

## 8<sup>e</sup> congrès de l'Académie européenne de neurologie (EAN) 2022

### Migraine mal maîtrisée : il faut recourir rapidement à un inhibiteur du CGRP selon une étude comparative directe

**Vienne** – Pour la seconde fois, une étude comparative directe multicentrique menée avec répartition aléatoire a montré qu'un anticorps anti-récepteur du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) injectable est plus efficace qu'un médicament de référence administré par voie orale pour prévenir les migraines chez des patients réfractaires à 1 ou 2 médicaments préventifs. Or la réduction de 2 jours en moyenne du nombre mensuel de journées marquées par une migraine (NMJM) obtenue avec l'antagoniste du CGRP par rapport au médicament de référence y a été observée dès le premier mois qui a suivi la répartition aléatoire et a persisté pendant les 12 mois suivants. Cet antagoniste du CGRP semble mieux toléré que tous les autres médicaments à prise orale actuellement offerts, ou presque.

Lors de l'étude multinationale APPRAISE, qui a été présentée au congrès de 2022 de l'EAN, les sujets affectés à l'érénumab, un anticorps monoclonal (AcM) qui cible le récepteur du CGRP, étaient 6 fois plus susceptibles (RRA [risque relatif approché] : 6,48;  $p < 0,0001$ ) de répondre au paramètre d'évaluation principal combiné de l'étude que les témoins affectés à l'un des agents préventifs auxquels il était comparé.

Pour y répondre, les patients devaient poursuivre le traitement qui leur avait été assigné pendant 12 mois et obtenir une réduction d'au moins 50 % de leur NMJM. À ce chapitre, « la supériorité de l'antagoniste du CGRP sur les agents préventifs à prise orale s'est concrétisée dès le premier mois de l'étude », a rapporté la D<sup>re</sup> Raquel Gil-Gouveia, du Centre de traitement des céphalées de l'Hôpital da Luz et de l'École de médecine de Lisbonne, au Portugal.

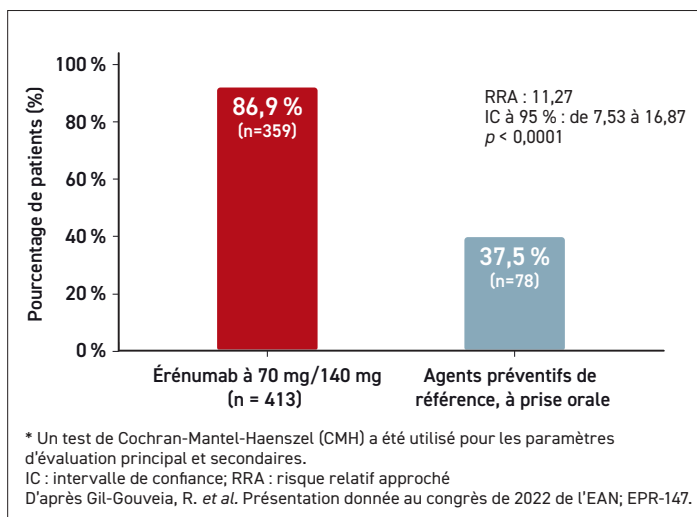
#### Des établissements de 17 pays ont participé à l'étude APPRAISE

Pour les besoins de l'étude APPRAISE, 621 patients ont été recrutés dans 100 établissements de 17 pays. Ils y ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 de façon à recevoir une injection d'érénumab par mois ou à prendre un antimigraineux par voie orale tous les jours. Ils ont été stratifiés en fonction des médicaments antimigraineux préventifs (1 ou 2) qu'ils avaient pris et abandonnés par manque d'efficacité ou de tolérabilité. Ces médicaments étaient, entre autres, les suivants : antidépresseurs tricycliques, valproate, divalproex, topiramate, flunarizine et bêta-bloquants.

Tous les paramètres d'évaluation secondaires ont aussi été satisfaits. Seulement 37,5 % des témoins ont pris le médicament de référence pour voie orale qui leur avait été

assigné pendant les 12 mois prescrits comparativement à 86,9 % des patients affectés à l'érénumab, les motifs d'abandon invoqués étant un manque d'efficacité, des effets indésirables et une mauvaise observance du traitement (figure 1).

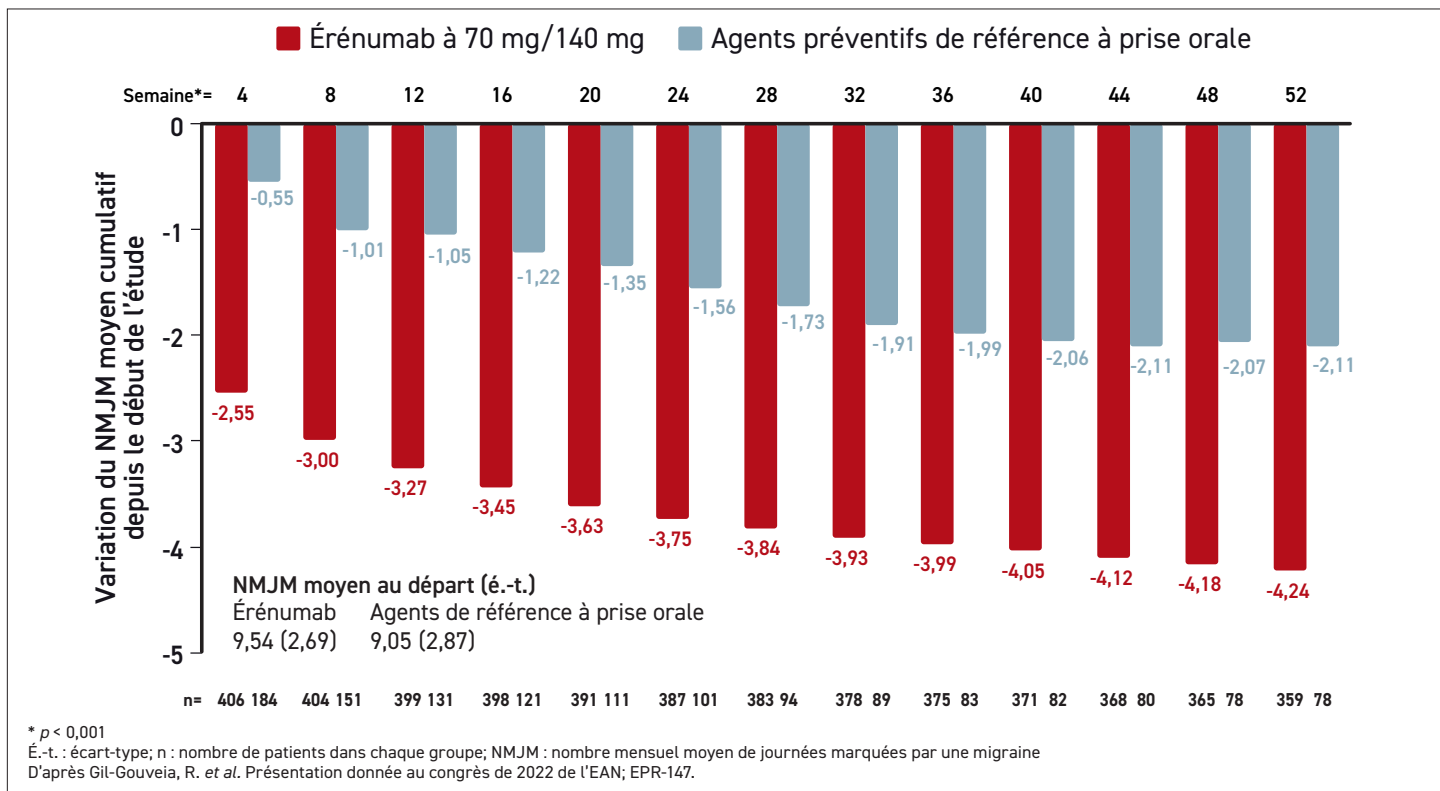
**FIGURE 1 | Étude APPRAISE : rétention des sujets à 12 mois**



Non seulement la probabilité de répondre au paramètre d'évaluation principal combiné était-elle plus de 6 fois plus forte avec l'érénumab, mais la réduction moyenne du NMJM obtenue avec cet agent s'est produite plus tôt et a persisté pendant toute la durée de l'étude (figure 2). Même si les chercheurs ont observé une diminution graduelle du NMJM moyen dans les deux groupes de sujets pendant la période de suivi, il demeure que l'érénumab marquait l'avantage avec une réduction moyenne de 2 jours environ à presque tous les intervalles de mesure.

Les résultats enregistrés à l'échelle PGIC (*Patients' Global Impression of Change*), une échelle d'évaluation en 7 points destinée aux patients, ont confirmé la maîtrise des migraines. Entre le début et la fin de l'étude, la proportion de patients

**FIGURE 2 | Étude APPRAISE : variation moyenne cumulative du NMJM**



ayant connu une bonne ou une très bonne amélioration était plus de 3 fois plus élevée avec l'érénumab qu'avec les agents préventifs à prise orale (76,0 % vs 18,8 %). Le calcul du risque relatif approché a mis au jour un avantage relatif extrêmement significatif sur le plan statistique (RRA : 13,75;  $p < 0,001$ ).

### L'efficacité et la tolérabilité influencent la poursuite du traitement jusqu'à son terme

Selon la D<sup>re</sup> Gil-Gouveia, si le nombre de patients ayant suivi leur traitement jusqu'à la fin des 12 mois prescrits était plus élevé chez ceux ayant reçu l'érénumab, c'était en bonne partie grâce à l'efficacité de cet agent, mais aussi en raison de sa plus grande tolérabilité.

À 23,3 % contre 2,9 %, « la proportion de sujets ayant cessé leur traitement en raison d'un effet indésirable était plusieurs fois plus élevée dans le groupe prenant les agents classiques pour voie orale que dans celui recevant l'érénumab », a-t-elle affirmé.

### Les résultats de l'étude APPRAISE concordent avec ceux de l'étude HER-MES menée antérieurement

Après 44,4 mois de suivi, le taux de TBRP était pratiquement le même. Les données tirées de l'étude APPRAISE cadrent avec celles de l'étude HER-MES sur la prévention des migraines. Cette étude, dont les résultats ont été présentés en 2021 et qui ont été publiés plus tôt cette année (Reuter, U. et al. *Cephalalgia* 2022;42:108-118), a servi à comparer l'érénumab au topiramate chez des patients affligés de 4 journées de migraine par mois, mais qui n'avaient jamais utilisé les médicaments à l'étude. Près de 60 % (59,4 %) d'entre eux n'avaient jamais pris de médicaments préventifs contre leurs migraines. Le NMJM moyen pour l'ensemble des

patients recrutés se chiffrait au départ à 10,4.

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 50 % de leur NMJM s'élevait à 55,4 % dans le groupe traité par l'antagoniste du CGRP contre 31,2 % dans le groupe affecté au topiramate. Le calcul du risque relatif approché a permis de constater que l'avantage de l'érénumab correspondait à un quotient de presque 3 (RRA : 2,76;  $p < 0,001$ ).

### Le taux d'abandon du traitement par l'érénumab sont faibles

Le taux d'abandon motivé par un effet indésirable s'élevait à 10,6 % et à 38,9 % pour l'érénumab et le topiramate. Les effets indésirables les plus répandus avec le topiramate, dont la paresthésie (9,8 % vs 0,0 %), les troubles de l'attention (9,3 % vs 1,8 %), la fatigue (7,5 % vs 2,3 %), les nausées (6,7 % vs 2,1 %), les vertiges (5,4 % vs 1,0 %) et la dépression (3,6 % vs 0,8 %), étaient relativement rares avec l'érénumab. À preuve, aucun effet indésirable n'a été signalé chez plus de 3 % des patients du groupe érénumab.

Notons qu'il n'était pas fait mention de constipation parmi les effets indésirables rapportés avec les médicaments utilisés pendant les études HER-MES et APPRAISE. Une modification a été apportée à la monographie de l'érénumab en novembre 2019 en réaction à des rapports de pharmacovigilance faisant état de cas de constipation, mais la solidité du lien reste à

*La proportion de sujets ayant cessé leur traitement en raison d'un effet indésirable était plusieurs fois plus élevée dans le groupe prenant les agents classiques pour voie orale que dans celui recevant [l'AcM anti-CGRP].*

confirmer, non seulement parce qu'aucune des deux études à répartition aléatoire n'en fait mention, mais aussi en raison de la nouvelle étude sur l'incidence de cet effet indésirable chez des patients hospitalisés, qui a été réalisée à partir d'une base de données de réclamations médicales étatsunienne et présentée lors du congrès de 2022 de l'EAN.

Les chercheurs ont analysé les dossiers de santé électroniques de patients hospitalisés qui y étaient consignés afin de comparer l'incidence de la constipation chez près de 16 000 patients exposés à l'érénumab, chez plus de 11 000 patients exposés aux autres AcM anti-CGRP homologués que sont le galcanézumab et l'eptinézumab, et chez plus de 40 000 patients exposés à un agent antiépileptique, comme la carbamazépine, la gabapentine, le topiramate, le valproate sodique et le zonisamide.

Une comparaison par appariement ayant porté sur les 90 premiers jours d'exposition a révélé que l'incidence de la constipation chez les patients hospitalisés s'étant fait prescrire de l'érénumab « était similaire à celle des patients traités par d'autres AcM anti-CGRP et plus faible que celle des patients ayant reçu des agents antiépileptiques », a déclaré la D<sup>re</sup> Andrea K. Chomistek, épidémiologiste chez Optum Consultants, de Boston, au Massachusetts.

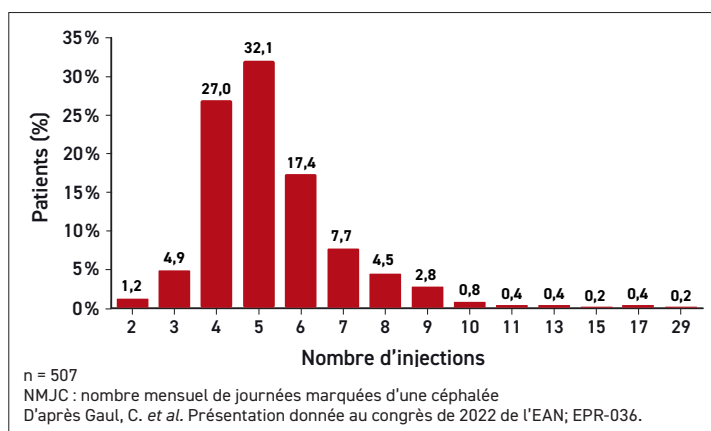
Le risque de constipation chez les patients hospitalisés était plus élevé chez ceux prenant déjà des médicaments connus pour leur effet constipant, comme les opioïdes et les

anticholinergiques (figure 3). En pareille situation, le risque restait quand même plus faible avec l'érénumab qu'avec les agents antiépileptiques. Par ailleurs, cet effet disparaissait si aucun agent comportant un risque de constipation n'était administré en concomitance.

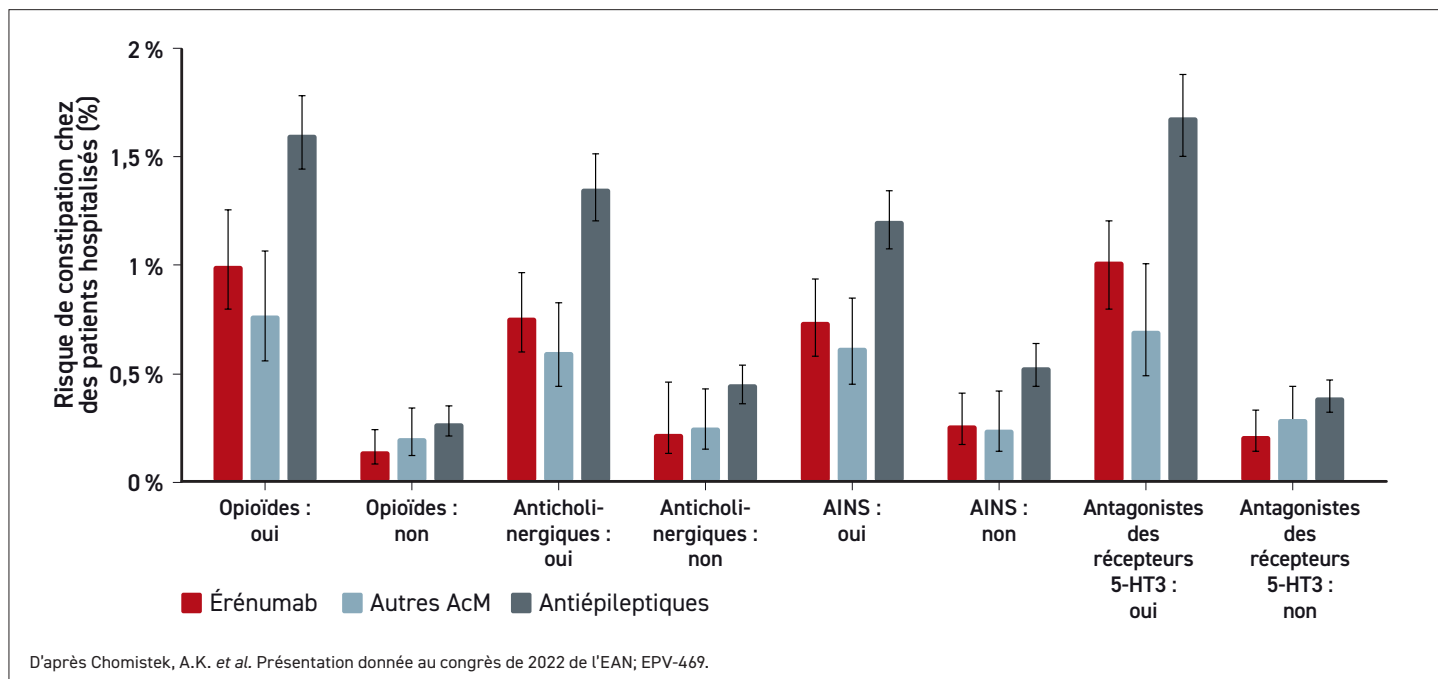
### L'expérience acquise en pratique clinique, source de renseignements sur les caractéristiques des patients et les habitudes de traitement

L'étude SPECTRE, qui est réalisée chez 556 adultes migraineux traités dans 139 établissements allemands, nous a fourni des renseignements concrets sur l'utilisation de l'érénumab dans la pratique courante. Comme on peut le voir ci-après, l'ampleur de la réponse, qui est définie comme une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de journées marquées d'une céphalée (NMJC) depuis le début de l'étude, augmente brusquement aux 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> doses. Selon le D<sup>r</sup> Charly Gaul, neurologue au Centre de traitement des céphalées, de Francfort, en Allemagne, à la 6<sup>e</sup> dose, 82,6 % des patients avaient bénéficié d'une efficacité de cette ampleur (figure 4).

**FIGURE 4 |** Étude SPECTRE : nombre d'injections nécessaires pour obtenir une baisse d'au moins 50 % du NMJC



**FIGURE 3 |** Risque de constipation chez les patients migraineux hospitalisés s'étant fait prescrire des médicaments préventifs



À la 6<sup>e</sup> dose, 82,6 % des patients affichaient une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de journées marquées d'une céphalée.

« Moins de 2 % des patients ont eu besoin de plus de 12 injections pour obtenir une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de journées marquées d'une céphalée », a précisé le Dr Gaul.

du système nerveux central jusqu'à ce qu'il soit interrompu (Edvinsson, L. *et al. Nat Rev Neurol* 2018;14:338-350).

L'érénumab est le premier AcM créé aux fins d'inhibition du CGRP. Maintenant que deux études comparatives directes à répartition aléatoire visant à évaluer l'efficacité relative de l'érénumab sont terminées, nous en savons assez pour voir où se situe cet agent parmi les autres options thérapeutiques. Les données montrent que ce médicament injectable, qui élimine le problème du respect d'un traitement à prendre tous les jours par voie orale, surtout les journées sans symptômes, est plus efficace et mieux toléré que les médicaments classiques utilisés pour la prévention des migraines, même si les médicaments à prise orale, plus facilement accessibles, constituent un choix légitime en première intention.

La plupart des patients recrutés (89 %) étaient des femmes et souffraient depuis longtemps de migraines accompagnées de symptômes pénibles. Leur diagnostic de migraine remontait à 18,9 ans en moyenne et 63,3 % d'entre eux satisfaisaient à la définition de migraine chronique (au moins 15 journées marquées d'une migraine par mois). Presque tous ces patients migraineux (98,2 %) avaient reçu un traitement prophylactique par le passé.

La majorité des patients ont commencé à prendre de l'érénumab à raison d'une dose de 70 mg par mois; 32 % des patients ont entrepris ce traitement à la dose de 140 mg, l'intensité des céphalées justifiant le recours à cette dose plus élevée chez la moitié d'entre eux.

En outre, l'étude APPRAISE vient étayer l'utilisation de l'érénumab tôt dans l'algorithme. Bien que l'échec d'au moins 1 traitement prophylactique antérieur faisait partie des critères d'admissibilité à cette étude, les patients en étaient écartés s'ils avaient subi plus de 2 traitements antérieurs. Les patients traités par l'inhibiteur du CGRP étaient plus susceptibles de poursuivre leur traitement pendant les 12 mois prescrits que ceux traités par n'importe lequel des médicaments à prise orale. Qui plus est, les agents à prise orale les plus efficaces, notamment des bêta-bloquants, le topiramate et des antidépresseurs tricycliques, étaient tous loin d'offrir la même efficacité et le même taux de rétention à long terme que l'érénumab.

Les médecins et les patients ont témoigné dans leurs propres évaluations de la maîtrise durable de la migraine obtenue pendant l'étude SPECTRE. Au bout de 2 années de traitement, les médecins ont qualifié la maîtrise de la maladie de bonne ou de très bonne chez 78 % des patients, et de correcte dans la plupart des autres cas. Moins de 4 % des réponses au traitement ont été vues comme médiocres. Quant aux patients, leur taux de satisfaction mesuré au moyen du questionnaire TSQM (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) était de 83 % à 6 mois et est resté constant jusqu'au 12<sup>e</sup> mois.

### Conclusion

L'étude APPRAISE, la seconde de deux études comparatives directes sur la prévention des migraines, a confirmé l'effet extrêmement ciblé de l'érénumab, un antagoniste du CGRP. Cet agent semble beaucoup plus efficace que les médicaments à prise orale classiques utilisés aujourd'hui pour prévenir les migraines. De plus, sa tolérabilité et le fait de ne pas avoir à respecter un traitement quotidien ont probablement favorisé les taux d'adhésion très élevés du début à la fin des 12 mois de l'étude. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude HER-MES qui ont été publiés récemment, et qui ont aussi établi un parallèle entre l'érénumab, une bien meilleure maîtrise des migraines et une baisse du risque d'abandon du traitement, et ce même s'ils ont été recueillis sur une période de 6 mois seulement. ●

### Soupeser les options thérapeutiques : adhésion et efficacité

L'empirisme a été pour beaucoup dans la création des médicaments antimigraineux, mais l'érénumab est le premier qui ait été conçu de façon à cibler une voie précise intervenant dans l'apparition des migraines grâce à une série d'études précliniques suivies d'études cliniques ayant permis de constater que le CGRP est libéré par les fibres C des terminaisons nerveuses des neurones nociceptifs quand le système trigémino-vasculaire est activé. Le CGRP intervient alors dans un cercle vicieux de signaux de douleur au sein

**NE PAS DISTRIBUER**

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2022. Tous droits réservés. The Medical Xchange<sup>MD</sup>