

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Eptinézumab (Vyepi)

Indication : Vyepi est indiqué en prévention de la migraine chez l'adulte ayant au moins quatre jours de migraine par mois.

Promoteur : Lundbeck Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Vyepti?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Vyepti dans la prévention de la migraine épisodique (ME) et de la migraine chronique (MC) chez l'adulte ayant au moins quatre jours de migraine par mois (JMM), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Vyepti devrait être remboursé uniquement chez les patients ayant essayé au moins deux autres types de médicaments prophylactiques oraux. À l'instauration du traitement, les régimes d'assurance médicaments doivent exiger la confirmation du nombre mensuel de jours de céphalée et de migraine, ce qui permettra de voir facilement si le traitement fonctionne.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Vyepti ne devrait être remboursé que si le patient est suivi par un médecin possédant une expérience dans la prise en charge de la migraine. Pour que le traitement par Vyepti se poursuive, le médecin doit fournir la preuve qu'il a réduit le nombre moyen de JMM d'au moins 50 % depuis le début, et que la réduction de la fréquence des migraines se maintient. Vyepti est remboursé pour des périodes de six mois, et le coût total du traitement ne doit pas dépasser celui du comparateur anti-peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) le moins cher.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes tirées de trois essais cliniques montrent que Vyepti réduit la fréquence des migraines d'après le nombre de JMM et la proportion de patients obtenant une réduction de 50 % ou de 75 % du nombre de JMM. Elles indiquent également que Vyepti atténue les symptômes de la migraine et est bien toléré.
- D'après l'évaluation par l'ACMTS des données économiques sur la santé, Vyepti ne représente pas une bonne valeur pour le système de soins de santé au prix courant accessible au public et les données probantes sont insuffisantes pour justifier un coût de Vyepti supérieur à celui des comparateurs anti-CGRP pertinents.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Vyepti devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 12 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la migraine?

La migraine est une affection neurologique occasionnant des crises récurrentes de céphalées pulsatiles pouvant être accompagnées de sensibilité à la lumière et au bruit, de nausée, de vomissements, d'engourdissements ou d'auras. Elle touche une personne sur dix au Canada, et davantage les femmes que les hommes.

Besoins non comblés en contexte de migraine

De nombreux patients ont du mal à trouver des traitements efficaces qui réduisent la fréquence des migraines. Souvent, ils doivent faire l'essai de plusieurs médicaments avant de ressentir des effets bénéfiques. De plus, les médicaments classiques utilisés en prévention de la migraine sont associés à des effets indésirables.

Combien coute Vyepti?

Le traitement par Vyepti devrait couter annuellement et par patient 7 240 \$ pour la dose de 100 mg et 21 720 \$ pour la dose de 300 mg, si l'on suppose une augmentation linéaire du cout des doses.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'eptinézumab dans la prévention de la migraine chez l'adulte ayant au moins quatre jours de migraine par mois (JMM), sous réserve des conditions énumérées au [tableau 1](#).

Justification

Trois essais cliniques randomisés (ECR) multicentriques, à double insu (DELIVER, PROMISE-1 et PROMISE-2) montrent que le traitement par l'eptinézumab à 100 mg et à 300 mg administrés par voie intraveineuse toutes les 12 semaines pendant 24 à 48 semaines procure un bénéfice clinique supplémentaire par rapport au placebo chez des patients atteints de migraine épisodique (ME) ou de migraine chronique (MC). L'essai DELIVER est le seul des trois essais ayant inscrit exclusivement des patients ayant déjà essayé au moins deux médicaments prophylactiques. Les résultats de l'essai DELIVER indiquent que le traitement par l'eptinézumab est associé à une réduction statistiquement significative et d'importance clinique de la fréquence des migraines par rapport au placebo, comme le montre la variation du nombre de JMM entre les semaines 1 et 12, par rapport au départ (-2,7 jours avec la dose de 100 mg; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -3,4 à -2,0; P < 0,0001; -3,2 jours avec la dose de 300 mg; IC à 95 % de -3,9 à -2,5; P < 0,0001). Les résultats révèlent aussi que l'eptinézumab à 100 mg et à 300 mg a un effet bénéfique par rapport au placebo d'après les principaux critères d'évaluation secondaires, soit la réduction de 50 % ou de 75 % du nombre de JMM aux semaines 1 à 12, la variation du nombre de JMM aux semaines 13 à 24 et la variation des scores au questionnaire sur l'impact des maux de tête (HIT-6, de l'anglais *Headache Impact Test*), par rapport au départ. Les patients mettent en avant le besoin de disposer d'un traitement préventif qui réduit la fréquence des céphalées et des migraines, atténue les symptômes de la migraine, est bien toléré et améliore la qualité de vie, des besoins que l'eptinézumab pourrait combler, du moins pour certains.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'eptinézumab à 100 mg et aux prix accessibles au public pour les comparateurs, l'eptinézumab coûte plus cher que d'autres traitements anti-peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) utilisés dans la prévention de la migraine chez l'adulte. En outre, comme l'on ne dispose pas de suffisamment de données probantes pour étayer le bénéfice clinique de l'eptinézumab par rapport aux comparateurs anti-CGRP pertinents, le coût total du traitement par l'eptinézumab ne devrait pas dépasser celui du comparateur anti-CGRP remboursé le moins cher.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Instauration		
1. Le patient a un diagnostic confirmé de ME ou de MC selon les critères de l'International Headache Society : 1.1. ME : au moins 4 jours de	L'essai DELIVER porte sur une population mixte de patients atteints de ME ou de MC. L'essai PROMISE-1 inclut des patients	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<p>migraine par mois, mais moins de 15 jours de céphalée par mois, durant plus de trois mois;</p> <p>1.2. MC : au moins 15 jours de céphalée par mois, dont au moins 8 jours de migraine, durant plus de trois mois.</p>	<p>atteints de ME et l'essai PROMISE-2, des patients atteints de MC.</p> <p>D'après les trois ECR, l'eptinézumab est supérieur au placebo pour ce qui est de la réduction du nombre moyen de JMM chez les patients atteints de ME ou de MC.</p>	
<p>2. Il y a eu réponse insuffisante ou intolérance à au moins deux médicaments oraux en prévention de la migraine, ou contre-indication à ceux-ci.</p>	<p>L'essai DELIVER porte sur des patients adultes souffrant de ME ou de MC avec confirmation de réponse insuffisante à au moins deux classes de médicaments prophylactiques.</p>	<p>La réponse insuffisante à un traitement prophylactique oral s'entend d'une réduction du nombre de jours de céphalée inférieure à 30 % après administration d'au moins deux médicaments prophylactiques à une dose appropriée pendant une période raisonnable, les deux médicaments n'étant pas de la même classe.</p> <p>Au moins un des médicaments prophylactiques antérieurs doit avoir été cessé pour cause de manque d'efficacité.</p> <p>Les médicaments prophylactiques oraux dont il est question sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les bêtabloquants; • les antidépresseurs tricycliques; • le vérapamil ou la flunarizine; • le valproate de sodium (ou divalproex de sodium); • le topiramate; • la gabapentine. <p>Le médecin demandant l'autorisation de remboursement fournit la liste des médicaments prophylactiques oraux reçus par le patient et précise la posologie, la durée de traitement et les motifs de cessation du traitement.</p> <p>Aucune donnée probante n'appuie l'emploi de l'eptinézumab en combinaison avec la toxine botulinique de type A; par conséquent, ces médicaments ne doivent pas être administrés ensemble.</p>
<p>3. Le médecin indique le nombre de jours de céphalée et de migraine par mois dans la première demande de remboursement.</p>	<p>Voir la condition 1 (d'instauration) et la condition 5 (de renouvellement).</p>	<p>—</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
4. La durée maximale de la première autorisation est de six mois.	Une autorisation de remboursement de six mois offre la latitude nécessaire pour répondre aux difficultés pratiques d'évaluer la réponse thérapeutique après trois mois de traitement. La durée maximale concorde par ailleurs avec la durée recommandée pour d'autres médicaments prophylactiques contre la migraine examinés par le CCEM.	—
Renouveau		
5. Le médecin produit une preuve de bénéfice clinique avec la demande de renouvellement du remboursement; ce bénéfice est défini comme étant une réduction d'au moins 50 % du nombre moyen de JMM par rapport aux valeurs de départ. Pour les renouvellements suivants, le médecin doit produire une preuve confirmant que la réduction initiale est maintenue.	La réduction de 50 % du nombre de JMM est un critère d'évaluation secondaire prédéfini de chacun des ECR inclus.	Certaines autorités sanitaires pourraient opter pour une autre condition de renouvellement, soit la réduction d'au moins 30 % du nombre mensuel de jours de céphalée combinée à une amélioration d'au moins cinq points du score au questionnaire HIT-6 comparativement aux valeurs de départ. Le cas échéant, il faudrait demander que le médecin transmette le score au questionnaire HIT-6 avec la demande de remboursement initiale.
6. La durée maximale de toute autorisation après la première est de six mois.	Voir la condition 4 (d'instauration).	—
Prescription		
7. Le patient est suivi par un médecin possédant une expérience suffisante dans la prise en charge de la migraine.	Il est important que le diagnostic soit exact afin que l'éptinézumab soit prescrit aux bonnes personnes. Le médecin devra envisager différentes options de traitement prophylactique et choisir celle qui convient le mieux aux patients qui sont réfractaires à une ou plusieurs options de première intention.	—
Prix		
8. Le prix de l'éptinézumab doit être négocié afin que le coût total du traitement n'excède pas celui du traitement par l'anti-CGRP le moins cher remboursé dans le traitement préventif de la ME ou de la MC chez l'adulte.	 Par conséquent, les données probantes sont insuffisantes pour justifier le paiement d'un surcoût pour le traitement par l'éptinézumab, comparativement à l'anti-CGRP le moins cher remboursé dans le traitement préventif de la ME ou de la MC chez l'adulte.	—

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; CGRP = peptide lié au gène de la calcitonine; ECR = essai clinique randomisé; HIT-6 = *Headache Impact Test*; JMM = jours de migraine par mois; MC = migraine chronique; ME = migraine épisodique

Points de discussion

- La migraine est une affection neurologique courante chronique et débilitante qui peut entraîner la détérioration de la qualité de vie, l'isolement social et l'incapacité à accomplir les activités de la vie quotidienne. Les patients et les cliniciens soulignent que les médicaments prophylactiques offerts actuellement ne sont pas efficaces chez tous les patients et qu'ils occasionnent des effets indésirables qui les rendent parfois difficilement tolérables, de sorte que le patient est peu enclin à être fidèle au régime thérapeutique et que les résultats souhaités ne sont pas au rendez-vous.
- Le CCEM examine le besoin thérapeutique non comblé dans la prise en charge de la ME et de la MC réfractaires au traitement et note que l'eptinézumab peut fournir une option de traitement supplémentaire aux patients.
- Les seules données probantes comparatives disponibles sont issues de comparaisons indirectes de l'eptinézumab et d'autres prophylactiques contre la migraine. Les résultats de la métaanalyse en réseau (MR) présentée par le promoteur ██████████ ne sont pas concluants en raison des limites d'ordre méthodologique de l'analyse. De plus, la comparaison indirecte n'évalue pas l'innocuité. Par conséquent, il est impossible de conclure que l'eptinézumab permettrait de répondre aux besoins non comblés par d'autres traitements prophylactiques de la migraine à l'heure actuelle.
- Les résultats des essais de 24 semaines, DELIVER et PROMISE-2, et de l'essai de 48 semaines, PROMISE-1, au cours desquels les patients ont reçu respectivement deux et quatre perfusions d'eptinézumab ne permettent pas de déterminer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'eptinézumab. L'essai PREVAIL évalue l'innocuité de ce médicament à plus long terme (jusqu'à 104 semaines), ainsi que les résultats rapportés par les patients. Cependant, rien ne peut être conclu avec certitude quant à l'innocuité à long terme en raison de limites d'ordre méthodologique, comme l'absence de groupe de comparaison.
- L'amélioration de la qualité de vie et la réduction des effets indésirables (EI) sont des résultats que les patients considèrent comme importants. Bien que les essais cliniques aient eu recours à des instruments de mesure de la qualité de vie liée à la santé (QVLS), aucune des méthodes d'analyse statistique utilisées n'a fait l'objet d'ajustements pour tenir compte des comparaisons multiples. Par conséquent, les conclusions que l'on peut tirer au sujet de ce résultat important sont limitées. Quant aux EI, on ne dispose pas de données probantes (directes ou indirectes) comparant l'innocuité de l'eptinézumab à celles d'autres inhibiteurs du CGRP ou de la toxine botulinique de type A.
- Le manque de données probantes sur l'utilisation concomitante de l'eptinézumab et de la toxine botulinique de type A et d'autres prophylactiques contre la migraine constitue une importante lacune dans les données probantes. Dans la pratique clinique, les patients recevant des traitements prophylactiques contre la migraine les arrêtent ou en changent fréquemment en raison d'un manque d'efficacité ou de tolérabilité, ce qui n'est pas étayé par les données probantes sur l'eptinézumab.
- L'eptinézumab s'administre par une voie différente (intraveineuse [IV]) de celle des autres inhibiteurs du CGRP (sous-cutanée). Le recours à des perfusions IV peut donner lieu à une augmentation de l'utilisation des ressources en soins de santé (p. ex. durée de la perfusion, temps consacré aux soins infirmiers). Compte tenu du manque de données probantes permettant d'étayer l'existence d'une différence d'efficacité relative entre les traitements, il pourrait être nécessaire de proposer l'eptinézumab à un prix inférieure à celui de l'inhibiteur du CGRP le moins cher afin de tenir compte de ces différences dans le coût total du traitement.

- Dans son évaluation pharmacoéconomique, le promoteur présume qu'une dose de 300 mg d'eptinézumab coûte le même prix que 3 doses de 100 mg, car la dose de 300 mg n'est pas encore offerte. [REDACTED] S'il advenait que la dose de 300 mg ne soit pas commercialisée ou qu'elle le soit à un prix différent, il faudrait négocier son prix de manière à ce que le coût total du traitement à cette dose n'excède pas celui de l'inhibiteur du CGRP le moins cher.

Contexte

La migraine est une affection neurologique complexe dont la cause précise n'est pas complètement élucidée. Les patients souffrant de migraine décrivent des crises migraineuses se caractérisant par des céphalées intenses (p. ex., une douleur pulsatile, diffuse), accompagnées d'autres symptômes tels que les nausées et les vomissements, les étourdissements, l'hypersensibilité sensorielle et les picotements ou l'engourdissement des membres ou du visage. Les migraines peuvent survenir avec ou sans aura, l'aura se manifestant par un large éventail de symptômes, principalement neurologiques, pouvant toucher la vue, la parole, les sensations, la force musculaire et la fonction cognitive. Tous ces symptômes peuvent nuire à la qualité de vie. Selon une étude publiée en 2011, parmi les adultes au Canada, au moins 2,6 millions de femmes et près de 1 million d'hommes souffrent de migraine, bien que ces chiffres puissent être sous-estimés, car toutes les personnes atteintes de cette affection ne consultent pas un médecin et ne reçoivent donc pas de diagnostic formel. Près des trois quarts des patients indiquent que la migraine altère leurs capacités fonctionnelles, et un tiers, qu'elle les contraint à l'alitement.

Il existe deux approches de prise en charge de la migraine, le traitement des crises aiguës et la prophylaxie, cette dernière n'étant envisagée, en règle générale, que lorsque les migraines surviennent au moins quatre jours par mois. Le topiramate est un anticonvulsivant oral indiqué chez l'adulte en prévention de la migraine. La toxine botulique de type A est autorisée par Santé Canada dans la prévention de la MC et a fait l'objet d'un examen par l'ACMTS. Les inhibiteurs du CGRP (érenumab, frémanézumab, galcanézumab et eptinézumab) sont également autorisés par Santé Canada en prévention de la migraine. De nombreux autres médicaments utilisés en prophylaxie de la migraine sont employés hors des indications autorisées, Santé Canada n'ayant pas officiellement autorisé leur emploi à cette fin. Les principales classes de médicaments utilisées sont les antidépresseurs, les anticonvulsivants et les médicaments destinés au traitement des affections cardiovasculaires. Bien que ces médicaments soient bien connus, ils sont associés à divers problèmes de tolérabilité, qu'il est important de prendre en compte étant donné leur utilisation à long terme dans la prophylaxie de la migraine.

L'éptinézumab est autorisé par Santé Canada en prévention de la migraine chez l'adulte atteint de migraines au moins quatre jours par mois. L'éptinézumab est un anticorps liant le CGRP. Il est offert sous forme de solution pour perfusion IV à 100 mg/ml et la posologie recommandée dans la monographie est de 100 mg en perfusion IV toutes les 12 semaines. La posologie de 300 mg en perfusion IV toutes les 12 semaines pourrait s'avérer bénéfique chez certains patients.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- l'examen systématique de trois ECR à double insu menés chez des adultes atteints de ME, de MC, d'épisodes fréquents de ME ou d'épisodes fréquents de MC;
- des observations de patients recueillies par deux groupes de défense des intérêts des patients, Migraine Canada et Migraine Québec;
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la migraine;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.
- Aucun groupe de cliniciens n'a transmis de commentaires dans le cadre du présent examen.

Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section résume les commentaires fournis par les groupes de défense des intérêts des patients qui ont répondu à la demande de rétroaction de l'ACMTS, et par un clinicien expert consulté aux fins de l'examen.

Observations des patients

- Deux groupes de défense des intérêts de patients de Migraine Canada et de Migraine Québec ont transmis des observations sous la forme d'un compte rendu conjoint aux fins de l'examen de l'eptinézumab. Les données ont été obtenues par l'entremise de deux sondages en ligne, mais aussi directement de patients résidant aux États-Unis et ayant déjà reçu de l'eptinézumab.
- Les patients signalent que la migraine a des répercussions sur leur qualité de vie, leur sommeil, leur santé mentale, leurs relations sociales et leur fonctionnement quotidien au travail et à l'école. Les principaux résultats d'importance à leurs yeux sont l'amélioration de la qualité de vie et la diminution de la fréquence et de l'intensité des céphalées et des symptômes autres que la douleur.
- Selon les enquêtes menées en 2021 et en 2022, 30 % et 24 % des répondants ont trouvé un traitement préventif leur ayant permis de réduire la fréquence et l'intensité de leurs migraines de plus de 50 %, en l'absence d'effets secondaires importants. D'après l'enquête réalisée en 2021, 66 % des répondants ont arrêté leurs médicaments préventifs à cause d'effets secondaires, et 57 % n'ont pas fait renouveler leur ordonnance dans les 6 derniers mois parce qu'ils n'avaient pas d'assurance médicaments.

Observations de cliniciens

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

- Le clinicien expert consulté par l'ACMTS dans le cadre du présent examen souligne que les besoins à combler concernent les patients qui présentent une réponse retardée à un traitement préventif de la migraine, ceux dont les migraines sont réfractaires aux options thérapeutiques actuelles, le manque de traitements qui inversent l'évolution de la maladie ainsi que la biodisponibilité (c.-à-d. l'absence de préparation IV).
- En ce qui concerne la place de l'eptinézumab dans le traitement, ce médicament pourrait être proposé en complément à la toxine botulinique de type A, et serait idéalement utilisé en première intention, à l'instar d'autres anticorps monoclonaux (AcM) anti-CGRP. Toutefois, dans la pratique réelle, l'eptinézumab sera probablement administré après un traitement de première intention, en raison de son coût et des exigences liées à la couverture d'assurance.
- Les patients les plus susceptibles de tirer des bénéfices de l'eptinézumab sont ceux atteints de ME ou de MC. Les patients ayant le plus besoin d'une intervention comme l'administration d'un traitement par l'eptinézumab sont ceux qui ont de la difficulté à effectuer eux-mêmes des injections sous-cutanées, ceux qui souffrent de céphalées quotidiennes chroniques et ceux qui présentent des céphalées par surconsommation de médicaments.
- Une réponse d'importance clinique peut comprendre une réduction du nombre de JMM et du nombre de jours de céphalées par mois (JCM) ainsi qu'un taux de réponse de 50 % (c.-à-d. une réduction de 50 % du nombre de JMM). Les résultats rapportés par les patients doivent également être pris en considération, ainsi que la diminution du recours à des médicaments à action immédiate contre la migraine.
- Les indications de cessation du traitement comprennent l'absence de réponse après un essai de 6 mois, les effets secondaires intolérables, l'allergie ou l'anaphylaxie, la préférence du patient ou le passage à un autre AcM anti-CGRP en raison d'inconvénients liés à l'administration par voie IV.

Groupes de cliniciens

Aucun groupe de cliniciens n'a transmis de commentaires dans le cadre du présent examen.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Question de mise en œuvre	Réponse
Compareurs pertinents	
Les études pivots sur l'eptinézumab ont utilisé un placebo à titre de comparateur, alors que d'autres traitements préventifs de la migraine peuvent s'avérer plus pertinents à cet égard.	Le CCEM prend cette observation des régimes publics d'assurance médicaments en compte dans ses délibérations.
Amorce du traitement	
La demande de remboursement du promoteur vise les patients ayant présenté une réponse insuffisante, une intolérance ou une contre-indication à au moins deux médicaments prophylactiques oraux (conformément aux critères d'amorce du traitement par le frémanézumab ou le	<p>Selon le clinicien expert, certains patients peuvent ne pas répondre à un anti-CGRP et répondre à d'autres et il n'est pas possible de le déterminer à l'avance.</p> <p>Idéalement, selon le clinicien expert, l'eptinézumab serait utilisé en</p>

Question de mise en œuvre	Réponse
<p>galcanézumab recommandés par le CCEM). Le promoteur indique également que de plus en plus de données probantes montrent qu'un patient peut ne pas répondre adéquatement à un anticorps anti-CGRP, et obtenir une meilleure réponse avec un autre anticorps.</p> <p>L'admissibilité au remboursement de l'eptinézumab doit-elle tenir compte de l'administration préalable d'un autre traitement préventif, notamment d'autres anticorps anti-CGRP?</p>	<p>première intention, à l'instar d'autres AcM anti-CGRP. Cependant, en raison de limites telles que le coût du médicament et la couverture d'assurance, il est probable que son remboursement ne soit envisagé qu'après l'essai d'un autre traitement ou l'administration d'au moins deux médicaments prophylactiques oraux.</p> <p>Selon le CCEM, si le remboursement est recommandé, il devrait s'effectuer conformément aux conditions de remboursement des AcM anti-CGRP actuellement remboursés par les autorités sanitaires. Il est à noter que l'essai DELIVER a exclu les patients qui avaient déjà reçu des anticorps anti-CGRP.</p>
<p>Les critères d'amorce du traitement par le frémanézumab ou le galcanézumab selon le CCEM sont les suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le patient a un diagnostic confirmé de ME ou de MC selon les critères de l'International Headache Society : <ol style="list-style-type: none"> 1.1. ME : au moins 4 JMM, mais moins de 15 JCM, durant plus de trois mois; 1.2. MC : au moins 15 JCM, dont au moins 8 JMM, durant plus de trois mois. 2. Il y a eu réponse insuffisante, intolérance ou contraindication à au moins deux médicaments oraux en prévention de la migraine. 3. Le médecin indique le nombre de JCM et de JMM dans la première demande de remboursement. 4. La durée maximale de la première autorisation est de six mois. <p>Doit-on appliquer à l'eptinézumab les critères d'amorce du traitement par le frémanézumab ou le galcanézumab?</p>	<p>Le clinicien expert approuve les critères d'amorce du traitement par le frémanézumab ou le galcanézumab, sauf en ce qui concerne la durée maximale de l'autorisation initiale, qui est 6 mois. Ce laps de temps est insuffisant pour évaluer adéquatement la réponse à l'eptinézumab, étant donné que le médicament est administré tous les 3 mois. D'un point de vue clinique, il serait plus approprié que la durée maximale de l'autorisation initiale soit de 12 mois.</p> <p>Selon le CCEM, si le remboursement est recommandé, il devrait s'effectuer conformément aux conditions de remboursement des AcM anti-CGRP actuellement remboursés par les autorités sanitaires.</p>
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
<p>Les critères de renouvellement du traitement par le frémanézumab ou le galcanézumab selon le CCEM sont les suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le médecin produit une preuve de bénéfice clinique avec la demande de renouvellement du remboursement; ce bénéfice est défini comme étant une réduction d'au moins 50 % du nombre moyen de JMM par rapport aux valeurs de départ. Pour les renouvellements suivants, le médecin doit produire une preuve confirmant que la réduction initiale est maintenue. 2. La durée maximale de toute autorisation après la première est de six mois. <p>Doit-on appliquer à l'eptinézumab les critères de renouvellement du traitement par le frémanézumab ou le galcanézumab?</p>	<p>Selon le clinicien expert, si une réduction de 50 % n'est pas obtenue, le spécialiste devrait pouvoir indiquer la raison justifiant la poursuite du traitement étant donné que tous les patients n'atteignent pas une réduction de 50 %. Il suggère d'utiliser une réduction de 30 % combinée à une réduction de 5 points du score au questionnaire HIT-6 comme critère d'admissibilité au renouvellement.</p> <p>Selon le CCEM, si le remboursement est recommandé, il devrait s'effectuer conformément aux conditions de remboursement des AcM anti-CGRP actuellement remboursés par les autorités sanitaires.</p>

Question de mise en œuvre	Réponse
Prescription	
<p>La posologie recommandée pour l'eptinézumab est de 100 mg en perfusion IV toutes les 12 semaines. Certains patients peuvent tirer bénéfice de l'administration d'une dose de 300 mg en perfusion IV toutes les 12 semaines. Il faut évaluer la nécessité d'augmenter la dose dans les 12 semaines suivant l'amorce du traitement.</p> <p>Existe-t-il des cas exigeant l'administration d'emblée de la dose de 300 mg sans faire l'essai de la dose de 100 mg? Plus précisément, est-ce que le remboursement immédiat de la dose de 300 mg représente une option valide dans certains cas?</p>	<p>Selon le clinicien expert, les données sur le passage d'une dose à l'autre sont limitées et il existe donc une incertitude quant à cette pratique. Cette option dépendrait du coût du médicament. Si l'eptinézumab à 300 mg coûte 3 fois plus cher que l'eptinézumab à 100 mg, si un patient ne répond pas à au moins 2 doses de 100 mg, il faudrait essayer au moins 2 doses de 300 mg. Si le coût de l'eptinézumab à 300 mg est identique ou comparable à celui de l'eptinézumab à 100 mg, le clinicien expert suggère de proposer la dose de 300 mg à un patient réfractaire au traitement lors de la première visite, selon ses caractéristiques.</p> <p>Le CCEM approuve la réponse du clinicien expert consulté par [REDACTED].</p>
<p>L'eptinézumab est administré en perfusion IV par un professionnel de la santé, ce qui requiert des centres de perfusion et des professionnels qualifiés.</p>	<p>Le CCEM prend cette observation des régimes publics d'assurance médicaments en compte dans ses délibérations.</p>
<p>Les recommandations de l'ACMTS concernant le galcanézumab et le frémanézumab stipulent qu'étant donné qu'il n'existe pas de données probantes au sujet de leur utilisation en combinaison avec la toxine botulinique de type A, ces médicaments ne doivent pas être utilisés ensemble.</p> <p>Par rapport à l'énoncé précédent, est-ce qu'il existe des données probantes à l'appui de l'utilisation de l'eptinézumab en combinaison avec la toxine botulinique de type A?</p>	<p>Le clinicien expert précise qu'il n'existe pas de données sur l'utilisation de la toxine botulinique de type A en combinaison avec l'eptinézumab, mais qu'il en existe sur son utilisation avec d'autres anticorps monoclonaux. Il avance donc que l'eptinézumab pourrait être utilisé en combinaison avec la toxine botulinique de type A.</p> <p>Le CCEM confirme ne pas avoir trouvé de données probantes appuyant l'utilisation de l'eptinézumab en combinaison avec la toxine botulinique de type A.</p>
Aspects systémique et économique	
<p>À l'heure actuelle, l'eptinézumab à 300 mg ne possède pas encore de numéro d'UGS. Dans le volet économique de la demande d'examen, le coût de la dose de 300 mg est établi de manière linéaire à partir de celui de la dose de 100 mg, puisque la seule façon d'obtenir une dose de 300 mg est d'acheter trois flacons à 100 mg/ml. Comparativement à l'eptinézumab à 300 mg, l'eptinézumab à 100 mg s'avère moins cher et moins efficace.</p> <p>À la suite de l'examen de l'eptinézumab par l'ACMTS, Lundbeck Canada prévoit de se pencher sur le coût de la dose de 300 mg, en concertation avec l'APP, et de fournir aux régimes d'assurance médicaments participants [REDACTED].</p>	<p>Le CCEM prend cette observation des régimes publics d'assurance médicaments en compte dans ses délibérations.</p>

AcM = anticorps monoclonal; APP = Alliance pancanadienne pharmaceutique; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; CGRP = peptide lié au gène de la calcitonine; HIT-6 = *Headache Impact Test*; JCM = jours de céphalée par mois; JMM = jours de migraine par mois; MC = migraine chronique; ME = migraine épisodique; UGS = unité de gestion de stock

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

La présente revue porte sur trois ECR pivots, multicentriques et à double insu financés par le promoteur, comparant chacun deux doses d'eptinézumab, 100 mg et 300 mg, administrées toutes les 12 semaines, à un placebo. Dans l'essai DELIVER (892 patients atteints de ME ou de MC), dans l'essai PROMISE-1 (674 patients atteints d'épisodes fréquents de ME) et dans l'essai PROMISE-2 (1 050 patients atteints de MC), on a réparti au hasard les participants selon un rapport de 1:1:1 dans trois groupes, le premier recevant de l'eptinézumab à 100 mg, le deuxième, de l'eptinézumab à 300 mg et le troisième, un placebo. Dans chaque essai, deux doses d'eptinézumab ou de placebo ont été administrées, une au départ et une à la semaine 12. Le critère d'évaluation principal de chacun des essais est la variation du nombre de JMM entre les semaines 1 à 12, par rapport au départ. Les principaux critères d'évaluation secondaires, qui ont été ajustés pour tenir compte des comparaisons multiples, comprennent le nombre de patients chez qui le nombre de JMM a diminué d'au moins 50 % ou 75 %, le nombre de patients présentant une migraine le lendemain de l'administration de la dose, la prévalence de la migraine de 1 à 28 jours après l'administration de la dose, la variation des scores au questionnaire HIT-6 par rapport au départ, ainsi que l'emploi de médicaments à action immédiate.

L'âge moyen des patients est d'environ 44 ans dans l'essai DELIVER, et d'environ 40 ans dans les essais PROMISE. Dans tous les essais, les patients sont principalement des femmes (environ 90 % dans l'essai DELIVER, 84 % dans l'essai PROMISE-1 et 88 % dans l'essai PROMISE-2) et blancs (96 % dans l'essai DELIVER, 84 % dans l'essai PROMISE-1 et 91 % dans l'essai PROMISE-2). Dans l'essai DELIVER, 60 % des patients étaient atteints de ME, ■ avaient présenté au plus 14 JCM, 62 % n'avaient pas répondu à deux traitements prophylactiques antérieurs (31 % n'avaient pas répondu à 3 traitements et 7 %, à 4 traitements), et 12 % avaient reçu un diagnostic de céphalées par surconsommation de médicaments. Dans l'essai PROMISE-1, 36 % des patients présentaient plus de 9 JMM, et dans l'essai PROMISE-2, 45 %, au moins 17 JMM.

Efficacité

Entre les semaines 1 et 12 de l'essai DELIVER, comparativement au placebo, la diminution estimée du nombre de JMM chez les patients sous eptinézumab est de 2,7 jours avec la dose de 100 mg (IC à 95 % de 3,4 à -2,0; $P < 0,0001$) et de 3,2 jours avec la dose de 300 mg (IC à 95 % de -3,9 à -2,5; $P < 0,0001$). Entre les semaines 13 et 24, elle est de 3,0 jours avec la dose de 100 mg (IC à 95 % de -3,8 à -2,2; $P < 0,0001$) et de 3,7 jours avec la dose de 300 mg (IC à 95 % de -4,5 à -3,0; $P < 0,0001$). Ces comparaisons sont statistiquement significatives selon la hiérarchie prédéfinie des analyses. Les résultats des analyses de sensibilité du critère d'évaluation principal concordent avec ceux de l'analyse primaire. Entre les semaines 1 et 12 de l'essai PROMISE-1, la diminution estimée du nombre de JMM chez les patients sous eptinézumab est de 0,7 jour avec la dose de 100 mg (IC à 95 % de -1,3 à -0,1; $P = 0,0182$) et de 1,1 jour avec la dose de 300 mg (IC à 95 % de -1,7 à -0,5; $P < 0,0001$). Ces comparaisons sont statistiquement significatives selon la hiérarchie prédéfinie des analyses. Les résultats des analyses de sensibilité concordent avec ceux de l'analyse primaire. Entre les semaines 13 et 24, la diminution estimée du nombre de JMM chez les patients sous eptinézumab est de ■ avec la dose de 100 mg (■) et de ■ avec la dose de 300 mg (■). Comme

ces comparaisons ne font pas partie de la procédure d'analyse multiple, aucune valeur de P n'est rapportée. Dans l'essai PROMISE-2, entre les semaines 1 et 12, la diminution estimée du nombre de JMM chez les patients sous eptinézumab est de 2,0 jours avec la dose de 100 mg (IC à 95 % de -2,9 à -1,2; $P \leq 0,0001$) et de 2,6 jours avec la dose de 300 mg (IC à 95 % de -3,4 à -1,7; $P < 0,0001$). Ces comparaisons sont statistiquement significatives selon la hiérarchie prédéfinie des analyses. Entre les semaines 13 et 24, la diminution estimée du nombre de JMM chez les patients sous eptinézumab est de 2,0 jours avec la dose de 100 mg (IC à 95 % de -2,9 à -1,0) et de 2,7 jours avec la dose de 300 mg (IC à 95 % de -3,6 à -1,7). Comme ces comparaisons ne font pas partie de la procédure d'analyse multiple, aucune valeur de P n'est rapportée. Les résultats de l'analyse de sensibilité sont conformes à ceux de l'analyse primaire. Dans les essais PROMISE-1 et PROMISE-2, aucune analyse formelle prédéfinie par sous-groupes du critère d'évaluation principal n'est réalisée. Dans l'essai DELIVER, ces analyses sont effectuées mais ne font pas l'objet d'un ajustement en raison de comparaisons multiples.

Réduction de 50 % du nombre de JMM

Dans l'essai DELIVER, la proportion de patients chez qui le nombre de JMM diminue d'au moins 50 % entre les semaines 1 et 12 est de 42 % avec l'eptinézumab à 100 mg, de 50 % avec l'eptinézumab à 300 mg et de 13 % avec le placebo, donnant un rapport de cotes de 4,91 (IC à 95 % de 3,29 à 7,47; $P < 0,0001$) avec l'eptinézumab à 100 mg et de 6,58 (IC à 95 % de 4,41 à 10,01; $P < 0,0001$) avec l'eptinézumab à 300 mg. Ces comparaisons sont statistiquement significatives selon la hiérarchie prédéfinie des analyses. Dans l'essai PROMISE-1, la proportion de patients chez qui le nombre de JMM diminue d'au moins 50 % entre les semaines 1 et 12 est également rapportée et la différence moyenne entre ces proportions est de 12,4 % (IC à 95 % de 3,2 à 21,5) pour la comparaison entre l'eptinézumab à 100 mg et le placebo et de 18,9 % (IC à 95 % de 9,8 à 28,0; $P = 0,0001$) pour la comparaison entre l'eptinézumab à 300 mg et le placebo. Cette différence est statistiquement significative pour la comparaison entre l'eptinézumab à 300 mg et le placebo selon la hiérarchie prédéfinie des analyses; en revanche, la valeur de P n'est pas rapportée pour la comparaison entre l'eptinézumab à 100 mg et le placebo, comme ce critère se trouve en aval de l'échec de l'analyse hiérarchique. Dans l'essai PROMISE-2, les proportions de patients chez qui le nombre de JMM diminue d'au moins 50 % entre les semaines 1 et 12 sont également rapportées, et différent de 18,2 % (IC à 95 % de 11,1 à 25,4; $P < 0,0001$) entre l'eptinézumab à 100 mg et le placebo, et de 22,1 % (IC à 95 % de 14,9 à 29,2; $P < 0,0001$) entre l'eptinézumab à 300 mg et le placebo. Ces comparaisons sont statistiquement significatives selon la hiérarchie prédéfinie des analyses.

Réduction de 75 % du nombre de JMM

Dans l'essai DELIVER, la proportion de patients chez qui le nombre de JMM diminue d'au moins 75 % entre les semaines 1 et 12 est de 16 % avec l'eptinézumab à 100 mg, de 19 % avec l'eptinézumab à 300 mg et de 2 % avec le placebo, soit un rapport de cotes de 9,19 (IC à 95 % de 4,16 à 24,35; $P < 0,0001$) pour l'eptinézumab à 100 mg et de 11,43 (IC à 95 % de 5,22 à 30,15; $P < 0,0001$) pour l'eptinézumab à 300 mg. Ces comparaisons sont statistiquement significatives selon la hiérarchie prédéfinie des analyses. Dans l'essai PROMISE-1, les proportions de patients chez qui le nombre de JMM diminue d'au moins 75 % entre les semaines 1 et 4 sont également rapportées, et différent de 10,5 % (IC à 95 % de 2,4 à 18,6; $P = 0,0112$) entre l'eptinézumab à 100 mg et le placebo et de 11,3 % (IC à 95 % de 3,2 à 19,3; $P = 0,0066$) entre l'eptinézumab à 300 mg et le placebo, donnant l'avantage à l'eptinézumab quelle que soit la dose. Ces comparaisons sont statistiquement significatives selon la hiérarchie prédéfinie des analyses. Dans l'essai PROMISE-1, entre les semaines 1 et 12, les

proportions diffèrent de 6,0 % (IC à 95 % de -1,4 à 13,3; P = 0,1126) entre l'eptinézumab à 100 mg et le placebo, et de 13,5 % (IC à 95 % de 5,8 à 21,2; P = 0,0007) entre l'eptinézumab à 300 mg et le placebo. La différence est statistiquement significative pour la comparaison entre l'eptinézumab à 300 mg et le placebo selon la hiérarchie prédéfinie des analyses, mais ne l'est pas pour la comparaison entre l'eptinézumab à 100 mg et le placebo, et c'est là où survient l'échec de l'analyse hiérarchique dans cet essai. Dans l'essai PROMISE-2, les proportions de patients chez qui le nombre de JMM diminue d'au moins 75 % entre les semaines 1 et 4 diffèrent de 15,3 % (IC à 95 % de 9,3 à 21,4) entre l'eptinézumab à 100 mg et le placebo, et de 21,3 % (IC à 95 % de 15,0 à 27,6; P < 0,0001) entre l'eptinézumab à 300 mg et le placebo. Ces comparaisons sont statistiquement significatives selon la hiérarchie prédéfinie des analyses. Entre les semaines 1 et 12, les différences sont de 11,7 % (IC à 95 % de 5,8 à 17,5; P < 0,0001) entre l'eptinézumab à 100 mg et le placebo et de 18,1 % (IC à 95 % de 12,0 à 24,3; P < 0,0001) entre l'eptinézumab à 300 mg et le placebo, et elles sont statistiquement significatives selon la hiérarchie prédéfinie des analyses.

Réduction de 100 % du nombre de JMM

Dans l'essai DELIVER, les proportions de patients chez qui le nombre de JMM diminue de 100 % entre les semaines 1 et 12 sont de 5,9 % avec l'eptinézumab à 100 mg, de 7,7 % avec l'eptinézumab à 300 mg et de 1,1 % avec le placebo. Dans l'essai PROMISE-1, entre les semaines 1 et 4, ces proportions sont de 9 % avec l'eptinézumab à 100 mg, de 15 % avec l'eptinézumab à 300 mg et de 6 % avec le placebo, alors que dans l'essai PROMISE-2, elles sont de 8 % avec l'eptinézumab à 100 mg, de 13 % avec l'eptinézumab à 300 mg et de 3 % avec le placebo. Entre les semaines 9 et 12, ces proportions sont respectivement de 13 %, de 16 % et de 10 % dans l'essai PROMISE-1, et de 11 %, de 17 % et de 6 % dans l'essai PROMISE-2.

Patients souffrant de migraine le lendemain de l'administration

La proportion de patients présentant une migraine le lendemain de l'administration de l'eptinézumab ou du placebo constitue un critère d'évaluation secondaire de l'essai DELIVER, et l'un des principaux critères d'évaluation secondaires des essais PROMISE. Ces critères comparent la proportion de patients souffrant de migraine au départ à la proportion de patients présentant une migraine le lendemain de l'administration de l'eptinézumab ou du placebo. Dans l'essai DELIVER, ces proportions sont les suivantes : ■ au départ contre 27,2 % le lendemain de l'administration de l'eptinézumab à 100 mg, ■ au départ contre 24,4 % le lendemain de l'administration de l'eptinézumab à 300 mg, et ■ au départ contre 43,7 % le lendemain de l'administration du placebo. Dans l'essai PROMISE-1, ces proportions sont respectivement de : 31,0 % contre 14,8 % avec l'eptinézumab à 100 mg, de 30,8 % contre 13,9 % avec l'eptinézumab à 300 mg et de 29,8 % au départ contre 22,5 % le lendemain avec le placebo. Les valeurs de P soumises par le promoteur sont testées après l'échec de la hiérarchie statistique et ne sont donc pas rapportées ici. Dans le rapport de l'essai PROMISE-2, les proportions sont : 57,5 % au départ contre 28,6 % le lendemain de l'administration de l'eptinézumab à 100 mg, 57,4 % au départ contre 27,8 % le lendemain de l'administration de l'eptinézumab à 300 mg, et 58,0 % au départ contre 42,3 % le lendemain de l'administration du placebo. Les différences entre l'eptinézumab à 100 mg et le placebo (P < 0,0001) et entre l'eptinézumab à 300 mg et le placebo (P < 0,0001) sont statistiquement significatives selon la hiérarchie prédéfinie des analyses.

Fréquence des céphalées

Dans l'essai DELIVER, la variation du nombre de JCM exprimé selon la moyenne ± écart type (ÉT) entre les semaines 1 et 12 est de $-4,6 \pm 0,37$ (départ : $14,5 \pm 5,6$) avec l'eptinézumab à

100 mg, de $-5,1 \pm 0,37$ (départ : $14,4 \pm 5,5$) avec l'eptinézumab à 300 mg, et de $-2,1 \pm 0,38$ (départ : $14,5 \pm 5,8$) avec le placebo. Dans l'essai PROMISE-1, la différence sur le plan de la variation moyenne du nombre de JCM entre le début de l'essai et les semaines 1 à 12 est de [redacted] entre l'eptinézumab à 100 mg et le placebo (départ : $10,0 \pm 3,0$), et de [redacted] entre l'eptinézumab à 300 mg et le placebo (départ : $10,1 \pm 3,1$). Dans l'essai PROMISE-2, cette différence est de $-1,7$ (IC à 95 % de $-2,6$ à $-0,9$) entre l'eptinézumab à 100 mg et le placebo (départ : $20,4 \pm 3,1$) et de $-2,3$ (IC à 95 % de $-3,2$ à $-1,4$) entre l'eptinézumab à 300 mg et le placebo (départ : $20,4 \pm 3,2$). Dans les trois essais, les valeurs de P ne sont pas rapportées, car la variation du nombre de JCM par rapport au départ ne fait pas partie de l'analyse de comparaisons multiples.

Utilisation de médicaments à action immédiate

Dans l'essai DELIVER, entre les semaines 1 et 12, la diminution estimée du nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux par mois est de 2,5 jours (départ [moyenne \pm ÉT] : $11,2 \pm 5,5$ jours) avec l'eptinézumab à 100 mg (IC à 95 % de $-3,2$ à $-1,9$) et de 3,0 jours (départ : $11,0 \pm 5,3$ jours) avec l'eptinézumab à 300 mg (IC à 95 % de $-3,6$ à $-2,4$), comparativement au placebo. Entre les semaines 13 et 24, cette diminution est de 2,9 jours (IC à 95 % de $-3,6$ à $-2,2$) avec l'eptinézumab à 100 mg et de 3,5 jours (IC à 95 % de $-4,2$ à $-2,8$) avec l'eptinézumab à 300 mg, comparativement au placebo. Cependant, comme ces comparaisons ne font pas partie de l'analyse de comparaisons multiples, les valeurs de P ne sont pas rapportées. Dans l'essai PROMISE-1, entre les semaines 1 et 12, la diminution estimée du nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux par mois est de 0,5 jour (départ : $1,5 \pm 2,6$ jours) avec l'eptinézumab à 100 mg (IC à 95 % de $-0,7$ à $-0,3$) et de 0,4 jour (départ : $1,6 \pm 2,7$ jours) avec l'eptinézumab à 300 mg (IC à 95 % de $-0,6$ à $-0,2$), comparativement au placebo. Ce résultat ne faisant pas partie de l'analyse de comparaisons multiples, aucune valeur de P n'est rapportée. Dans l'essai PROMISE-2, entre les semaines 1 et 12, la diminution estimée du nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux par mois est de 1,2 jour (départ : $6,6 \pm 6,9$ jours) avec l'eptinézumab à 100 mg (IC à 95 % de $-1,7$ à $-0,7$) et de 1,4 jour (départ : $6,7 \pm 6,5$ jours) avec l'eptinézumab à 300 mg (IC à 95 % de $-1,9$ à $-0,9$; $P < 0,0001$), comparativement au placebo. Comme le résultat obtenu avec la dose de 100 mg dans l'essai PROMISE-2 ne fait pas partie de l'analyse de comparaisons multiples, la valeur de P n'est pas rapportée.

Autres résultats rapportés par les patients

Les scores à l'échelle PGIC (*Patient Global Impression of Change*) évaluant l'impression globale du patient quant à l'évolution de son état sont rapportés dans l'essai DELIVER, et font état d'une différence par rapport au placebo à la semaine 24 de [redacted] avec l'eptinézumab à 100 mg et de [redacted] avec l'eptinézumab à 300 mg. Comme ces scores ne font pas partie de l'analyse de comparaisons multiples, les valeurs de P ne sont pas rapportées. L'amélioration des scores à l'échelle PGIC est rapportée en tant que résultat binaire dans l'essai PROMISE-2, le pourcentage de patients obtenant une « très nette amélioration » avec l'eptinézumab à 100 mg par rapport à l'eptinézumab à 300 mg et au placebo étant de [redacted], et celui des patients obtenant une « nette amélioration », de [redacted]. Ce critère d'évaluation n'est pas évalué dans l'essai PROMISE-1.

Qualité de vie liée à la santé

Dans l'essai DELIVER, le score au questionnaire EQ-5D-5L mesuré avec l'échelle visuelle analogique (EVA), entre le début de l'essai et la semaine 24, reflète une amélioration de 4,7 points (IC à 95 % de 1,8 à 7,7) avec l'eptinézumab à 100 mg (départ [moyenne \pm ÉT] de $75,9 \pm$ [redacted]) et de 8,0 points (IC à 95 % de 5,1 à 10,8) avec l'eptinézumab à 300 mg (départ :

74,5 ± []), comparativement au placebo. Dans l'essai PROMISE-1, la variation moyenne (ÉT) de ce score entre le début de l'essai et la semaine 24 est de [] avec l'eptinézumab à 100 mg, de [] avec l'eptinézumab à 300 mg et de [] avec le placebo. Dans l'essai PROMISE-2, la variation moyenne (ÉT) de ce score entre le début de l'essai et la semaine 32 est de [] avec l'eptinézumab à 100 mg, de [] avec l'eptinézumab à 300 mg, et de [] avec le placebo. Une variation positive indique une amélioration de la QVLS.

Dans l'essai DELIVER, la variation du score au questionnaire MSQ (*Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*) entre le début de l'essai et la semaine 24 dans le domaine évaluant la limitation des activités fait état d'une amélioration de 15,1 points (départ [moyenne ± ÉT] : 35,7 ± []) avec l'eptinézumab à 100 mg (IC à 95 % de 11,7 à 18,5) et de 15,0 points (départ : 35,7 ± []) avec l'eptinézumab à 300 mg (IC à 95 % de 11,6 à 18,4), comparativement au placebo. En ce qui concerne la variation du score au domaine évaluant l'interruption des activités, elle reflète une amélioration de 12,6 points (départ [moyenne ± ÉT] : 50,2 ± []) avec l'eptinézumab à 100 mg (IC à 95 % de 9,4 à 15,8) et de 13,2 points (départ : 51,0 ± []) avec l'eptinézumab à 300 mg (IC à 95 % de 10,1 à 16,4), comparativement au placebo. Pour ce qui est de la variation du score au domaine évaluant les émotions, elle indique une amélioration de 14,1 points (départ : 50,3 ± []) avec l'eptinézumab à 100 mg (IC à 95 % de 10,5 à 17,7) et de 14,1 points (départ : 48,6 ± []) avec l'eptinézumab à 300 mg (IC à 95 % de 10,6 à 17,7).

Symptômes

Dans l'essai DELIVER, la variation moyenne du score au questionnaire HIT-6 entre le début de l'essai et la semaine 12 diminue (amélioration) de -3,8 points (départ [moyenne ± ÉT] : 66,6 ± 4,7) avec l'eptinézumab à 100 mg (IC à 95 % de -5,0 à -2,5; P < 0,0001) et de -5,4 points (départ : 66,5 ± 4,4) avec l'eptinézumab à 300 mg (IC à 95 % de -6,7 à -4,2; P < 0,0001), comparativement au placebo. Dans l'essai PROMISE-2, la variation moyenne de ce score entre le début de l'essai et la semaine 12 diminue (amélioration) de -1,7 point (départ [moyenne ± ÉT] : 65,0 ± 4,9) avec l'eptinézumab à 100 mg (IC à 95 % de -2,8 à -0,7; P < 0,0001) et de -2,9 points (départ : 65,1 ± 5,0) avec l'eptinézumab à 300 mg (IC à 95 % de -3,9 à -1,8; P < 0,0001), comparativement au placebo.

Dans l'essai DELIVER, les scores évaluant le symptôme le plus inconfortable sont également rapportés, et les scores moyens à la semaine 24 diminuent (amélioration) de [] avec l'eptinézumab à 100 mg et de [] avec l'eptinézumab à 300 mg, comparativement au placebo. Dans l'essai PROMISE-2, ces scores à la semaine 32 révèlent une très nette amélioration chez respectivement [] avec l'eptinézumab à 100 mg, l'eptinézumab à 300 mg et le placebo, et une nette amélioration chez respectivement de []. Dans l'essai PROMISE-1, les scores aux questionnaires HIT-6 et pour le symptôme le plus inconfortable ne sont pas évalués.

Utilisation des ressources en soins de santé

L'essai DELIVER examine l'utilisation des ressources en soins de santé. Le nombre de patients n'ayant pas consulté de médecin de famille avec l'eptinézumab à 100 mg par rapport à l'eptinézumab à 300 mg et au placebo est respectivement de []; le nombre de patients n'ayant pas consulté de spécialiste est respectivement de []; et le nombre de patients n'ayant pas effectué de visite aux urgences à cause de la migraine est respectivement de []. On signale un petit nombre d'hospitalisations dues à la migraine, soit [] des patients dans chaque groupe et un nombre similaire de nuits d'hospitalisation pour cause de migraine.

Jours de travail perdus

Dans l'essai DELIVER, la variation moyenne du score d'absentéisme selon le questionnaire sur la baisse de productivité au travail et la limitation des activités entre le début de l'essai et la semaine 24 est une diminution (amélioration) de -4,5 points (départ [moyenne \pm ÉT] : 11,4 \pm 1,1) avec l'eptinézumab à 100 mg (IC à 95 % de -7,8 à -1,1) et de -4,7 points (départ : 12,0 \pm 1,1) avec l'eptinézumab à 300 mg (IC à 95 % de -8,0 à -1,5), comparativement au placebo. Dans les essais PROMISE-1 et PROMISE-2, ce critère n'est pas évalué.

Innocuité

On ne rapporte aucun décès dans les essais.

Dans l'essai DELIVER, la proportion de patients rapportant des EI est de 43 % avec l'eptinézumab à 100 mg, de 41 % avec l'eptinézumab à 300 mg et de 40 % avec le placebo. Dans l'essai PROMISE-1, cette proportion est de 63 % avec l'eptinézumab à 100 mg, de 58 % avec l'eptinézumab à 300 mg et de 60 % avec le placebo; et dans l'essai PROMISE-2, elle est de 44 % avec l'eptinézumab à 100 mg, de 52 % avec l'eptinézumab à 300 mg et de 47 % avec le placebo.

Dans l'essai DELIVER, la fréquence des EI graves est de 2 % avec l'eptinézumab à 100 mg et avec l'eptinézumab à 300 mg, et de 1 % avec le placebo. Dans l'essai PROMISE-1, elle est de 2 % avec l'eptinézumab à 100 mg, de 1 % avec l'eptinézumab à 300 mg et de 3 % avec le placebo, et dans l'essai PROMISE-2, elle est inférieure à 1 % avec l'eptinézumab à 100 mg et avec le placebo, et égale à 1 % avec l'eptinézumab à 300 mg. On ne signale aucun EI grave survenu chez plus d'un patient.

Dans l'essai DELIVER, le pourcentage d'abandons du traitement en raison d'un EI est de 0,3 % avec l'eptinézumab à 100 mg et avec le placebo, et de 2 % avec l'eptinézumab à 300 mg. Dans l'essai PROMISE-1, ce pourcentage est de 3 % avec l'eptinézumab à 100 mg et avec le placebo, et de 2 % avec l'eptinézumab à 300 mg; et dans l'essai PROMISE-2, il est inférieur à 1 % avec l'eptinézumab à 100 mg et avec le placebo, et égal à 2 % avec l'eptinézumab à 300 mg.

Les effets néfastes notables relevés par l'équipe chargée de la revue systématique comprennent les réactions d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité, la formation d'anticorps, les troubles cardiovasculaires, les idées suicidaires, l'alopécie et la fatigue. Dans l'essai DELIVER, les effets néfastes notables les plus courants sont l'hypersensibilité ou l'anaphylaxie (2 % avec l'eptinézumab à 100 mg et avec le placebo, et 3 % avec l'eptinézumab à 300 mg), et les troubles vasculaires cardiaques ou cérébraux (3 % avec l'eptinézumab à 100 mg et avec le placebo, et 1 % avec l'eptinézumab à 300 mg). La fréquence des autres effets néfastes notables est de 1 % ou moins avec l'eptinézumab à 100 mg. Dans les essais PROMISE-1 et PROMISE-2, la fréquence des effets néfastes notables est de 1 % ou moins.

Évaluation critique

Les problèmes liés à la validité interne comprennent le nombre élevé d'abandons dans l'essai PROMISE-1 (> 20 % dans tous les groupes), qui peut avoir une incidence sur les résultats concernant l'efficacité et les effets néfastes, notamment s'il y a eu modification de la distribution des caractéristiques de départ de la population à l'étude. Selon le promoteur, 94 % des patients participaient toujours à l'étude au moment de l'évaluation du critère principal et d'un certain nombre de critères secondaires principaux à 12 semaines. Ce nombre d'abandons élevé peut également influencer sur les résultats après 12 semaines, notamment

ceux concernant les effets néfastes, si l'on considère qu'il y a une probabilité plus faible ou plus élevée que les patients qui se sont retirés de l'étude subissent de tels effets du fait de l'utilisation continue de l'eptinézumab. La vérification des hypothèses concernant la QVLS n'est pas soumise à un ajustement en raison de comparaisons multiples dans les essais, ce qui augmente le risque d'erreur de type I et limite la portée des conclusions que l'on peut tirer de ces résultats importants.

En ce qui concerne la validité externe, aucun des essais retenus n'a recours à un traitement de comparaison actif; par conséquent, toute comparaison avec d'autres médicaments utilisés en prévention de la migraine est indirecte et engendre certaines limites décrites dans la section suivante. Dans deux des trois essais, les patients n'ont reçu que deux doses d'eptinézumab pendant une période d'observation totale à double insu de 24 semaines, ce qui est insuffisant pour évaluer adéquatement la durée de la réponse à l'eptinézumab, mais aussi les effets néfastes à long terme. Bien qu'une étude à plus long terme, PREVAIL, ait été menée, elle ne comporte pas de groupe témoin, limitant ainsi la portée des conclusions relatives à l'efficacité ou aux effets néfastes à long terme.

Comparaisons indirectes

Description des études

Le promoteur a soumis une métaanalyse en réseau (MR) non publiée s'appuyant sur une revue systématique de la documentation visant à recenser tous les ECR portant sur le traitement de la migraine. La MR compare l'eptinézumab aux comparateurs les plus importants (érenumab, frémanézumab, galcanézumab et toxine botulinique de type A) dans le contexte de la prévention de la ME ou de la MC chez l'adulte présentant une réponse insuffisante, une intolérance ou une contre-indication à au moins deux médicaments prophylactiques oraux.

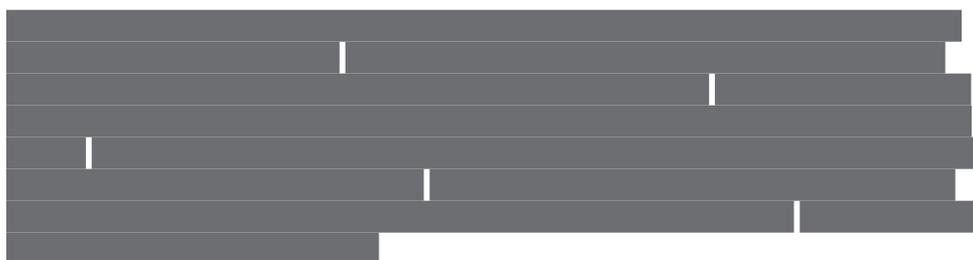
Le fabricant a procédé à une étude de faisabilité afin d'établir la pertinence d'une MR pour comparer les études recensées à l'essai DELIVER. La MR bayésienne rassemble 11 études, qui évaluent les effets relatifs de l'eptinézumab, des principaux AcM anti-CGRP et d'un placebo sur l'efficacité et sur la QVLS chez des patients atteints de ME ou de MC. Les essais portant sur le traitement de la ME ou de la MC par des anti-CGRP ou par la toxine botulinique de type A sont évalués quant à l'hétérogénéité de leurs caractéristiques et de celles de leurs participants au départ. Étant donné les différences quant aux traitements administrés selon le type de migraine, des analyses distinctes sont réalisées pour la ME et la MC.

La MR utilise une méthode bayésienne à effets fixes pour analyser les scénarios de référence en raison du nombre limité d'études disponibles pour chaque comparaison. Cependant, comme les réseaux ne présentent pas de boucles fermées, il n'est pas possible d'évaluer la concordance entre les données probantes directes et indirectes.

Dans le cadre d'une analyse primaire de la MR, l'eptinézumab et les anti-CGRP sont comparés indépendamment dans le traitement de la ME et de la MC. Les résultats inclus dans la MR sont la proportion de patients chez qui le nombre de JMM diminue de 50 %, la variation du nombre de JMM à 12 semaines par rapport au nombre initial, la variation du nombre de JMM à 12 semaines par rapport au nombre initial lors de l'utilisation de médicaments à action immédiate, la variation du score aux domaines de la version 2.1 du questionnaire MSQ (limitation des activités, émotions et interruption des activités) à 12 semaines par rapport au départ, la proportion de patients chez qui le nombre de JMM diminue de 75 % et la variation du score au questionnaire HIT-6 à 12 semaines par rapport au départ.

Deux analyses secondaires sont également effectuées. La première analyse compare la variation du nombre de JMM et de la proportion de patients chez qui le nombre de JMM diminue de 50 %, par rapport au départ, entre la toxine botulinique de type A et l'eptinézumab. Toutefois, compte tenu du manque de données disponibles, les données utilisées sont celles obtenues à 24 semaines pour la toxine botulinique de type A et à 12 semaines pour l'eptinézumab. La seconde analyse compare la variation par rapport au départ du nombre de JMM à 12 semaines entre les anti-CGRP et l'eptinézumab, après ajustement tenant compte de la voie d'administration, étant donné que seul l'eptinézumab est administré par voie IV et que cela peut amplifier les effets placebo.

Effacité



Innocuité

Les effets néfastes ne sont pas évalués dans la MR soumise par le promoteur.

Évaluation critique

Étant donné que le comparateur commun des ECR sur la migraine est un placebo, le promoteur a procédé à une MR bayésienne, jugée appropriée. La MR repose sur une revue systématique en bonne et due forme de la documentation, comportant des recherches planifiées dans plusieurs bases de données, des comptes rendus de congrès, des registres d'essais cliniques, ainsi que le contenu de sites Web d'organismes de réglementation et d'évaluation des technologies de la santé, recherche mise à jour récemment jusqu'à la fin du premier semestre de l'année 2021.

L'équipe de l'ACMTS chargée de l'examen et le clinicien expert consulté par l'ACMTS estiment que les méthodes d'inclusion des études dans la MR par le promoteur sont raisonnables, mais relèvent plusieurs sources d'hétérogénéité, comme des différences dans les schémas posologiques et le moment des évaluations, qui ne sont pas analysées dans l'étude de faisabilité du promoteur. Parallèlement à l'étude de faisabilité, le promoteur établit que certains facteurs comme les céphalées par surconsommation de médicaments (uniquement dans le cas de la MC), la gravité initiale (c.-à-d. la ME par rapport à la MC et le nombre initial de JMM) et le nombre d'échecs thérapeutiques antérieurs peuvent modifier l'effet des traitements, d'après les résultats des analyses par sous-groupes des essais inclus. Compte tenu de la non-comparabilité des données entre la ME et la MC en raison de différences tenant à la fréquence et à l'intensité des migraines, toutes les analyses évaluent indépendamment la ME et la MC et seulement chez les patients ayant déjà connu au moins deux échecs thérapeutiques.

Les critères inclus dans la MR sont pertinents pour le traitement de la ME et de la MC au Canada. Ils portent principalement sur les réductions de la fréquence des migraines par rapport au départ (proportion de patients obtenant une réduction de 50 % ou de 75 % du nombre de JMM et variation du nombre de JMM par rapport au départ [avec l'utilisation de

médicaments à action immédiate) et sur la QVLS (scores aux domaines de la version 2.1 du questionnaire MSQ et au questionnaire HIT-6). Aucun critère lié à l'innocuité n'est évalué, de sorte qu'on ne peut pas d'établir l'innocuité relative de l'eptinézumab et des autres anti-CGRP.

La MR utilise une méthode bayésienne à effets fixes pour tous les critères d'évaluation de l'efficacité. La sélection du modèle s'appuie sur des statistiques (c.-à-d. le critère d'information de déviance), qui ne sont pas présentées. De plus, compte tenu du manque de données disponibles, seules les données à l'échelle du groupe sont utilisées pour les comparaisons. Étant donné les mesures de résultats absolus examinées dans les analyses, cela a été jugé approprié; cependant, les modèles fondés sur les groupes ne préservent pas la randomisation, de sorte que les estimations comparatives concernant les effets relatifs du traitement sont associées à un risque de biais plus important.

Bien que certaines MR semblent donner l'avantage à l'eptinézumab comparativement à l'érénumab et au galcanézumab d'après des critères d'évaluation comme la proportion de patients obtenant une réduction de 50 % du nombre de JMM et la variation du nombre de JMM par rapport au départ, il est important de noter que les résultats sont obtenus à partir d'un modèle à effets fixes, qui pourrait ne pas s'avérer approprié pour l'analyse de ces comparaisons étant donné que le critère d'information de déviance n'est pas rapporté. Par conséquent, il est impossible de conclure à la supériorité de l'eptinézumab par rapport à l'érénumab et au galcanézumab. De plus, dans toutes les analyses à effets fixes, les résultats sont associés à de larges intervalles de crédibilité à 95 %, la plupart des estimations franchissant le seuil sans effet, ce qui introduit une imprécision notable des résultats. Les résultats des analyses à effets aléatoires pour les deux critères principaux sont généralement associés à des intervalles de crédibilité à 95 % encore plus larges.

Autres données probantes pertinentes

Une étude ouverte de phase III, PREVAIL, fournit des données supplémentaires sur l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'administration d'eptinézumab, par perfusion IV tous les 3 mois, dans le traitement préventif de la MC. Ces données sont résumées ci-après.

Description des études

L'étude ouverte de phase III, PREVAIL, vise à évaluer l'innocuité à long terme de l'administration d'un maximum de 8 doses d'eptinézumab à 300 mg en perfusion IV à des intervalles de 12 semaines chez 128 adultes atteints de MC pendant une durée de traitement maximale de 84 semaines. Le critère secondaire de l'étude évalue l'efficacité de l'eptinézumab en analysant ses effets sur les résultats rapportés par les patients. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont comparables pour la plupart à ceux de l'essai clinique pivot PROMISE-2. Les patients étaient admissibles à l'essai PREVAIL s'ils avaient reçu un diagnostic de migraine au plus tard à l'âge de 50 ans et s'ils avaient des antécédents de MC depuis 1 an au moins avant la sélection. L'essai a duré 106 semaines, dont 2 semaines de sélection, 48 semaines de traitement primaire, 36 semaines de traitement secondaire et 20 semaines de suivi. À chaque période de traitement, les patients ont reçu 4 perfusions IV d'eptinézumab toutes les 12 semaines et seuls les patients ayant reçu les 4 perfusions durant la période de traitement primaire ont été autorisés à participer à la période de traitement secondaire. Les patients ont été évalués au jour 0, aux semaines 2, 4, 8 et 12, puis toutes les 12 semaines par la suite. Les patients qui n'avaient pas reçu les 4 perfusions d'eptinézumab durant la période de traitement primaire ou ceux qui n'avaient pas donné leur consentement à participer à la période de traitement secondaire ont fait l'objet d'un suivi à 48 et à 56 semaines.

L'âge moyen des patients de l'étude PREVAIL est de 41,5 ans (ÉT = 11,33). Les participants sont en majorité blancs (95,3 %) et de sexe féminin (85,2 %). Au début de l'étude, la durée moyenne de la maladie depuis le diagnostic est de 21,2 ans (ÉT = 11,65). Dans les 3 mois précédant la sélection, les patients rapportent en moyenne 20,3 jours de céphalée (ÉT = 3,68), 14,1 jours de migraine (ÉT = 4,25) et 10,5 jours de crises migraineuses par période de 28 jours (ÉT = 4,29).

Au total, 128 patients ont été admis à l'essai PREVAIL et tous ont reçu au moins une dose d'eptinézumab (c.-à-d. la population soumise à l'analyse de l'innocuité). Le nombre total de patients ayant abandonné prématurément l'étude est de 22 (17,2 %), la raison la plus commune étant le retrait par le patient (18 patients; 14,1 %). Au total, 100 patients (78,1 %) ont terminé l'étude (semaine 104) et 86 (67,2 %) ont reçu 8 doses du médicament à l'étude. Selon les résultats rapportés, 127 patients (99,2 %) ont également pris en concomitance au moins un médicament à action immédiate et 46 (35,9 %), un médicament prophylactique contre les céphalées.

Effacité

Qualité de vie liée à la santé

Les scores moyens au questionnaire EQ-5D-5L mesurés avec l'échelle EVA sont de [REDACTÉ] au début de l'essai et de [REDACTÉ] à la semaine 48, ce qui reflète une amélioration (n = 114).

Symptômes liés aux céphalées

Le score total moyen au questionnaire HIT-6 est de 65,2 (ÉT = 4,76) au départ et de 56,1 (ÉT = 9,07) entre les semaines 101 et 104, ce qui dénote une amélioration (n = 96).

Au début de l'étude, les symptômes les plus inconfortables rapportés à la semaine 48 sont les suivants : sensibilité à la lumière (31 patients, 24,2 %), nausées (14 patients, 10,9 %), sensibilité au bruit (10 patients, 7,8 %), douleur liée à l'activité (10 patients, 7,8 %), brouillard mental (4 patients, 3,1 %), vomissements (2 patients, 1,6 %), changements de l'humeur (2 patients, 1,6 %) et autres symptômes (55 patients, 43,0 %). La plupart des patients rapportent « une très nette amélioration » (35,7 %) ou « une nette amélioration » (39,3 %) entre le début de l'étude et la semaine 48 (n = 112); 11 patients (9,8 %) ne signalent « aucun changement » et aucun patient ne rapporte une « aggravation minimale », une « aggravation importante » ou une « aggravation très importante ».

Autres résultats rapportés par les patients

Par rapport aux scores de départ à l'échelle PGIC, parmi les 96 patients évalués à la semaine 104, la plupart révèlent « une très nette amélioration » (49,0 %) ou « une nette amélioration » (34,4 %). En outre, 5 patients ne rapportent « aucun changement » (5,2 %) et aucun patient, une « aggravation minimale », une « aggravation importante » ou une « aggravation très importante ».

Innocuité

Le nombre total de patients ayant subi au moins un EI apparu au traitement (EIAT) est de 91 (71,1 %), l'EI le plus courant étant la rhinopharyngite (18 patients, 14,1 %). Le nombre total de patients ayant présenté au moins un EIAT grave est de 5 (3,9 %), aucun incident unique n'étant signalé chez plus d'un patient (< 1 %). Le nombre total de patients ayant signalé un EIAT (quel qu'il soit) ayant mené à l'abandon du médicament à l'étude est de 8 (6,3 %), ce qui comprend 3 patients (2,3 %) dont l'abandon est dû à l'hypersensibilité. On ne rapporte

aucun autre incident unique chez plus d'un patient (1 %) ni aucun décès pendant la durée de l'étude. Les EIAT notables sont l'hypersensibilité (5 patients, 3,9 %), l'hypertension (2 patients, 1,6 %) ainsi que la réaction anaphylactique, l'hypotension et la thrombose veineuse profonde (touchant chacune 1 patient, < 1 %).

Évaluation critique

En l'absence de groupe de comparaison recevant un traitement actif ou un placebo, l'interprétation des résultats de l'étude ouverte PREVAIL sur l'innocuité et l'efficacité pose problème et s'avère d'autant plus difficile qu'il manque des données pour les résultats rapportés par les patients à la semaine 104, et que seuls 86 patients (67,2 %) ont reçu les 8 doses totales d'eptinézumab. Le devis ouvert de l'étude peut biaiser le signalement de certains critères d'évaluation, notamment les mesures subjectives faisant partie des critères d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité, compte tenu de la levée de l'insu pour le médicament à l'étude pendant la période de traitement. Néanmoins, le sens et l'ampleur du biais sont incertains. On note que 28 patients (21,9 %) avaient déjà participé à un essai clinique sur l'eptinézumab. Ces patients pouvaient participer à l'étude PREVAIL s'ils n'avaient pas présenté d'EI liés au médicament à l'étude d'importance clinique au cours de l'essai clinique précédent, selon le chercheur. Ces patients pourraient donc présenter une meilleure tolérance à l'eptinézumab, et leur inclusion pourrait donner lieu à des taux d'EI plus faibles que ceux auxquels on s'attendrait dans une population non sélectionnée.

Les caractéristiques initiales des patients atteints de MC dans l'essai PREVAIL concordent globalement avec celles de l'essai PROMISE-2, qui porte également sur des patients atteints de MC. Le clinicien expert consulté par l'ACMTS dans le cadre du présent examen estime qu'au moins 80 % des patients souffrant de migraine dans la pratique clinique sont des femmes; 109 des participants (85,2 %) à l'essai PREVAIL sont des femmes. Seul l'eptinézumab à 300 mg est évalué dans l'essai PREVAIL, ce qui limite la généralisabilité des résultats de l'étude ouverte relatifs à l'innocuité et à l'efficacité à la dose d'eptinézumab de 100 mg.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Arbre de décision couvrant 12 semaines suivi d'un modèle de Markov
Population cible	Changement par rapport à l'indication de Santé Canada : adultes présentant au moins quatre JMM et n'ayant pas répondu à au moins deux médicaments prophylactiques antérieurs, dans deux populations : <ul style="list-style-type: none"> • population atteinte de ME (moins de 15 JCM et au moins 4 JMM) • population atteinte de MC (au moins 8 JMM et au moins 15 JCM durant 3 mois ou plus)
Traitements	Eptinézumab à 100 mg Eptinézumab à 300 mg
Schéma posologique	100 mg ou 300 mg toutes les 12 semaines

Aspect	Description
Prix indiqué	Eptinézumab, solution à 100 mg/ml : 1 665,00 \$ le flacon à usage unique
Cout du traitement	Le cout annuel du traitement va de 7 240 \$ pour la dose de 100 mg à 21 720 \$ pour la dose de 300 mg si l'on suppose que l'augmentation du prix entre les deux doses est linéaire.
Comparateurs	Frémanézumab à 225 mg Frémanézumab à 675 mg Galcanézumab à 120 mg
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	5,1 ans (66 cycles, y compris l'arbre de décision initial durant 12 semaines)
Principales sources de données	Essai DELIVER pour les données sur l'efficacité clinique de l'eptinézumab : il s'agit d'un essai comparatif contre placebo de phase III, mené à double insu et comportant une période de prolongation de 48 semaines avec administration à l'insu des doses du médicament. Les données comparatives sur l'efficacité clinique sont issues d'une MR soumise par le promoteur visant à mieux évaluer la probabilité d'atteindre une réduction d'au moins 50 % du nombre de JMM entre les semaines 1 et 12.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'efficacité clinique relative de l'eptinézumab et d'autres traitements préventifs de la migraine actuellement sur le marché est incertaine. En l'absence de données probantes cliniques directes, le promoteur a procédé à une MR comparant l'eptinézumab à l'érenumab, au frémanézumab, au galcanézumab et à la toxine botulinique de type A (cette dernière n'étant comparée à l'eptinézumab que chez des patients atteints de MC). Les résultats de la MR comportent toutefois des limites tenant à l'hétérogénéité des études retenues et au manque de statistiques disponibles sur les modèles. • Le scénario de référence sur la MC n'évalue pas tous les comparateurs pertinents. La toxine botulinique de type A n'est pas considérée comme un comparateur approprié bien que le CCEM ait formulé une recommandation favorable relativement à cette toxine dans la population de patients atteints de MC. Même si le promoteur en tient compte dans une analyse de scénario, la comparaison de son efficacité avec celle de l'eptinézumab est incertaine étant donné le manque d'essais comparatifs directs et les limites de la MR du promoteur. • La structure du modèle ne reflète pas adéquatement la prise en charge de la migraine dans la pratique clinique. Le modèle ne prend pas en compte les aspects cliniques de cette affection ayant de l'importance, comme l'intensité des céphalées, et qui peuvent avoir une incidence sur le traitement. • L'efficacité à long terme de l'eptinézumab est incertaine et les différences entre les traitements à cet égard ne sont pas suffisamment analysées.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • Étant donné le manque de données probantes directes comparant l'eptinézumab à d'autres anti-CGRP et les limites de la MR du promoteur, la réanalyse de l'ACMTS suppose qu'il n'y a pas de différence dans les effets du traitement (c.-à-d. le nombre total d'AVAQ) et examine les différences de couts entre l'eptinézumab et ses comparateurs. • [REDACTED] • Le cout annuel de l'eptinézumab est supérieur ou égal à celui de tous les autres comparateurs anti-CGRP (différence allant de 0 \$ à 15 335 \$ selon la dose de l'eptinézumab et de son comparateur). Notons que la fréquence annuelle d'administration de l'eptinézumab est inférieure à celle des anti-CGRP de comparaison, sauf dans le cas du frémanézumab à 675 mg tous les 3 mois. • Les données probantes cliniques comparatives sont insuffisantes pour justifier le paiement d'un surcout pour le traitement de la MC ou de la ME par l'eptinézumab par rapport aux comparateurs offerts

Aspect	Description
	sur le marché. Le prix soumis pour l'eptinézumab devrait être réduit d'au moins 11 % pour que le cout du traitement soit équivalent à celui de l'anti-CGRP remboursé le moins cher à la dose de 100 mg, et de 70 % pour que le cout du traitement à la dose de 300 mg (en supposant une augmentation linéaire du prix entre les deux doses) soit équivalent à celui de l'anti-CGRP remboursé le moins cher.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CGRP = peptide lié au gène de la calcitonine; JCM = jours de céphalée par mois; JMM = jours de migraine par mois; MC = migraine chronique; ME = migraine épisodique; MR = métaanalyse en réseau

Impact budgétaire

L'ACMTS relève d'importantes limites dans l'analyse d'impact budgétaire du promoteur, notamment la sous-estimation possible de la part de marché de la toxine botulinique de type A, ce qui a été pris en compte dans une analyse de scénario. D'après le scénario de référence du promoteur, le remboursement de l'eptinézumab dans la prévention de la migraine chez l'adulte ayant au moins quatre JMM et présentant une réponse insuffisante, une intolérance ou une contre-indication à au moins deux médicaments prophylactiques oraux est associé à un cout différentiel de 961 199 \$ la première année, de 4 169 910 \$ la deuxième année et de 7 061 793 \$ la troisième année, soit un impact budgétaire triennal de 12 192 901 \$. D'après les analyses de scénarios de l'ACMTS, l'incidence du remboursement de l'eptinézumab dépend en grande partie du cout du médicament. Selon une analyse de scénario dans laquelle on présume que le prix des doses d'eptinézumab de 100 mg et de 300 mg est fixe et ne dépasse pas celui du comparateur anti-CGRP remboursé le moins cher, l'impact budgétaire différentiel sur 3 ans est estimé à -237 734 \$. Toutefois, l'impact budgétaire du remboursement de l'eptinézumab pour l'ensemble de la population visée par l'indication de Santé Canada reste à déterminer.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunskey, Bob Gagné et Morris Joseph, et M^{me} Heather Neville.

Date de la réunion : Le 27 octobre 2022

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.