

Les anticorps monoclonaux dans la prophylaxie de la migraine □

- Trois anticorps monoclonaux ont été commercialisés récemment pour le traitement prophylactique de la migraine : les anticorps monoclonaux anti-CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) érénumab, galcanézumab et frémanézumab. Ils sont autorisés pour les patients avec un diagnostic de migraine (avec ou sans aura) ou de migraine chronique, ayant au moins quatre jours de migraine par mois. En Belgique, ils sont uniquement remboursés pour les patients ayant au moins huit jours de migraine par mois et en échec d'au moins trois autres traitements prophylactiques.
- Le bénéfice obtenu avec un anticorps monoclonal anti-CGRP semble comparable à celui des autres traitements prophylactiques : 40 à 60% des patients souffrant de migraine épisodique (7 à 9 jours de migraine par mois en moyenne) présentent une réduction d'au moins la moitié du nombre de jours de migraine par mois (contre 27 à 39% recevant le placebo). C'est également le cas chez 28 à 41% des patients souffrant de migraine chronique (16 à 19 jours de migraine par mois), contre 15 à 23% recevant le placebo.
- Les données d'efficacité chez les patients pour qui plusieurs autres traitements prophylactiques avaient échoué (le groupe cible du remboursement en Belgique) sont peu nombreuses. Dans les études disponibles, 30 à 38% des patients présentent une réduction d'au moins la moitié du nombre de jours de migraine par mois avec un anticorps monoclonal anti-CGRP (contre 9 à 14% recevant le placebo). Il est impossible de prédire qui réagira favorablement au traitement.
- Les effets indésirables les plus fréquents dans les études cliniques sont des réactions transitoires au site d'injection. Ces études n'ont pas mis en évidence d'autres effets indésirables graves. Les patients avec des maladies cardio-vasculaires graves et les patients avec des troubles psychiatriques (graves) ont été exclus, de sorte qu'une prudence accrue est de mise lors de l'emploi d'un anticorps monoclonal anti-CGRP dans ces populations. Des cas d'hypertension artérielle ont été rapportés dans une analyse de données post-marketing avec l'érénumab, qui a été le premier mis sur le marché aux États-Unis. On ne sait pas encore grand-chose au sujet des effets et de l'innocuité à long terme des anticorps monoclonaux anti-CGRP, même si les études de suivi à long terme n'ont pas révélé d'effets indésirables inattendus.
- Conclusion du CBIP: les anticorps monoclonaux anti-CGRP apportent un effet supérieur au placebo, à court terme (3 à 6 mois), chez les patients avec migraine. Il n'est pour l'instant pas possible de déterminer de catégorie de patients chez qui ce bénéfice pourrait être obtenu. On peut se demander si le bénéfice obtenu est proportionnel à son coût élevé, qui est un multiple du coût des autres médicaments indiqués dans la prophylaxie de la migraine. Pour en juger, il faut tenir compte du coût social de la migraine sévère.

- Les anticorps monoclonaux érénumab, galcanézumab et frémanézumab appartiennent à une nouvelle classe de médicaments qui bloquent l'activité du CGRP. On les appelle les **anticorps monoclonaux anti-CGRP (*calcitonin gene-related peptide*)**. L'érénumab est un anticorps monoclonal du récepteur du CGRP¹, le galcanézumab et le frémanézumab sont des anticorps monoclonaux du peptide CGRP^{2, 3}. Le CGRP est un neuropeptide qui intervient dans la physiopathologie de la migraine¹.
- L'érénumab, le galcanézumab et le frémanézumab sont autorisés par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) dans la **prophylaxie de la migraine chez les adultes ayant au moins quatre jours de migraine par mois**⁴⁻⁶. L'administration s'effectue par auto-injection sous-cutanée mensuelle. Pour le frémanézumab, il existe également une préparation pour administration trimestrielle.
- En Belgique, le remboursement est possible pour les patients qui répondent aux critères de diagnostic de la *International Headache Society (IHS)*⁷ pour la migraine (avec ou sans aura) ou la migraine chronique, avec **au moins 8 jours de migraine par mois en moyenne, et chez qui au moins trois autres traitements prophylactiques ont échoué** (situation au 01/07/2021). Ces médicaments ne sont pas destinés aux patients avec des céphalées de tension, des algies vasculaires de la face, des névralgies du trijumeau ou des céphalées (migraineuses) par surconsommation d'analgésiques. Seul

un neurologue ou neuropsychiatre peut instaurer ces traitements. Pour plus de détails sur le remboursement, voir les rubriques des spécialités dans le Répertoire.



Critères de diagnostic de la *International Headache Society (IHS)*⁷:

Migraine sans aura : au moins 5 crises de céphalées d'une durée de 4 à 72h et au moins deux des caractéristiques suivantes : unilatérale ; pulsatile ; modérée à grave ; aggravation par les activités physiques de routine (telles que marche ou montée d'escaliers). Durant la crise, il doit être question de nausées/vomissements et/ou de photo- et de phonophobie.

Migraine avec aura : au moins deux crises avec un ou plusieurs symptômes d'aura (visuels, sensoriels, parole et/ou langage, moteurs, tronc cérébral, rétinien) et au moins trois des caractéristiques suivantes : au moins un symptôme se développe progressivement pendant 5 minutes ; deux symptômes ou plus se manifestent successivement ; chaque symptôme dure 5 à 60 minutes ; au moins un symptôme est unilatéral ; au moins un symptôme est positif (fourmillements, picotements) ; l'aura s'accompagne de céphalées ou en est suivie dans les 60 minutes.

Migraine chronique : au moins 15 jours de céphalées par mois pendant plus de trois mois, les céphalées présentant des caractéristiques de migraine pendant au moins 8 jours par mois. Pour bénéficier du remboursement, au moins les traitements prophylactiques suivants ont échoué en raison d'un problème de tolérance ou à cause d'une réponse insuffisante (c'est-à-dire une réduction inférieure à 50% du nombre de jours de migraine par mois pendant le traitement comparé aux 4 semaines avant le début du traitement) malgré l'administration d'un traitement complet et bien conduit^{8, 9}:

- au moins un **bêta-bloquant** (propranolol, métoprolol, aténolol, bisoprolol ou timolol), sauf en cas de contre-indications, et
- le **topiramate**, sauf en cas de contre-indications, et
- au minimum un des traitements suivants : **acide valproïque/valproate ou amitriptyline ou venlafaxine ou flunarizine ou candésartan ou la toxine botulique type A** pour la migraine chronique.

Ndlr : la prophylaxie de la migraine est uniquement mentionnée comme indication dans les RCP pour les médicaments repris ci-dessus suivants : les bêta-bloquants propranolol et métoprolol, le topiramate, l'amitriptyline, la flunarizine (situation au 01/07/2021).

- Pour un aperçu de l'efficacité et de l'innocuité des autres médicaments utilisés en Belgique dans la prophylaxie antimigraineuse, voir chapitre 10.9.2. du Répertoire.

Efficacité

- Presque toutes les études rapportent comme critère d'évaluation primaire le nombre moyen de jours de migraine par mois, par rapport à l'état initial, ou le taux de patients présentant une réduction d'au moins 50% du nombre de jours de migraine par mois (50% *responder rate*), conformément aux recommandations de la *International Headache Society* (IHS)^{10,11}.
- Les anticorps monoclonaux anti-CGRP sont plus efficaces que le placebo à court terme (3 à 6 mois) dans le traitement prophylactique de la migraine. Les patients qui utilisent un anticorps monoclonal anti-CGRP présentent en moyenne 1 à 3 jours supplémentaires sans migraine par mois, et 10 à 20% d'utilisateurs supplémentaires rapportent une amélioration substantielle par rapport au placebo. Il n'y a pas encore de preuves convaincantes que l'effet serait supérieur à celui des autres médicaments dans la prophylaxie antimigraineuse. Chez les patients pour qui plusieurs traitements prophylactiques avaient échoué, le bénéfice est de 1,6 à 3,5 jours supplémentaires sans migraine par mois par rapport au placebo et 16 à 25% d'utilisateurs supplémentaires signalent une amélioration substantielle par rapport au placebo.
- L'efficacité à long terme des anticorps monoclonaux anti-CGRP est encore peu connue, entre autres la perte possible d'effet suite à la formation d'anticorps contre les anticorps monoclonaux.
- Les études contrôlées par placebo ont toutes été effectuées chez des adultes et la durée des études variait de 12 à 26 semaines. Les patients avec des maladies cardio-vasculaires graves et les patients avec des troubles psychiatriques étaient exclus.
- À défaut d'études comparatives publiées, il est impossible d'estimer la plus-value éventuelle des anticorps monoclonaux anti-CGRP par rapport aux autres traitements prophylactiques.

Érénumab

- **Migraine épisodique** : les études ARISE¹⁶ et STRIVE¹⁵ ont évalué l'efficacité de l'érénumab chez les adultes avec une migraine épisodique (8 jours de migraine par mois en moyenne) sur respectivement 12 et 24 semaines¹². Les patients en échec de traitement avec *plusieurs* médicaments n'entraient pas en ligne de compte pour ces études. L'érénumab a apporté 1 à 2 jours supplémentaires sans migraine par mois (critère d'évaluation primaire) par rapport au placebo. Avec l'érénumab, 40 à 50% des patients ont présenté une réduction d'au moins la moitié du nombre de jours de migraine par mois (critère d'évaluation secondaire), par rapport à 27 à 30% du groupe placebo.



Dans l'étude ARISE¹⁶ (n = 577, durée de 12 semaines) et l'étude STRIVE¹⁵ (n = 955, durée de 24 semaines), les patients en échec de traitement prophylactique antimigraineux antérieur pouvaient participer, sauf s'ils n'avaient pas présenté de réponse thérapeutique à *plus de deux* classes différentes de médicaments dans la prophylaxie antimigraineuse. L'emploi simultané d'un autre médicament prophylactique de la migraine à une dose stable était autorisé. Les patients avaient en moyenne 8 jours de migraine par mois au début de l'étude.

Avec l'érenumab 70 mg, la réduction du nombre de jours de migraine par mois (critère d'évaluation primaire) était plus importante qu'avec le placebo, notamment 1 jour supplémentaire sans migraine par mois par rapport au placebo après 12 semaines et 1,4 jour supplémentaire sans migraine par mois après 12 à 24 semaines. Avec l'érenumab 140 mg, le bénéfice par rapport au placebo était de 1,9 jour par mois après 12 à 24 semaines.

Le 50% *responder rate* (critère d'évaluation secondaire) était de 40% avec l'érenumab 70 mg, contre 30% avec le placebo au cours des 12 premières semaines et de 43% contre 27% entre 12 et 24 semaines ; avec l'érenumab 140 mg, il était de 50% entre 12 et 24 semaines.

Étude	Intervention	Critères d'évaluation cliniques	Résultat
RCT incluant 577 adultes avec une migraine épisodique et 8 jours de migraine par mois en moyenne (ARISE) ¹⁶ Durée du traitement : 12 semaines	Érenumab 70 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)	-2,9 vs -1,8 jours Différence moyenne (IC à 95%) : -1,0 j (de -1,6 à -0,5)
		% de répondeurs (réduction ≥ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	39,7% vs 29,5% Odds ratio (IC à 95%) 1,59 (de 1,12 à 2,27)
RCT incluant 955 adultes avec une migraine épisodique et 8 jours de migraine par mois en moyenne (STRIVE) ¹⁵ Durée du traitement : 24 semaines	Érenumab 70 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois au cours des trois derniers mois par rapport à l'état initial (critère d'évaluation primaire)	-3,2 vs -1,8 jours Différence moyenne (IC à 95%) : -1,4 j (de -1,9 à -0,9)
		% de répondeurs (réduction ≥ 50% du nombre de jours de migraine par mois, au cours des trois derniers mois, critère d'évaluation secondaire)	43,3% vs 26,6% Odds ratio (IC à 95%) 2,13 (de 1,52 à 2,98)
	Érenumab 140 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois au cours des trois derniers mois par rapport à l'état initial (critère d'évaluation primaire)	-3,7 vs -1,8 jours Différence moyenne (IC à 95%) : -1,9d (de -2,3 à -1,4)
		% de répondeurs (réduction ≥ 50% du nombre de jours de migraine par mois, au cours des trois derniers mois, critère d'évaluation secondaire)	50% vs. 26,6% Odds ratio (IC à 95%) 2,81 (de 2,01 à 3,94)

- **Migraine chronique** : dans l'étude portant sur des patients avec une migraine chronique¹⁷, les patients ont été exclus lorsqu'ils n'avaient pas présenté de réponse à *au moins quatre* médicaments prophylactiques de la migraine. Les patients qui recevaient l'érenumab ont rapporté environ 2,5 jours

sans migraine supplémentaires par mois (critère d'évaluation primaire) par rapport au placebo. Le 50% *responder rate* (critère d'évaluation secondaire) était de 40 à 41% avec l'érénumab contre 23% avec le placebo.

+

L'érénumab 70 mg ou 140 mg a été comparé au placebo pendant 12 semaines chez 667 patients avec une migraine chronique et 18 jours de migraine par mois en moyenne¹⁷. Les patients ne pouvaient pas avoir pris d'autre médicament en prophylaxie de la migraine peu avant l'étude.

Étude	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaten
RCT incluant 667 adultes avec une migraine chronique et 18 jours de migraine par mois en moyenne ¹⁷ Durée du traitement : 12 semaines	Érénumab 70 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois par rapport à l'état initial (critère d'évaluation primaire)	-6,6 vs -4,2 jours Différence moyenne (IC à 95%): -2,5 j (de -3,5 à -1,4)
		% de répondeurs (réduction \geq 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	40% vs 23% Odds ratio (IC à 95%) 2,2 (de 1,5 à 3,3)
	Érénumab 140 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois par rapport à l'état initial (critère d'évaluation primaire)	-6,6 vs -4,2 jours Différence moyenne (IC à 95%): -2,5 j (de -3,5 à -1,4)
		% de répondeurs (réduction \geq 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	41% vs 23% Odds ratio (IC à 95%) 2,3 (de 1,6 à 3,5)

- **Études incluant uniquement des patients en échec thérapeutique** : dans l'étude LIBERTY¹³, seuls des patients en échec de traitement avec plusieurs médicaments prophylactiques ont été inclus. Au moins 30% présentaient une réduction d'au moins la moitié du nombre de jours de migraine par mois (critère d'évaluation primaire) avec l'érénumab, contre 8% avec le placebo. Un bénéfice similaire a été constaté dans le sous-groupe de patients en échec d'au moins trois traitements (le groupe cible du remboursement en Belgique). Le nombre de jours de migraine par mois (critère d'évaluation secondaire) a diminué de 1,8 après l'administration d'érénumab 140 mg, contre 0,2 après l'administration du placebo. Six pour cent des patients étaient totalement exempts de migraine (critère d'évaluation secondaire) après 9 à 12 semaines de traitement par l'érénumab 140 mg, contre aucun patient dans le groupe placebo. Dans le suivi ouvert de cette étude, l'effet s'est maintenu lors de la poursuite du traitement pendant un an.



L'étude LIBERTY¹³ a inclus 226 patients en échec (en termes d'efficacité et/ou d'effets indésirables) de deux à quatre autres médicaments prophylactiques de la migraine. Près de la moitié des participants était en échec d'au moins trois autres traitements (le groupe cible du remboursement en Belgique). Les patients ne pouvaient pas avoir utilisé de médicament prophylactique de la migraine peu avant l'étude.

Étude	Intervention	Critères d'évaluation cliniques	Résultat
RCT incluant 226 adultes avec une migraine épisodique et 9 jours de migraine par mois en moyenne, et chez qui 2 à 4 traitements prophylactiques antérieurs avaient échoué (LIBERTY) ¹³ Durée du traitement : 12 semaines	Érénumab 140 mg vs placebo	Taux de répondeurs (réduction \geq 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation primaire)	30% vs 14% Odds ratio (IC à 95%) 2,7 (de - 5,2 à - 1,4)
		Variation du nombre de jours de migraine par mois par rapport à l'état initial (critère d'évaluation secondaire)	-1,8 vs - 0,2 jours Différence moyenne (IC à 95%): -1,6 j (de -2,7 à - 0,5)

50% *responder rate* avec l'érénumab vs placebo selon échec de traitements antérieurs:

- échec de deux traitements au maximum : 37% vs 17% ; OR = 2,8 (IC à 95% de 1,1 à 7,3)
- échec d'au moins trois traitements : 26% vs 11% ; OR = 2,9 (IC à 95% de 1,2 à 7,0)

Dans le **suivi ouvert** de l'étude LIBERTY, le nombre de patients avec une réduction de \geq 50% du nombre de jours de migraine par mois a continué d'augmenter, jusque près de la moitié des patients après 1 an de traitement par l'érénumab. Il n'y avait pas d'informations au sujet du nombre de patients devenus totalement exempts de migraine. Après 1 an de traitement, le nombre de jours de migraine avait diminué de 3,7 jours par mois en moyenne par rapport à l'état initial. Quinze pour cent des patients avaient arrêté le traitement, dans la moitié des cas à cause du manque d'effet. Les effets indésirables étaient comparables à ceux de la phase en double aveugle. Moins de 2% des patients ont interrompu le traitement dans la phase ouverte en raison d'effets indésirables¹⁸.

Galcanézumab

- **Migraine épisodique** : l'efficacité du galcanézumab a été évaluée dans deux études randomisées, contrôlées par placebo, chez des adultes avec une migraine épisodique en échec de traitement avec deux autres médicaments prophylactiques au *maximum*¹⁹. Le galcanézumab a apporté près de deux jours supplémentaires sans migraine par mois (critère d'évaluation primaire) par rapport au placebo. Le 50% *responder rate* (critère d'évaluation secondaire) était d'environ 60% avec le galcanézumab (contre 36 à 39% avec le placebo).



EVOLVE 1²⁰ et EVOLVE 2²¹: les patients chez qui plus de deux traitement prophylactiques de la migraine avaient échoué ont été exclus. Le nombre de jours de migraine par mois était le critère d'évaluation primaire dans les deux études.

- L'étude EVOLVE 1 a comparé le galcanézumab 120 mg et le galcanézumab 240 mg par rapport au placebo chez 862 patients pendant 6 mois. Les participants avaient en moyenne 9 jours de migraine par jour et ne pouvaient pas avoir pris de médication prophylactique peu de temps

avant le début de l'étude.

Le nombre de jours de migraine par mois après six mois (critère d'évaluation primaire) avait diminué de 4,7 par mois avec le galcanézumab 120 mg, de 4,6 par mois avec le galcanézumab 240 mg et de 2,8 par mois avec le placebo. Le 50% *responder rate* (critère d'évaluation secondaire) était respectivement de 61% avec le galcanézumab 120 mg, de 62% avec le galcanézumab 240 mg et de 39% avec le placebo.

- L'étude EVOLVE 2 a comparé 6 mois de traitement par le galcanézumab 120 ou 240 mg par rapport au placebo chez 915 patients. Les participants avaient en moyenne 9 jours de migraine par mois. La dose de 120 mg comme celle de 240 mg a donné une réduction de 4,3 jours de migraine par mois (critère d'évaluation primaire) sur la durée totale de l'étude, par rapport à une réduction de 2,3 jours avec le placebo. Le 50% *responder rate* (critère d'évaluation secondaire) s'élevait à 59% avec la dose de 120 mg, à 57% avec la dose de 240 mg et à 36% avec le placebo.

Étude	Intervention	Critères d'évaluation cliniques	Résultat
RCT incluant 862 adultes avec une migraine épisode et 9 jours de migraine par mois en moyenne (EVOLVE 1) ²⁰ Durée du traitement : 6 mois	Galcanézumab 120 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)	-4,7 vs -2,8 jours Différence moyenne -1,9 j (p < 0,001)
		% de répondeurs (réduction ≥ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	62,3% vs 38,6% Odds ratio (IC à 95%) 2,6 (de 2,0 à 3,4)
	Galcanézumab 240 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)	-4,6 vs -2,8 jours. Différence moyenne -1,8 j (p < 0,001)
		% de répondeurs (réduction ≥ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	60,9% vs 38,6% Odds ratio (IC à 95%) 2,5 (de 1,9 à 3,2)
RCT incluant 915 adultes avec une migraine épisode et 7 jours de migraine par mois en moyenne (EVOLVE 2) ²¹ Durée du traitement : 6 mois	Galcanézumab 120 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)	-4,3 vs -2,3 jours Différence moyenne (IC à 95%) -2,0 (de -2,6 à -1,5)
		% de répondeurs (réduction ≥ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	59,3% vs 36% Odds ratio (IC à 95%) 2,60 (2,03 à 3,32)
	Galcanézumab 240 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)	-4,3 vs -2,3 jours Différence moyenne (IC à 95%) -1,9 (de -2,4 à -1,4)
		% de répondeurs (réduction ≥ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	56,5% vs 36% Odds ratio (IC à 95%) 2,31 (de 1,81 à 2,96)

- **Migraine chronique** : l'étude REGAIN²² a évalué l'efficacité du galcanézumab chez des adultes avec une migraine chronique (en moyenne 19 jours de migraine par mois). Les patients en échec de traitement avec des médicaments prophylactiques issus de *plus de trois* classes thérapeutiques différentes n'entraient pas en ligne de compte. Trois mois de traitement par le galcanézumab ont apporté un bénéfice supplémentaire d'environ deux jours par mois sans migraine (critère d'évaluation primaire) par rapport au placebo. Une réduction d'au moins la moitié du nombre de jours de migraine par mois (critère d'évaluation secondaire) a été observée chez 28% des patients recevant le galcanézumab, contre 15% avec le placebo.

⊕

Dans l'étude REGAIN, le galcanézumab 120 ou 240 mg a été évalué chez 1 117 patients avec une migraine chronique. Les patients avaient en moyenne 19 jours de migraine par mois au début de l'étude. Chez environ 3 participants sur 10, entre 2 et 3 traitements prophylactiques antérieurs avaient échoué. Le traitement par le galcanézumab (120 mg ou 240 mg) a duré trois mois.

Étude	Intervention	Critères cliniques	Résultat
RCT incluant 1 117 adultes avec une migraine chronique et 19 jours de migraine par mois en moyenne (REGAIN) ²² Durée du traitement : 3 mois	Galcanézumab 120 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)	-4,8 vs -2,7 jours Différence moyenne (IC à 95%) : -2,1 j (de -2,9 à -1,3)
		% de répondeurs (réduction ≥ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	27,6% vs 15,4% Odds ratio (IC à 95%) 2,1 (de 1,6 à 2,8)
	Galcanézumab 240 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire) % de répondeurs (réduction ≥ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	--4,6 vs -2,7 jours Différence moyenne (IC à 95%) : -1,9 j (de -2,7 à -1,1) 27,5% vs 15,4% Odds ratio (IC à 95%) 2,1 (de 1,6 à 2,8)

- **Études incluant uniquement des patients en échec thérapeutique** : l'étude CONQUER^{23,24} a comparé le galcanézumab par rapport au placebo chez des patients avec une migraine chronique ou épisodique (13 jours de migraine par mois en moyenne) et en échec de traitement avec *au moins deux* types de traitement prophylactiques de la migraine différents. Trois mois de traitement par le galcanézumab ont apporté 3 jours supplémentaires sans migraine par mois (critère d'évaluation primaire) par rapport au placebo. Une analyse de sous-groupes a suggéré que plus le nombre de traitements antérieurs ayant échoué était élevé, plus le galcanézumab était efficace. Le 50% *responder rate* (critère d'évaluation secondaire) était de 38% avec le galcanézumab, contre 13% avec le placebo. Parmi les patients ayant reçu le galcanézumab, quelque 5% étaient totalement exempts de migraine (critère d'évaluation secondaire), contre aucun patient dans le groupe placebo.



Le galcanézumab 120 mg (dose initiale 240 mg) a été comparé au placebo chez 462 patients avec une migraine épisodique ou chronique et en échec de traitement avec 2 à 4 classes de médicaments différentes pour la prophylaxie de la migraine (CONQUER)^{23,24}. Les patients ne pouvaient prendre aucun autre médicament prophylactique au début de l'étude. Chez environ quatre patients sur dix, au moins trois classes de médicaments avaient échoué. La différence moyenne du nombre de jours de migraine par mois entre le galcanézumab et le placebo, selon l'échec des traitements antérieurs, était la suivante:

- échec de deux traitements : -2,0 (IC à 95% de -2,9 à -1,0)
- échec de trois traitements : -4,1 (IC à 95% de -5,8 à -2,4)
- échec de quatre traitements : -6,1 (IC à 95% de -9,5 à -2,8)

Étude	Intervention	Critères d'évaluation cliniques	Résultat
RCT incluant 462 adultes (jusque 75 ans) avec une migraine épisodique ou chronique et 13 jours de migraine par mois en moyenne, chez qui 2 à 4 traitements antérieurs avaient échoué (CONQUER) ^{23,24} Durée du traitement : 3 mois	Galcanézumab 120 mg (dose initiale 240 mg) vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire) % de répondeurs (réduction \geq 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	-4,1 vs -1,0 jours Différence moyenne (IC à 95%) -3,1 j (de -2,7 à -2,3) 37,7% vs 13,3% Odds ratio (IC à 95%) 3,9 (de 2,7 à 5,7)

Frémanezumab

- **Migraine épisodique** : Une étude de douze semaines a évalué l'efficacité du frémanezumab chez des patients souffrant de migraine épisodique¹⁴. D'autres traitements prophylactiques (d'une seule classe thérapeutique) pouvaient avoir échoué. Le frémanezumab a apporté environ 1,5 jour supplémentaire sans migraine par mois par rapport au placebo. Une réduction d'au moins la moitié du nombre de jours de migraine par mois s'est produite chez 44 à 48% des patients sous frémanezumab et chez 28% du groupe sous placebo.



Dans l'étude chez des patients présentant une **migraine épisodique**, l'administration mensuelle de frémanezumab 225 mg ou l'administration trimestrielle de frémanezumab 675 mg a été comparée au placebo. Les patients avaient 9 jours de migraine par mois en moyenne. Après l'administration mensuelle de frémanezumab, le nombre de jours de migraine par mois a diminué (critère d'évaluation primaire) de 3,7, de 3,4 après l'administration trimestrielle et de 2,2 avec le placebo, ce qui signifie un bénéfice d'environ 1,5 jour supplémentaire sans migraine. Le 50% *responder rate* était de 48% pour la dose mensuelle, de 44% pour la dose trimestrielle et de 28% pour le placebo.

Étude	Intervention	Critères d'évaluation cliniques	Résultat
RCT incluant 875 adultes avec une migraine épisodique et 9 jours de migraine par mois en moyenne ¹⁴ Durée du traitement de 12 semaines	Frémanezumab 1x/mois (225 mg/mois) vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire) % de répondeurs (réduction ≥ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	-3,7 vs -2,2 jours Différence moyenne (IC à 95%) : -1,5 j (de -2,01 à -0,93) 47,7% vs 27,9% Différence moyenne (IC à 95%): 19,8% (de 12,0 à 27,6)
	Frémanezumab 1x/3 mois (dose initiale 675 mg, placebo mensuel ensuite) vs placebo tous les mois	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)	-3,4 vs -2,2 jours Différence moyenne (IC à 95%) : -1,3 j (de -1,79 à -0,72)
		% de répondeurs (réduction ≥ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	44,4% vs 27,9% Différence moyenne (IC à 95%): 16,5% (de 8,9 à 24,1)

- **Migraine chronique** : Dans l'étude avec le frémanezumab dans la migraine chronique (13 jours de céphalées par mois et 16 jours de migraine par mois en moyenne)²⁵, d'autres traitements prophylactiques (d'une seule classe thérapeutique) pouvaient avoir échoué. Le frémanezumab a apporté deux jours supplémentaires sans céphalées par mois (critère d'évaluation primaire) par rapport au placebo. Le bénéfice en nombre de jours de migraine (critère d'évaluation secondaire) était comparable. Le 50% *responder rate* (critère d'évaluation secondaire) pour le nombre de jours avec céphalées était de 41% lors de l'administration mensuelle du frémanezumab et de 38% lors de l'administration trimestrielle, contre 18% avec le placebo.



Pour le frémanezumab en administration mensuelle, l'étude a commencé avec la même dose initiale qu'avec l'administration trimestrielle (675 mg), suivie de l'administration mensuelle de 225 mg de frémanezumab. Un jour de céphalée a été défini comme un jour au cours duquel la céphalée a duré au moins quatre heures et a été au moins modérée à son point le plus intense, ou un jour au cours duquel un médicament contre la migraine aiguë (triptan ou dérivé de l'ergot) a été utilisé pour la céphalée.

Étude	Intervention	Critères d'évaluation cliniques	Résultat
RCT incluant 1 130 adultes avec une migraine chronique et 13 jours de céphalées et 16 jours de migraine par mois ^{25,26} Durée du traitement : 12 semaines	Frémanezumab 1x/ mois (dose initiale 675 mg, ensuite 225 mg/ mois) vs placebo	Variation du nombre de jours de céphalées par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire) % de répondeurs (réduction \geq 50% du nombre de jours de céphalées par mois, critère d'évaluation secondaire) Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation secondaire)	-4,6 vs -2,5 jours Différence moyenne (IC à 95%): -2,1 j (de -2,76 à -1,45) 40,8% vs 18,1% (p < 0,001) -5,0 vs -3,2 jours Différence moyenne (SE): -1,8 j (\pm 0,4)
	Frémanezumab 1x/3md vs placebo (startdosis 675 mg, vervolgens maandelijks placebo)	Variation du nombre de jours de céphalées par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire) % de répondeurs (réduction \geq 50% du nombre de jours de céphalées par mois, critère d'évaluation secondaire) Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation secondaire)	-4,3 vs -2,5 jours Différence moyenne (IC à 95%): -1,8 j (de -2,46 à -1,15) 37,6% vs 18,1% (p < 0,001) -4,9 vs -3,2 jours Différence moyenne (SE): -1,7 j (\pm 0,4)

- **Études incluant uniquement des patients en échec thérapeutique** : L'étude FOCUS a évalué l'efficacité du frémanezumab chez des patients avec une migraine épisodique ou chronique, chez qui *plusieurs* autres traitements prophylactiques avaient échoué (en moyenne 14 jours de migraine par mois)²⁷. Le frémanezumab a apporté 3,1 à 3,5 jours supplémentaires sans migraine par mois (critère d'évaluation primaire) par rapport au placebo (3,4 à 4,4 jours de bénéfice chez les patients en échec de traitement avec au moins trois traitements, le groupe cible du remboursement en Belgique). Le 50% *responder rate* (critère d'évaluation secondaire) était de 34% avec le frémanezumab, contre 9% avec le placebo. Une analyse exploratoire a montré qu'1% des patients qui recevaient le frémanezumab sur base mensuelle étaient totalement exempts de migraine contre aucun patient lors d'un traitement

trimestriel par frémanezumab ou placebo.



Environ 6 participants sur 10 avaient une migraine chronique. Les patients entraient en ligne de compte en cas d'échec de traitement avec des médicaments prophylactiques appartenant à deux à quatre classes thérapeutiques. Des médicaments prophylactiques issus d'au moins trois classes thérapeutiques différentes avaient été essayés chez la moitié des patients. L'administration mensuelle du frémanezumab comportait une dose initiale de 225 mg en cas de migraine épisodique et de 675 mg en cas de migraine chronique. La dose de l'administration trimestrielle était de 675 mg.

Les différences suivantes entre le frémanezumab et le placebo en nombre de jours de migraine par mois ont été retrouvées dans une analyse de sous-groupes de patients en échec de traitement avec 2 à 3 classes de médicaments et de l'acide valproïque:

- frémanezumab mensuel : -4,4 (IC à 95% de -6,0 à -2,8)
- frémanezumab trimestriel : -3,4 (IC à 95% de -5,0 à -1,8)

Étude	Intervention	Critères d'évaluation cliniques	Résultat
RCT incluant 838 adultes avec une migraine épisodique ou chronique et 14 jours de migraine par mois en moyenne, chez qui 2 à 4 traitements antérieurs avaient échoué (FOCUS) ²⁷ Durée du traitement : 12 semaines	Frémanezumab 1x/ mois (migraine épisodique 225 mg/ mois ; migraine chronique 675 mg comme dose initiale, ensuite 225 mg/ mois) vs placebo Frémanezumab 1x/3 mois (dose initiale 675 mg, placebo mensuel ensuite)	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire) % de répondeurs (réduction ≥ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire) Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire) % de répondeurs (réduction ≥ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	-4,1 vs -0,6 jours Différence moyenne (IC à 95%) : -3,5 j (de -4,2 à -2,8) 34% vs 9% OR (IC à 95%) : 5,8 (de 3,6 à 9,5) -3,7 vs -0,6 jours Différence moyenne (IC à 95%) : -3,1 jours (de -3,8 à -2,4) 34% vs 9% OR (IC à 95%) : 5,8 (de 3,6 à 9,6)

Études comparatives

Nous n'avons pas trouvé d'études comparatives publiées entre les anticorps monoclonaux anti-CGRP entre eux ni par rapport à d'autres médicaments prophylactiques de la migraine.

Innocuité

Les anticorps monoclonaux anti-CGRP semblent sûrs à l'emploi, mais comme ils sont commercialisés depuis peu de temps, leur profil d'innocuité est moins bien connu que celui des autres médicaments prophylactiques de la migraine. La prudence s'impose surtout chez les patients avec des maladies cardio-vasculaires graves et chez les patients avec des troubles psychiatriques, qui ont été exclus des études cliniques. Des réactions au site d'injection transitoires sont le plus fréquemment rapportées. Une analyse des données américaines de pharmacovigilance sur l'érénumab suggère un risque accru d'hypertension artérielle chez certains patients. Un tel risque ne peut être exclu non plus avec le galcanézumab et le frémanézumab.

Effets indésirables

- Les réactions au site d'injection sont fréquentes et généralement légères à modérées. Des douleurs, des érythèmes et du prurit sont rapportés chez 4 à 6% des patients avec l'érénumab^{4,12}, chez environ 10% avec le galcanézumab² et chez quelque 47% avec le frémanézumab²⁸.
- Des cas de réaction **d'hypersensibilité** grave (angio-œdèmes, réactions anaphylactiques, urticaires...) ont été rapportés dans des études post-marketing^{4-6,29,30}. Comme les anticorps monoclonaux anti-CGRP ont une demi-vie longue (28 jours pour l'érénumab, 27 jours pour le galcanézumab et 31 jours pour le frémanézumab), des réactions d'hypersensibilité peuvent persister assez longtemps³¹.
- Les autres effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ des utilisateurs) sont:
 - Avec l'érénumab^{4,12}: constipation, spasmes musculaires, prurit.
 - Avec le galcanézumab^{5,19}: vertiges, myalgie, arthralgie, constipation, prurit, éruptions.
 - Avec le frémanézumab²⁶: vertiges, prurit, bronchite.
- L'innocuité à **long terme** des anticorps monoclonaux anti-CGRP est encore insuffisamment connue. Les données provenant de quelques études non contrôlées par placebo avec un suivi d'un à cinq ans sont rassurantes^{18,19,32-34}, mais ne conviennent pas pour détecter des effets indésirables rares.
- Une analyse des données américaines de pharmacovigilance révèle des cas **d'hypertension artérielle** - dont certains sévères - peu de temps après l'instauration du traitement par l'érénumab, même chez des patients sans antécédents d'hypertension ni d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire³⁵. Selon une analyse sommée des études contrôlées par placebo^{36,37} l'hypertension n'est pas plus fréquente avec l'érénumab (respectivement 0,8% avec l'érénumab 70 mg, 0,2% avec l'érénumab 140 mg et 0,9% avec le placebo), mais vu l'exclusion des patients à risque cardio-vasculaire élevé dans ces études, les résultats ne peuvent être généralisés. Un tel risque ne peut être exclu non plus pour le galcanézumab et le frémanézumab.



- Des données de pharmacovigilance américaines rapportent entre 2018 et 2020 61 cas d'hypertension artérielle après l'administration de l'**érénumab** (à la même fréquence lors de l'administration de 70 mg qu'avec une dose de 140 mg), dont 41 cas graves et 7 conduisant à une hospitalisation. Dans la moitié des cas, l'hypertension se produisait dans la semaine suivant la première injection. Deux cas sur trois n'avaient pas d'antécédents d'hypertension et la moitié des patients ne présentait pas de facteurs de risque cardio-vasculaires. La médiane de l'augmentation rapportée des pressions artérielles systolique et diastolique était respectivement de 39 et de 28 mmHg³⁸. À la suite de ces notifications, un avertissement au sujet du risque d'hypertension a été ajouté à la notice de l'érénumab³⁵. aux États-Unis. La base de données de pharmacovigilance européenne rapporte 81 cas d'hypertension avec l'érénumab (consultée la dernière fois le 21/06/2021), 3 crises d'hypertension et 2 "urgences hypertensives").

- Avec le **galcanézumab**, 6 cas d'hypertension sont rapportés dans la base de données de pharmacovigilance européenne (consultée la dernière fois le 21/06/2021).

- Quelques cas de crise d'hypertension ont été observés dans des études contrôlées par placebo avec le **frémanézumab**^{26,39}. La base de données de pharmacovigilance européenne rapporte 17 cas d'hypertension (consultée la dernière fois le 21/06/2021), mais sans rapporter spécifiquement les crises d'hypertension.

- Le fait que les **patients avec des antécédents de maladies cardio-vasculaires graves** (AVC, AIT, TVP, etc...) ont été exclus des études cliniques incite à la prudence pour cette population. On sait que les patients migraineux, surtout ceux qui souffrent d'une migraine avec aura, ont un risque accru d'évènements cardio-vasculaires⁴⁰.



- Une analyse sommée de 4 études contrôlées par placebo avec l'**érénumab** et leur suivi ouvert a observé 4 évènements cardio-vasculaires au cours du traitement ouvert par l'érénumab (dont 2 à issue fatale). Selon les chercheurs, il était possible de trouver une autre explication valable pour chacun de ces cas³⁷.

- Le nombre d'évènements cardio-vasculaires dans les études avec le **galcanézumab** n'était pas différent de ceux avec le placebo (< 2% dans les deux groupes)^{41,42}.

- Avec le **frémanézumab**, quelques patients ont eu des problèmes liés à la vasoconstriction (crise d'hypertension, extrémités froides et syndrome de Raynaud)³⁹. Les évènements cardio-vasculaires graves avec le frémanézumab étaient des thromboses veineuses profondes (2 patients), AIT (1), hypertension artérielle (1), "limb venous thrombosis" (1), mais, selon les chercheurs, ceux-ci n'étaient pas liés à la médication²⁶.

- La dépression et d'autres **troubles de l'humeur** sont des comorbidités fréquentes de la migraine. Lors de traitements avec un effet cérébral possible, la FDA américaine exige une surveillance des effets indésirables psychiatriques, en particulier des suicides et de la dépression⁴⁰.

Précautions particulières et contre-indications, interactions, grossesse et lactation ¹⁻⁶

- Les contre-indications des anticorps monoclonaux anti-CGRP sont l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Selon les RCP, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée (pas d'information sur le dosage en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère).
- L'érénumab n'exerce pas d'influence sur les enzymes CYP ou le P-gp. Aucune étude d'interaction n'a été effectuée avec le galcanézumab et le frémanézumab, mais sur base des caractéristiques de ces produits, aucune interaction médicamenteuse pharmacocinétique n'est attendue.
- Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse. L'expérience chez l'être humain est insuffisante, ce qui ne permet pas de se prononcer sur des risques éventuels. Il est préférable d'éviter ces médicaments au cours de la grossesse.

Commentaires du CBIP

- Des études contrôlées par placebo, avec des anticorps monoclonaux anti-CGRP pour la prophylaxie de la migraine, montrent une amélioration substantielle du nombre moyen de jours de migraine chez 40 à 60% des patients souffrant de migraine épisodique et chez 30 à 40% de ceux souffrant de migraine chronique. Cet effet semble comparable à celui d'autres médicaments enregistrés pour la prophylaxie de la migraine. Un sous-groupe de patients nécessitant un traitement préventif bénéficie probablement de ces nouveaux médicaments, mais ce qui distingue les répondeurs des non-répondeurs n'est pas clair.
- Des études comparatives directes s'imposent, en plus des recherches supplémentaires, chez les patients en échec avec d'autres traitements, afin de pouvoir mieux déterminer la position des anticorps monoclonaux anti-CGRP dans l'arsenal disponible des traitements prophylactiques.
- Les patients souffrant de migraine chez qui plusieurs autres traitements prophylactiques ont échoué, peuvent bénéficier des anticorps monoclonaux anti-CGRP. Dans les études disponibles avec cette population de patients difficiles à traiter, un patient sur dix présente encore une réponse placebo. Trente à 38% rapportent une réduction de moitié du nombre de jours de migraine par mois avec un anticorps monoclonal anti-CGRP, contre 9 à 14% avec le placebo. Bien que chaque jour sans migraine soit un bénéfice pour le patient, il importe de ne pas créer d'attentes injustifiées et d'expliquer clairement qu'il n'y a pas de garantie de succès et qu'il ne s'agit pas d'un traitement curatif.
- Le fait que les anticorps monoclonaux anti-CGRP ne doivent être administrés qu'une fois par mois (ou par trimestre dans le cas du frémanezumab), peut améliorer l'observance thérapeutique.
- On peut se demander si le prix élevé des anticorps monoclonaux anti-CGRP qui, à environ 500 euros par mois, est un multiple du coût des autres médicaments prophylactiques de la migraine, est proportionnel au bénéfice apporté. Pour en juger, il faut tenir compte du coût social de la migraine sévère.
- Comme la migraine est une maladie chronique, il est très probable que le traitement prophylactique doive être pris des années durant. Les études cliniques contrôlées par placebo avec les anticorps monoclonaux anti-CGRP ont une durée maximale de 6 mois, de sorte que de nombreux points d'interrogation subsistent au sujet de leur efficacité et de leur innocuité en cas d'emploi prolongé. Les observations de quelques études ouvertes avec un suivi d'un à 5 ans sont encourageantes, mais une certaine réserve est de mise, ces études étant très sensibles aux biais. En outre, des études bien conduites sur ce qui se passe lors de l'arrêt du traitement (par exemple la possibilité de rebond), font défaut.
- Les études cliniques n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables graves. Une prudence particulière s'impose chez les patients avec des maladies cardio-vasculaires graves et les patients avec des troubles psychiatriques, ceux-ci ayant été exclus des études. Il est indiqué de suivre régulièrement la pression artérielle, même chez des patients sans risque cardio-vasculaire connu. Des cas d'hypertension artérielle sont été rapportés dans une analyse des données post-marketing avec l'érenumab. Un tel effet indésirable ne peut être exclu non plus avec le galcanézumab et le frémanezumab.
- En raison du manque d'études, il n'est pas possible de se prononcer au sujet de l'efficacité et de l'innocuité des anticorps monoclonaux anti-CGRP chez l'enfant et l'adolescent.

Sources

1. Heersche A, Bijlstra-Cramer MA. Erenumab; de eerste CGRP-antagonist bij migraine. *Pharma Selecta* 2018;34:65-8.
2. Bruggeman RWG, Nagtegaal M. Galcanezumab; uitbreiding van het arsenaal. *Pharma Selecta* 2019;35:42-5.
3. Nagtegaal M, Van de Ven LI. Fremanezumab een nieuw tijdperk van profylactische migraine-middelen? *Pharma Selecta* 2019;35:94-7.
4. Aimovig® - Résumé des Caractéristiques du Produit.
5. Emgality® - Résumé des Caractéristiques du Produit.
6. Ajovy® - Résumé des Caractéristiques du Produit.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29368949>.

8. Sociale SPFS. Arrêté ministériel du 16 juin 2021.
<http://www.ejustice.just.fgov.be/eli/arrete/2021/06/16/2021021062/moniteur>.
9. Sociale SPFS. Arrêté ministériel du 16 juillet 2021.
<http://www.ejustice.just.fgov.be/eli/arrete/2021/07/16/2021031869/moniteur>
10. Diener H-C, Tassorelli C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia* 2020;40:1026-44.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32722936>.
11. Tassorelli C, Diener H-C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2018;38:815-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29504482>.
12. Anonymous. Erenumab. *Australian Prescriber* 2018;41:201-2. <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/erenumab-for-migraine>.
13. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, 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. *The Lancet* 2018; Published Online October 22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32534-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0).
14. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1999-2008. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.4853>.
15. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *New England Journal of Medicine* 2017;377:2123-32. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1705848>.
16. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018;38:1026-37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29471679>.
17. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Neurology* 2017;16:425-34.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30083-2).
18. Goadsby PJ, Reuter U, Lanteri-Minet M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Erenumab: Results From 64 Weeks of the LIBERTY Study. *Neurology* 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33910942>.
19. Anonymous. New drug: Galcanezumab for migraine. *Australian Prescriber* 2020;43:135-6. <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/galcanezumab-for-migraine>.
20. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The evolve-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurology* 2018; Published online May 29. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1212>.
21. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018;38:1442-54.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29848108>.
22. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine. *Neurology* 2018;91:e2211-e21.
<http://n.neurology.org/content/neurology/91/24/e2211.full.pdf>.
23. Mulleners WM, Kim B-K, Láinez MJA, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020;19:814-25.
24. Rédaction Prescrire. Galcanézumab et prévention des crises de migraine. *La Revue Prescrire* 2020;40:91-4.
25. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *New England Journal of Medicine* 2017;377:2113-22. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709038>.
26. EMA. EPAR-Assessment Report Ajovy®. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy>.
27. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet* 2019;394:1030-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4).
28. Anonymous. Fremanezumab for migraine. *Australian Prescriber* 2020;43:68-9. <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/fremanezumab-for-migraine>.
29. Emgality (galcanezumab-gnim) full prescribing information. 2019. <https://pi.lilly.com/us/emgality-uspi.pdf>.
30. Ajovy (fremanezumab-vfrm) injection (Full prescribing information). 2020. <https://www.ajovy.com/globalassets/ajovy/ajovy-pi.pdf>.
31. Anonymous. In Brief: Erenumab (Aimovig) Hypersensitivity. *Med Lett Drugs Ther* 2019;61:48.
<https://secure.medicalletter.org/w1568e>.
32. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology* 2020;95:e2487-e99. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32913018>.
33. NICE. Fremanezumab for preventing migraine. NICE Technology appraisal guidance 2020.
34. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-

year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. Eur J Neurol 2021;28:1716-25.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33400330>.

35. Rédaction Prescrire. Érenumab : hypertensions artérielles. La Revue Prescrire 2021;41:352.

36. Ogunlaja O. Erenumab Does Not Increase Risk for Vascular Events. NEJM J Watch 2021;February 4.

37. Kudrow D, Pascual J, Winner PK, et al. Vascular safety of erenumab for migraine prevention. Neurology 2020;94:e497-e510.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31852816>.

38. Anonymous. In brief: Hypertension with Erenumab (Aimovig). Med Lett Drugs Ther 2021;63:56.

<https://secure.medicalletter.org/w1621e>.

39. Rédaction Prescrire. Frémanézumab (Ajovy®) et prévention des crises de migraine. La Revue Prescrire 2020.

40. Loder EW, Robbins MS. Monoclonal antibodies for migraine prevention: Progress, but not a panacea. JAMA 2018;319:1985-7.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.4852>.

41. Anonymous. érenumab (AIMOVIG®) et prévention des crises de migraine. La Revue Précrire 2019;39:325-30.

42. EMA. EPAR-Assessment Report Emgality®. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality>.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et

J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.