre de cette demande, le titulaire de l'autorisation a fourni des données intermédiaires issues de l'étude FINESSE qui a débuté en 2019 et qui est actuellement menée en Allemagne et en Autriche. Il s'agit d'une étude non-interventionnelle dans laquelle les données de 574 patients ont été analysées. Data Cut-off au 15 mai 2021. Le 23 août 2021, le titulaire de l'autorisation a fourni à l'OFSP la publication de la première évaluation intermédiaire officielle de l'étude FINESSE.

Les résultats de l'étude FINESSE donne une idée des taux d'arrêt de traitement en général, à 3 mois, à 6 mois, à 9 mois, à 12 mois et après 12 mois.

FINESSE | BAG Analyse | Studienabbrüche  
Data Cut-off: 15-Mai-2021

N Gesamt = 574 (alle Patienten, welche die Baseline Visite vollständig dokumentiert haben)

|                                            | Abbrecher Gesamt <sup>1)</sup> |        | Abbrecher ≤ 3 Monate <sup>1)</sup> |       | Abbrecher > 3 bis 6 Monate <sup>1)</sup> |       | Abbrecher > 6 bis 9 Monate <sup>1)</sup> |       | Abbrecher > 9 bis 12 Monate <sup>1)</sup> |       | Abbrecher > 12 Monate <sup>1)</sup> |      |
|--------------------------------------------|--------------------------------|--------|------------------------------------|-------|------------------------------------------|-------|------------------------------------------|-------|-------------------------------------------|-------|-------------------------------------|------|
|                                            | N                              | %      | N                                  | %     | N                                        | %     | N                                        | %     | N                                         | %     | N                                   | %    |
| Gesamt                                     | 78                             | 100.0% | 25                                 | 32.1% | 25                                       | 32.1% | 21                                       | 26.9% | 5                                         | 6.4%  | 2                                   | 2.6% |
| Unerwünschtes Ereignis                     | 33                             | 100.0% | 11                                 | 33.3% | 12                                       | 36.4% | 6                                        | 18.2% | 3                                         | 9.1%  | 1                                   | 3%   |
| Tod                                        | 0                              | 100.0% | 0                                  | -     | 0                                        | -     | 0                                        | -     | 0                                         | -     | 0                                   | -    |
| Patient nicht mehr erschienen              | 6                              | 100.0% | 0                                  | 0.0%  | 1                                        | 16.7% | 3                                        | 50.0% | 1                                         | 16.7% | 1                                   | 17%  |
| Patient hat die Einwilligung zurückgezogen | 4                              | 100.0% | 2                                  | 50.0% | 0                                        | 0.0%  | 1                                        | 25.0% | 1                                         | 25.0% | 0                                   | 0%   |
| Anderer Grund:                             | 35                             | 100.0% | 12                                 | 34.3% | 12                                       | 34.3% | 11                                       | 31.4% | 0                                         | 0.0%  | 0                                   | 0%   |
| mangelnde Wirksamkeit <sup>2)</sup>        | 27                             | 100.0% | 10                                 | 37.0% | 11                                       | 40.7% | 6                                        | 22.2% | 0                                         | 0.0%  | 0                                   | 0%   |
| sonstige Gründe <sup>2)</sup>              | 8                              | 100.0% | 2                                  | 25.0% | 1                                        | 12.5% | 5                                        | 62.5% | 0                                         | 0.0%  | 0                                   | 0%   |

<sup>1)</sup> Gerechnet ab 1. Fremanezumab Gabe

<sup>2)</sup> Hier wurde eine manuelle Kodierung vorgenommen, da 'Anderer Grund' als Freitext dokumentiert wurden, die Prozentzahl von mangelnde Wirksamkeit und sonstige Gründe sind zusammenaddiert andere Gründe.



17.9% des patients inclus dans FINESSE, soit 103 patients, avaient déjà été traités au préalable par un anticorps-CGRP. Les tableaux ci-dessous précisent par quelle molécule ces patients avaient été traitée au préalable et précisent les raisons pour lesquelles l'arrêt du précédent traitement a été effectué.

FINESSE | BAG Analyse | CGRP Switch  
Data Cut-off: 15-Mai-2021

A) N Gesamt = 574 (alle Patienten, welche die Baseline Visite vollständig dokumentiert haben)

|                                        | N   | %     |
|----------------------------------------|-----|-------|
| <b>Gesamt</b>                          | 574 | 100%  |
| Patienten mit einer CGRP Vorbehandlung | 103 | 17,9% |
| Patienten ohne CGRP Vorbehandlung      | 471 | 82,1% |

B) N Gesamt = 103 (alle Patienten, die eine CGRP Vorbehandlung hatten und die die Baseline Visite vollständig dokumentiert haben)

|                                    | N Gesamt <sup>1)</sup> |
|------------------------------------|------------------------|
| Galcanezumab, Grund für Beendigung | 9                      |
| Erenumab 70, Grund für Beendigung  | 66                     |
| Erenumab 140, Grund für Beendigung | 74                     |

C) N Gesamt = 103 (alle Patienten, die eine CGRP Vorbehandlung mit einem oder mehreren Abbruchgründen hatten und die die Baseline Visite vollständig dokumentiert haben)

|                                    | N alle Abbruchgründe <sup>2)</sup> |        | Unverträglichkeit <sup>2)</sup> |       | mangelnde Wirksamkeit <sup>2)</sup> |       | Sonstige Gründe <sup>2)</sup> |       |
|------------------------------------|------------------------------------|--------|---------------------------------|-------|-------------------------------------|-------|-------------------------------|-------|
|                                    | N                                  | %      | N                               | %     | N                                   | %     | N                             | %     |
| Galcanezumab, Grund für Beendigung | 9                                  | 100,0% | 3                               | 33,3% | 3                                   | 33,3% | 3                             | 33,3% |
| Erenumab 70, Grund für Beendigung  | 72                                 | 100,0% | 7                               | 9,7%  | 58                                  | 80,6% | 7                             | 9,7%  |
| Erenumab 140, Grund für Beendigung | 75                                 | 100,0% | 3                               | 4,0%  | 64                                  | 85,3% | 8                             | 10,7% |

<sup>1)</sup> Patienten, die mehr als 1 CGRP-Vorbehandlung hatten, sind mehrfach aufgeführt

<sup>2)</sup> Da einzelne CGRP-Vorbehandlungen mehrfach dokumentiert werden können, müssen sich die Abbruchgründe nicht auf die Anzahl der CGRP-Vorbehandlungen aufaddieren

## Arrêt et reprise du traitement :

Pour 28 des 574 patients traités par le fremanezumab, il existe des données sur une interruption de traitement documentée.

Les raisons de l'interruption du traitement comprenaient : intolérance, manque d'efficacité, problèmes de manipulation, amélioration de la migraine, manque d'observance du patient, COVID-19 ou autres raisons liées à la pandémie de COVID-19. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'un manque d'efficacité.

FINESSE | BAG Analyse | Therapiepausen  
Data Cut-off: 15-Mai-2021

N Gesamt = 574 (alle Patienten, welche die Baseline Visite vollständig dokumentiert haben)

N Anzahl Patienten mit einer oder mehreren dokumentierten Therapiepausen = 28

A) Grund für die Unterbrechung <sup>1) 4)</sup>

|                                                       | Alle Zeitpunkte   | ≤ 3 Monate <sup>3)</sup> | > 3 bis 6 Monate <sup>3)</sup> | > 6 bis 12 Monate <sup>3)</sup> | > 12 bis 15 Monate <sup>3)</sup> |
|-------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
|                                                       | geplant/ungeplant | geplant/ungeplant        | geplant/ungeplant              | geplant/ungeplant               | geplant/ungeplant                |
| Unverträglichkeit                                     | 1/0               | 0/0                      | 0/0                            | 1/0                             | 0/0                              |
| Mangelnde Wirksamkeit                                 | 0/0               | 0/0                      | 0/0                            | 0/0                             | 0/0                              |
| Probleme mit der Handhabung                           | 0/3               | 0/2                      | 0/1                            | 0/0                             | 0/0                              |
| Verbesserung der Migräne                              | 13/0              | 0/0                      | 0/0                            | 10/0                            | 3/0                              |
| Mangelnde Patientencompliance                         | 3/4               | 0/2                      | 1/1                            | 1/1                             | 1/0                              |
| COVID-19                                              | 0/0               | 0/0                      | 0/0                            | 0/0                             | 0/0                              |
| Sonstige Gründe in Zusammenhang mit COVID-19 Pandemie | 2/3               | 1/1                      | 1/2                            | 0/0                             | 0/0                              |

B) Grund für die Wiederaufnahme <sup>1) 4)</sup>

|                                      | Alle Zeitpunkte   | ≤ 1 Monat <sup>3)</sup> | > 1 bis 2 Monate <sup>3)</sup> | > 2 bis 3 Monate <sup>3)</sup> | > 3 bis 4 Monate <sup>3)</sup> |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                                      | geplant/ungeplant | geplant/ungeplant       | geplant/ungeplant              | geplant/ungeplant              | geplant/ungeplant              |
| Verschlechterung der Migräne         | 12/1              | 2/1                     | 8/0                            | 1/0                            | 1/0                            |
| Verbesserte Verträglichkeit erwartet | 1/1               | 0/1                     | 1/0                            | 0/0                            | 0/0                            |
| Unerwünschtes Ereignis verbessert    | 0/0               | 0/0                     | 0/0                            | 0/0                            | 0/0                            |
| Andere                               | 5/7               | 1/7                     | 4/1                            | 0/0                            | 0/0                            |

<sup>1)</sup> Gründe für die Unterbrechung bzw. Wiederaufnahme sind im eCRF nach Patienten-berichtete Gründe und Arzt-berichtete Gründe aufgeteilt; hier sind beide Arten von Gründen zusammengefasst

<sup>2)</sup> Gerechnet von 1. Fremanezumab Gabe

<sup>3)</sup> Gerechnet von Start der Therapiepause

<sup>4)</sup> Mehrfachnennung von Patienten möglich, wenn >1 Therapiepause dokumentiert wurde oder mehrere Gründe für Unterbrechung oder Wiederaufnahme angegeben wurden.

Le titulaire de l'autorisation a également soumis, sous forme d'un poster, les résultats d'une étude rétrospective menée en Real-life qui a eu pour but d'évaluer l'efficacité du fremanezumab chez des patients souffrant de migraine chronique ou épisodique et qui avaient été précédemment traités avec d'autres thérapies ciblant le CGRP. La réduction du nombre de jours de migraine mensuels (MMD) et du nombre de jours de céphalée mensuels (MHD) ont été évalués. Les données de 1'003 patients (CM: n=587, EM; n=416) ont été recueillies. Sur ces 1'003 patients, 98 avaient été traités au préalable avec d'autres thérapies ciblant le CGRP.

## Résultats :

| MMD            | Patienten, welche bereits mit einem CGRP-Antikörper behandelt wurden | CGRP-Antikörper-naive Patienten |
|----------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Nach 1 Monat   | -2.8 Tage (21.4%)                                                    | -4.8 (37.8%)                    |
| Nach 3 Monaten | -7.2 Tage (55.0%)                                                    | -6.6 (52.0%)                    |
| Nach 6 Monaten | -9.0 Tage (68.7%)                                                    | -9.2 (72.4%)                    |

| MHD            | Patienten, welche bereits mit einem CGRP-Antikörper behandelt wurden | CGRP-Antikörper-naive Patienten |
|----------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Nach 1 Monat   | -2.9 (19.9%)                                                         | -4.9 (35.0%)                    |
| Nach 3 Monaten | -7.4 (50.7%)                                                         | -6.7 (47.9%)                    |
| Nach 6 Monaten | -8.6 (58.9%)                                                         | -9.9 (70.7%)                    |

Table 10a und b. MMD und MHD bei Patienten mit oder ohne vorherige CGRP-Antikörper-Behandlung.

## Sécurité / Tolérance

Le traitement par frémanezumab 225 mg 1x/mois et 675 mg 1 fois tous les 3 mois a montré un profil de sécurité favorable dans les différentes études menées (HALO CM, HALO EM et FOCUS) chez les patients atteints de migraine épisodique et de migraine chronique. Les taux d'abandon pour cause d'EI ont été faibles dans toutes les études de phase 3.

Le profil de sécurité observé dans l'étude HALO LTS est conforme au profil de sécurité observé dans les études pivots de phase 3 (HALO CM, HALO EM et FOCUS), et vient confirmer le profil de sécurité favorable.

Au total, plus de 2500 patients (plus de 1900 patients-années) ont été traités par AJOVY dans des études avec contrôle contre placebo. Plus de 1400 patients ont été traités au moins 12 mois.

Les réactions locales les plus fréquemment observées au site d'injection ont été les douleurs (24% vs 22% sous placebo), l'induration (17% vs 13% sous placebo) et l'érythème (16% vs 12% sous placebo). Toutes les réactions locales au site d'injection ont été transitoires et principalement de sévérité légère à modérée. Les douleurs, l'induration et l'érythème ont été généralement observés immédiatement après l'injection alors que le prurit (2%) et l'éruption cutanée sont apparus dans un délai médian de respectivement 24 et 48 heures. Toutes les réactions au site d'injection se sont résorbées le plus souvent dans les quelques heures ou jours qui ont suivi. Les réactions au site d'injection n'ont pas nécessité l'arrêt du médicament.

Il est toutefois nécessaire de préciser que dans les essais cliniques menés, les patients avec risque cardiovasculaire ont été exclus. Cependant quelques données incitent à évoquer des effets indésirables cardiaques sévères avec le frémanezumab tout comme pour les deux autres anticorps ciblant le CGRP qui ne peuvent à l'heure actuelle pas être exclus. L'omniprésence des récepteurs CGRP en périphérie et au niveau central n'exclut pas des effets indésirables à long terme. Tableau issu du Summary of risk management plan for Ajoyv (fremanezumab) de l'EPAR (EMA):

Table 1: Summary of Safety Concerns

| List of important risks and missing information |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Important identified risks                      | <ul style="list-style-type: none"><li>• None</li></ul>                                                                                                                                                                                                                         |
| Important potential risks                       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Severe hypersensitivity reactions</li><li>• Unfavourable cardiovascular outcomes in patients with pre-existing myocardial infarction, cerebrovascular accident, transient ischemic attack, angina unstable, and hypertension</li></ul> |
| Missing information                             | <ul style="list-style-type: none"><li>• Long-term safety</li><li>• Use in pregnant women (including those at risk of pre-eclampsia)</li></ul>                                                                                                                                  |

## Recommandations médicales

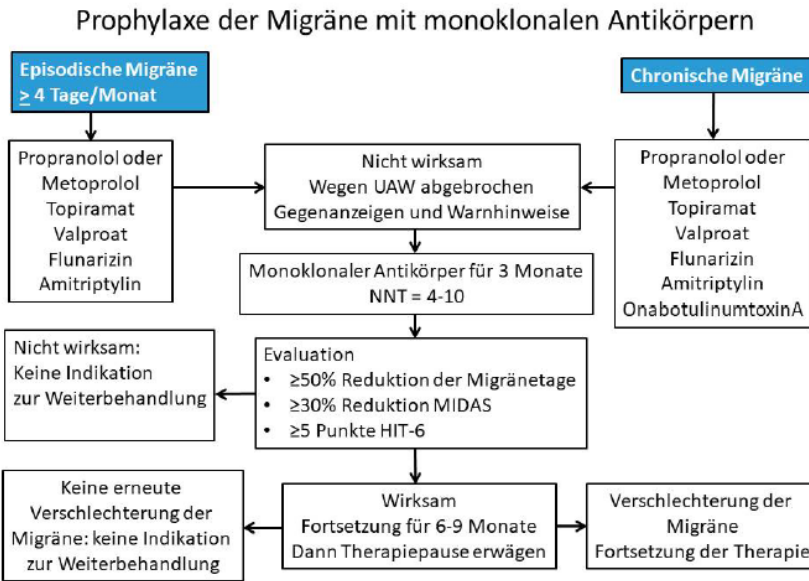
Les recommandations Suisses ([www.headache.ch](http://www.headache.ch) *Céphalées et algies faciales Recommandations thérapeutiques*; édition 10.1; 2021) ont été mises à jour depuis la demande initiale mais n'ont pas été modifiées. Les anticorps anti-CGRP (érénumab, frémanezumab et galcanezumab) y sont mentionnés comme possibilités de traitement parmi d'autres mais sans mentionner d'ordre de choix de traitement.

## European headache federation guideline: 2019

**Table 19** Recommendations about the use of anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies in subjects with migraine

| Clinical question                                                                                                                    | Recommendation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Strength of the recommendation |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 1. When should treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies be offered to patients with migraine?                                  | In patients with episodic migraine who have failed at least two of the available medical treatments or who cannot use other preventive treatments because of comorbidities, side effects or poor compliance, we suggest the use of erenumab, fremanezumab, or galcanezumab<br>In patients with chronic migraine who have failed at least two of the available medical treatments or who cannot use other preventive treatments because of comorbidities, side effects or poor compliance, we suggest the use of erenumab, fremanezumab, or galcanezumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Experts' opinion               |
| 2. How should other preventive treatments be managed when using anti-CGRP monoclonal antibodies in patients with migraine?           | In patients with episodic migraine, before starting erenumab, galcanezumab or fremanezumab we suggest to stop oral preventive drugs unless the patient had a previous history of chronic migraine before prevention; in this case, we suggest to add the anti-CGRP monoclonal antibody to the ongoing treatment and to re-assess the need of treatment withdrawal<br>In patients with chronic migraine who are on treatment with any oral drug with inadequate treatment response we suggest to add erenumab, fremanezumab, or galcanezumab and to consider later withdrawal of the oral drug<br>In patients with chronic migraine who are on treatment with onabotulinumtoxinA with inadequate treatment response we suggest to stop onabotulinumtoxinA before initiation of erenumab, fremanezumab, or galcanezumab<br>In patients with chronic migraine who are on treatment with erenumab, fremanezumab, or galcanezumab and who may benefit from additional prevention we suggest to add oral preventive drugs | Experts' opinion               |
| 3. When should treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies be stopped in patients with migraine?                                  | In patients with episodic migraine, we suggest to consider to stop treatment with erenumab, fremanezumab, and galcanezumab after 6–12 months of treatments<br>In patients with chronic migraine, we suggest to consider to stop treatment with erenumab, fremanezumab, and galcanezumab after 6–12 months of treatments                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Experts' opinion               |
| 4. Should medication overuse be treated before offering treatment anti-CGRP monoclonal antibodies to patients with chronic migraine? | In patients with chronic migraine and medication overuse, we suggest to use erenumab, fremanezumab, and galcanezumab before or after withdrawal of acute medications                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Experts' opinion               |
| 5. In which patients anti-CGRP monoclonal antibodies are not to be used?                                                             | In patients with migraine, we suggest to avoid anti-CGRP monoclonal antibodies in pregnant or nursing women, in individuals with alcohol or drug abuse, cardio and cerebrovascular diseases, and with severe mental disorders                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Experts' opinion               |
| 6. Should binding and/or neutralizing antibodies be monitored?                                                                       | In patients with migraine on treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies, we suggest not to test binding and/or neutralizing antibodies in daily clinical practice; we suggest to further study the possible implications of binding and/or neutralizing antibodies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Experts' opinion               |

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.



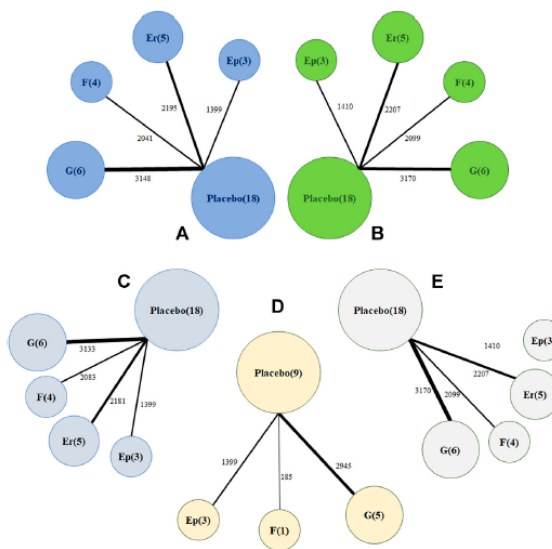
**Efficacité en comparaison à d'autres médicaments**

Il n'existe aucune étude de comparaison directe avec d'autres médicaments utilisés en prévention de la migraine. Les études menées avec AJOVY avaient toutes pour comparateur le placebo ou n'étaient pas contrôlées.

Par rapport au dossier d'admission initiale, diverses comparaisons indirectes ont été publiées, dont des méta-analyses en réseau. Toutes les études ont été menées versus placebo (cf. figure ci-dessous)

Les principales conclusions à tirer sont les suivantes :

**Conclusion:** Most drugs performed similarly and were superior to placebo in most of our analyses. Further head-to-head research on different types of CGRP monoclonal antibodies is necessary to validate the present findings.



**FIGURE 2 |** Network plot of (A) change in monthly migraine days (B) treatment-emerging adverse events (C) 50% response rates (D) 75% response rates (E) serious adverse events. The width of the lines is proportional to the number of studies comparing every pair of treatments, and the size of each circle is proportional to the number of participants. Ep: eptinezumab; Er: erenumab; F: fremanezumab; G: galcanezumab.

**Synthèse et évaluation de l'efficacité**

Dans le cadre de cette demande d'admission, le titulaire de l'autorisation a fourni la plupart des données qui avaient été demandées dans le cadre de l'admission initiale (HALO LTS, FINESSE et d'autres données sur le long terme). Toutefois en raison de la pandémie, l'initiation de l'étude PEARL a été retardée et le titulaire de l'autorisation a été dans l'impossibilité de fournir des données (même intermédiaires).

Les 3 études de phase 3 présentées dans le cadre de l'admission initiale (HALO CM, HALO EM et FOCUS) ont permis de démontrer l'efficacité d'AJOVY chez les patients présentant une migraine chronique ou épisodique sur une durée de 3 mois. Les nouveaux résultats soumis dans ce dossier (principalement HALO LTS) viennent apporter des résultats rassurant concernant la sécurité et la tolérance du frémenezumab utilisé sur une **durée de 12 mois** supplémentaires. Aucun signal de sécurité n'a été observé au cours de la période combinée de 15 mois de traitement.

Il manque à ce jour des études de comparaison directe entre les différents anticorps qui agissent sur le CGRP ou versus d'anciennes molécules utilisées dans la prophylaxie de la migraine.

### 3 Évaluation de l'adéquation

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

Lors de l'admission initiale dans la LS, le critère d'adéquation avait été considéré comme rempli de manière temporaire. Il avait été estimé qu'AJOVY pouvait être positionné dans la prophylaxie de la migraine au même titre qu'AIMOVIG et qu'EMGALITY. Les évaluations par des institutions étrangères n'étaient toutefois pas encore disponibles.

Ainsi seule la partie « Evaluation par des institutions étrangères » est complétée dans ce chapitre dans la mesure où aucune autre modification n'est survenue depuis l'admission initiale.

#### Evaluations par des institutions étrangères

##### HAS :

Service Médical Rendu (SMR, Reimbursement label) :

| Emgality                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Aimovig                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ajovy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SMR : Important</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>SMR : Modéré</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>SMR : Modéré</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Le service médical rendu par EMGALITY (galcanézumab) est <b>important</b> 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, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave). | Le service médical rendu par AIMOVIG 140 mg, solution injectable en stylo prérempli est <b>modéré</b> 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). | Le service médical rendu par AJOVY (frémenezumab) est <b>modéré</b> uniquement chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique). |

##### NICE :

Le National Institute of Health and Care Excellence (NICE) a émis les recommandations suivantes :

*“Fremanezumab for chronic migraine is recommended for use in the NHS”*

*“Fremanezumab for episodic migraine is not recommended for use in the NHS”*

En comparaison aux deux autres (AIMOVIG et EMGALITY) : AIMOVIG a été rejeté par NICE en 2019 alors qu'EMGALITY est recommandé par NICE aussi bien en cas de migraines chroniques que de migraines épisodiques.

## GB-A : (13.08.2019) :

### Indikation:

Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat

### Ergebnis der Dossierbewertung:

Mangels geeigneter Studiendaten Zusatznutzen nicht belegt.

## TLV : (24.10.2019)

Il a été démontré que le fremanezumab réduit davantage le nombre de jours de migraine qu'un traitement par placebo. Peu d'effets secondaires ont été observés lors des essais cliniques et ceux-ci étaient d'une gravité légère ou modérée.

Pour les patients atteints de **migraine chronique** qui ont échoué ou n'ont pas toléré au moins deux traitements médicamenteux préventifs différents, la TLV considère que le médicament Aimovig (erenumab) est le comparateur le plus pertinent. La TLV considère que l'effet du traitement par Ajovy est comparable à l'effet du traitement par Aimovig. Pour ces patients, TLV considère que le coût d'Ajovy est raisonnable par rapport au bénéfice apporté par le médicament.

TLV considère qu'il est important que l'effet d'Ajovy soit surveillé à l'aide d'un journal des maux de tête, conformément aux recommandations de traitement.

## Évaluation de l'adéquation

AJOVY se positionne dans la prophylaxie de la migraine au même titre qu'AIMOVIG et qu'EMGALITY. Toutefois, l'emballage de 3 seringues préremplies d'AJOVY ne doit être utilisé que dans le cadre de l'administration trimestrielle.

## 4 Évaluation du caractère économique

Le médicament est économique dans les conditions suivantes :

- sur la base de la comparaison thérapeutique (CT) suivante pour AJOVY, solution injectable 225 mg/1.5 ml, 1 seringue préremplie/1 stylo prérempli :

| Préparation (substance) | Taille d'emballage / dosage | PF     | Posologie           | Coûts mensuels [Fr.] |
|-------------------------|-----------------------------|--------|---------------------|----------------------|
| AIMOVIG                 | sol inj 70 mg               | 436.60 | 70 mg 1x/mois       | 436.60               |
| EMGALITY                | sol inj 120 mg              | 449.36 | 250 mg 1x/mois      | 449.36               |
|                         |                             |        | Niveau-CT           | 442.98               |
|                         |                             |        | <b>Prix-CT (PF)</b> | <b>442.98</b>        |

- 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 6 octobre 2021, sur la base des prix pratiqués dans 8 des 9 pays de référence (A, B, D, DK, FI, NL, S, UK) et des taux de change suivants : Fr. 1.09/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1459/DKK et Fr. 0.1062/SEK. Il en résulte les prix suivants pour les différents emballages :

|                                                                            | CPE (PF)     |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Solution injectable 225 mg/1.5 ml, 1 seringue préremplie/1 stylo prérempli | Fr. 447.17   |
| Solution injectable 225 mg/1.5 ml, 3 seringues préremplies                 | Fr. 1'362.67 |

- les prix issus de la CPE et de la CT comptent chacun pour moitié,
- en ce qui concerne le PF pour AJOVY 225 mg/1.5 ml, 3 seringues préremplies, le prix LS actuel reste en vigueur dans la mesure où, en vertu de l'article 35 de l'OPAS, les augmentations de prix sont exclues si des alternatives thérapeutiques sont disponibles,
- aux prix de :

|                                                            | PF           | PP           |
|------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
| Solution injectable 225 mg/1.5 ml, 1 seringue préremplie   | Fr. 445.08   | Fr. 527.35   |
| Solution injectable 225 mg/1.5 ml, 3 seringues préremplies | Fr. 1'332.62 | Fr. 1'523.05 |
| Solution injectable 225 mg/1.5 ml, 1 stylo prérempli       | Fr. 445.08   | Fr. 527.35   |

- avec une limitation :

„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 AJOVY und die Verlaufskontrolle darf ausschliesslich durch einen Facharzt FMH der Neurologie erfolgen.

Die Packung AJOVY 3 Fertigspritzen wird lediglich für die explizite Verschreibung des vierteljährlichen Dosierungsschemas vergütet.

AJOVY 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 kontraindiziert sind oder wenn diese Therapien 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 AJOVY und des unzureichenden Ansprechens der Prophylaktika (z.B. anhand der Krankengeschichte oder Migränetagebuch)
- Vor Therapiebeginn: Migränetagebuch mindestens ab 3 Monate vor Therapie mit AJOVY
- Nach Therapiebeginn: Migränetagebuch nach 3, 6 und 12 Monaten der AJOVY Therapie.

Kontrolle nach 3 Monaten:

- Die Behandlung mit AJOVY 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 AJOVY reduziert wurde und diese Reduktion anhand eines Migränetagebuches belegt werden kann.

Kontrolle nach 6 Monaten:

- Die Behandlung mit AJOVY 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 AJOVY 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 AJOVY nach 3 oder 6 Monaten infolge unzureichender Wirksamkeit abgebrochen werden muss, werden sämtliche weiteren Behandlungsversuche mit AJOVY oder mit einem anderen CGRP-Rezeptor-Antagonisten od. CGRP-Inhibitor 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 mittels erneuter Kostengutsprache 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 wieder aufnehmen, wenn er/sie die Kriterien erneut erfüllt. Dies kann solange fortgesetzt werden, wie die Therapie noch notwendig und wirksam ist.*

• à la condition suivante :

- Le titulaire de l'autorisation devra soumettre une nouvelle demande complète à l'OFSP en temps utile avant l'expiration du délai. Dans le cadre de cette nouvelle demande, les critères d'efficacité, d'adéquation et d'économicité seront réexaminés. AJOVY sera radié de la LS sans la soumission de cette nouvelle demande d'admission.

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