

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Galcanézumab (Emgality)

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

Promoteur : Eli Lilly 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'un tribunal 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 est autorisée à des fins non commerciales seulement 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 d'Emgality?

L'ACMTS recommande le remboursement d'Emgality par les régimes d'assurance médicaments publics en prévention de la migraine, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Emgality devrait être remboursé uniquement en prévention des crises migraineuses chez l'adulte ayant reçu au moins deux autres types de médicaments prophylactiques oraux.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Emgality ne devrait être remboursé que si le patient est suivi par un médecin possédant une expérience dans la prise en charge de la migraine. Emgality ne sera remboursé que par périodes de six mois. Son coût ne devrait pas dépasser celui du médicament de même classe pharmacologique le moins cher utilisé en prévention de la migraine.

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

Selon les données probantes issues de quatre essais cliniques, Emgality entraîne une réduction de la fréquence des jours où survient une migraine et de l'incapacité entraînée par la migraine. Il réduirait aussi l'intensité de la migraine et l'usage de médicaments contre la douleur aiguë, et améliorerait le fonctionnement quotidien et la qualité de vie liée à la santé.

- Il n'y a pas de données probantes indiquant qu'Emgality est plus efficace que les autres traitements remboursés utilisés contre la migraine. Par conséquent, pour qu'Emgality soit rentable, son coût ne doit pas être supérieur à celui du traitement le moins cher.
- D'après les données économiques, une réduction de 49 % à 78 % environ du prix d'Emgality est nécessaire pour que le traitement soit considéré comme une option rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (VAQ) gagnée.
- Selon les prix courants accessibles au public, Emgality devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 80 077 151 \$ sur trois ans.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la migraine?

La migraine est une affection neurologique occasionnant des crises récurrentes de céphalées pulsatiles d'intensité modérée ou plus forte, et pouvant être accompagnée de symptômes comme la sensibilité à la lumière et au bruit, la nausée ou les vomissements. Au Canada, une personne sur dix a des crises de migraine; les femmes sont davantage touchées 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 céphalées. Souvent, ils doivent faire l'essai de plusieurs médicaments avant de ressentir des effets bénéfiques. Enfin, les médicaments classiques utilisés en prévention des migraines sont associés à des effets indésirables.

Combien coûte Emgality?

Le traitement par Emgality devrait coûter annuellement environ de 7 476 \$ à 8 099 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du galcanézumab en prévention de la migraine chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées dans le tableau 1.

Justification

Quatre essais cliniques randomisés (ECR), EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN et CONQUER, montrent que le galcanézumab entraîne une réduction du nombre moyen de jours de migraine par mois, comparativement au placebo, entre le début de l'étude et la période du 3^e au 6^e mois, chez les patients atteints de migraine chronique ou épisodique. Dans les groupes du galcanézumab, la réduction du nombre de jours de migraine va de 1,92 jour dans l'essai EVOLVE-1 à 3,12 jours dans l'essai CONQUER, comparativement aux groupes du placebo. De même, une réduction du score d'incapacité entraînée par la migraine est observée dans tous les essais, allant de 6,29 points dans l'essai EVOLVE-1 à 17,8 points dans l'essai CONQUER. Une amélioration de la qualité de vie évaluée selon des outils propres à la migraine est observée chez les patients recevant le galcanézumab dans les essais EVOLVE-1, EVOLVE-2 et CONQUER. De plus, l'usage de médicaments contre la douleur aiguë est réduit chez les patients traités par le galcanézumab dans les essais EVOLVE-1 et EVOLVE-2. Les patients expriment le besoin d'un traitement préventif dont la fréquence d'administration est réduite, qui diminue la fréquence et l'intensité des migraines, et l'utilisation de médicaments contre la douleur aiguë, et qui améliore le fonctionnement quotidien et la qualité de vie liée à la santé, tous des besoins que pourrait combler le galcanézumab.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le galcanézumab et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le galcanézumab offert aux patients ayant connu un échec d'au moins deux traitements antérieurs est associé à un rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de 273 756 \$ l'AVAQ gagnée chez les patients atteints de migraine épisodique, et de 109 325 \$ l'AVAQ gagnée chez les patients atteints de migraine chronique, comparativement à l'absence de traitement prophylactique. À ces RCED, le galcanézumab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
<p>1. Le patient a reçu un diagnostic confirmé de migraine épisodique ou chronique selon les critères de l'International Headache Society, correspondant à l'un des cas suivants :</p> <p>1.1. migraine épisodique : au moins 4 jours de migraine par mois, mais moins de 15 jours de céphalée par mois, durant plus de trois mois;</p> <p>1.2. migraine chronique : au moins 15 jours de céphalée par mois, dont au moins 8 jours de migraine, durant plus de trois mois.</p>	<p>Les quatre ECR examinés présentent des données probantes indiquant que le galcanézumab est supérieur au placebo dans la réduction du nombre de jours de migraine chez les patients atteints de migraine épisodique ou chronique.</p>
<p>2. Il y a eu réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication à au moins deux médicaments oraux de différentes classes en prévention de la migraine.</p>	<p>L'essai CONQUER porte sur des adultes atteints de migraine épisodique ou chronique avec confirmation de réponse insuffisante à au moins deux médicaments prophylactiques antérieurs.</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 première condition d'instauration et la cinquième condition de renouvellement.</p>
<p>4. La durée maximale de la première autorisation est de six mois.</p>	<p>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.</p>
Renouvellement	
<p>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 mensuel moyen de jours de migraine par rapport aux valeurs de départ. Pour les renouvellements suivants, le médecin produit une preuve confirmant que la réduction initiale est maintenue.</p>	<p>La réduction de 50 % du nombre mensuel de jours de migraine est un critère d'évaluation secondaire prédéfini de chacun des ECR inclus.</p>
<p>6. La durée maximale de toute autorisation après la première est de six mois.</p>	<p>Le patient doit être évalué tous les six mois pour s'assurer que le médicament procure toujours les bienfaits.</p> <p>Voir la quatrième condition d'instauration.</p>
Prescription	
<p>7. Le patient est suivi par un médecin possédant une expérience suffisante dans la prise en charge de la migraine.</p>	<p>Il est important que le diagnostic de migraine et que l'évaluation de l'échec des traitements antérieurs soient exacts afin que le galcanézumab soit prescrit aux patients chez qui il convient.</p>

Condition de remboursement	Justification
Prix	
8. Le cout du galcanézumab pour les régimes d'assurance médicaments ne dépasse pas celui de l'inhibiteur du CGRP le moins cher.	Les résultats de comparaisons de traitements indirectes donnent à penser que l'efficacité et les taux d'arrêt du traitement sont en général similaires pour le galcanézumab et d'autres inhibiteurs du CGRP. Les données probantes sont insuffisantes pour justifier le paiement d'un surcout pour le traitement par le galcanézumab par rapport à l'inhibiteur du CGRP le moins cher en prévention de la migraine.

CGRP = peptide relié au gène de la calcitonine (de l'anglais *calcitonin gene-related peptide*)

Mise en œuvre

Un résumé des aspects qui pourraient rendre difficile la mise en œuvre d'une recommandation, relevés par le CCEM et les régimes d'assurance médicaments, figure au tableau 2.

Tableau 2 : Conseils de mise en œuvre du CCEM

Condition	Considérations et conseils
2	<p>La réponse insuffisante à un traitement prophylactique oral s'entend d'une réduction du nombre de jours de céphalée inférieure à 30 % après l'administration d'au moins deux médicaments prophylactiques à une posologie appropriée, les deux médicaments n'étant pas de la même classe. Les patients doivent se situer dans la marge thérapeutique durant au moins huit semaines avant la vérification de l'effet du traitement.</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 et les motifs de cessation du traitement.</p> <p>Il n'y a pas de données probantes appuyant la combinaison du galcanézumab à l'onabotulinumtoxineA; par conséquent, ces médicaments ne doivent pas être utilisés ensemble.</p>
5	<p>Certaines autorités sanitaires pourraient ajouter 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. Ce conseil est conforme aux conseils de mise en œuvre portant sur les inhibiteurs du CGRP.</p>

CGRP = peptide relié au gène de la calcitonine (de l'anglais *calcitonin gene-related peptide*)

Points de discussion

- La migraine est une affection neurologique courante débilante 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 se penche sur les besoins thérapeutiques non comblés chez les patients atteints de migraine épisodique et chronique réfractaire au traitement. Les médicaments oraux classiques sont associés à des effets secondaires importants; leur utilité en pratique s'en trouve limitée.
- Les seules données probantes comparatives disponibles sont issues de comparaisons indirectes du galcanézumab et d'autres médicaments prophylactiques contre la migraine. Étant donné les limites de ces données indirectes, notamment le décalage par rapport à la demande de remboursement, l'hétérogénéité clinique et la petite taille des échantillons, il n'y a pas d'analyse statistiquement robuste pouvant établir les effets comparatifs du galcanézumab.
- Le manque de données probantes sur l'utilisation concomitante du galcanézumab et de l'onabotulinumtoxineA ou d'autres médicaments prophylactiques constitue une importante lacune. Il manque aussi de données probantes sur l'utilisation successive de plusieurs inhibiteurs du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP).
- La migraine est de nature multidimensionnelle et il importe de tenir compte des améliorations des aspects fonctionnels pertinents aux yeux des patients au moment de formuler les critères de renouvellement. Quand c'est possible, l'évaluation devrait comprendre l'intensité et la fréquence des migraines, ainsi que leurs répercussions sur les patients, habituellement mesurées au moyen d'outils propres à la migraine comme les questionnaires HIT-6 et MIDAS.

Contexte

Le galcanézumab est autorisé par Santé Canada en prévention de la migraine chez l'adulte atteint de migraines au moins quatre jours par mois. Il s'agit d'un anticorps monoclonal qui se lie au CGRP pour empêcher son activité biologique. Il est offert en injection sous-cutanée de 120 mg, et la posologie autorisée par Santé Canada est constituée d'une dose initiale de 240 mg (administrée en deux injections consécutives) suivie de doses mensuelles de 120 mg (administrées en une seule injection).

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le CCEM s'est penché sur les renseignements suivants :

- une revue systématique portant sur quatre ECR menés chez des adultes atteints de migraine;
- des observations de patients recueillies par deux groupes de défense des intérêts des patients, Migraine Canada et Migraine Québec;
- des commentaires des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- l'avis d'un clinicien spécialiste possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la migraine;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

L'ACMTS a reçu un exposé commun des observations des patients présenté par Migraine Canada et Migraine Québec.

Migraine Canada et Migraine Québec soulignent les principales répercussions dans la vie des personnes atteintes de migraine et de leur famille : l'incapacité à travailler entraînant un stress financier et une dépendance envers la personne conjointe ou des membres de la famille pour l'apport financier, les soins aux enfants et d'autres aides, les activités sociales restreintes, les difficultés relationnelles et l'incompréhension des autres. Les patients relèvent les responsabilités financières ou familiales incombant à leur personne conjointe ou aux membres de leur famille, le manque de temps passé en famille, la difficulté d'établir de nouvelles relations, les tensions dans les relations existantes, de même que le soutien insuffisant offert aux aidants.

Les patients soulignent l'importance de maîtriser la fréquence et la gravité des migraines, et de réduire ou éliminer le besoin de médicaments contre la douleur aiguë (triptans ou opioïdes). Ils indiquent vouloir un médicament prophylactique qui améliorerait leur productivité au travail et à la maison. De plus, ils jugent important qu'un nouveau médicament leur permette de pleinement participer aux activités quotidiennes et au travail, d'améliorer leurs relations familiales et sociales, et qu'il entraîne une réduction de l'épuisement et s'accompagne de moins d'effets secondaires. En général, les répondants sondés sont d'avis que quasiment le moindre soulagement procuré par un traitement prophylactique serait un résultat positif. Quant au mode d'administration, 73 % des répondants disent préférer une injection mensuelle à un comprimé quotidien.

Observations de cliniciens

Le clinicien expert consulté par l'ACMTS indique que le traitement vise principalement à réduire la fréquence des céphalées. Il se fonde sur son expérience pour affirmer qu'il faut souvent faire l'essai de deux ou trois médicaments prophylactiques avant que le patient ne ressente de bienfaits. Les médicaments prophylactiques anciens entraînent d'importants effets secondaires qui restreignent leur utilisation et nuisent à l'observance du traitement.

Si le coût des médicaments d'ordonnance d'un patient est remboursé, l'essai de deux ou trois médicaments prophylactiques oraux sera habituellement nécessaire avant d'offrir l'onobotulinumtoxineA (en cas de migraine chronique) ou un anticorps monoclonal ciblant le CGRP.

Les patients ayant reçu un diagnostic de migraine avec ou sans aura, ayant plus de quatre jours de migraine par mois, ayant connu un échec d'au moins deux traitements prophylactiques quotidiens administrés selon une posologie appropriée et pendant une durée suffisante, et chez qui il n'y a pas de contre-indication à l'usage d'un anticorps monoclonal ciblant le CGRP seraient admissibles au traitement par le galcanézumab. Les patients ayant de fréquentes crises de migraine et qui ne prennent pas déjà trop de médicaments seraient les plus susceptibles de répondre à un anticorps monoclonal ciblant le CGRP, et les patients atteints de migraine chronique pourraient en tirer le plus de bienfaits. Les patients les moins aptes à recevoir un traitement par le galcanézumab seraient les personnes qui envisagent une grossesse, et il pourrait y avoir une hésitation à le prescrire (ou à prescrire un autre anticorps monoclonal ciblant le CGRP) chez les patients atteints d'une maladie vasculaire périphérique, cardiovasculaire ou cérébrovasculaire active connue. De plus, l'usage de cette famille de médicaments chez les patients atteints du phénomène de Raynaud et prenant déjà des triptans, pourrait être associé à l'ischémie digitale menant à l'amputation; la prudence est donc de mise dans ce cas.

La réduction de la fréquence ou de la gravité des céphalées, la réduction du recours à des médicaments interruptifs, de même que l'amélioration du fonctionnement et de la qualité de vie sont d'importantes mesures de la réponse au traitement. Le clinicien expert indique que la visée est de réduire la fréquence des céphalées, idéalement à moins de quatre jours par mois. Une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des céphalées est également un indicateur de succès. Une réduction de la gravité des céphalées, évaluée au moyen du score au questionnaire MIDAS ou HIT-6, malgré une fréquence inchangée, est un autre indicateur de succès. La réponse au traitement par le galcanézumab devrait être évaluée deux ou trois semaines après la troisième injection; s'il n'y a pas d'amélioration à ce moment, il faudrait recommencer deux à trois semaines après la sixième injection. S'il n'y a toujours pas d'amélioration après six injections, le traitement serait alors arrêté. La survenue d'effets secondaires intolérables, d'affections comorbides empêchant le patient de poursuivre le traitement (p. ex. accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) ou d'une grossesse entraînerait aussi l'arrêt du traitement.

D'après le clinicien expert, le galcanézumab pourrait être prescrit par un spécialiste des céphalées, un autre neurologue, un médecin de famille conseillé par un neurologue ou un médecin de famille ayant acquis de l'expérience dans l'utilisation de ce médicament chez d'autres patients. En raison de la pénurie de spécialistes des céphalées au Canada, mieux vaut ne pas exiger d'eux la supervision.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les facteurs clés suivants pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS concernant le galcanézumab :

- amorce du traitement;
- prescription;
- généralisabilité à partir des populations des essais aux populations des provinces et des territoires.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 3 : Réponses aux questions des régimes d'assurance médicaments

Question de mise en œuvre	Réponse
Amorce du traitement	
Il est indiqué dans la demande d'examen en vue du remboursement que les patients doivent avoir fait l'essai d'au moins deux médicaments de prévention de la migraine. Il serait utile aux autorités d'obtenir des précisions quant au minimum, par exemple, de deux médicaments prophylactiques de classes distinctes, et quant à la posologie et la durée optimales de ces essais.	<p>Le CCEM souligne que, dans des examens antérieurs d'inhibiteurs du CGRP, la réponse insuffisante à un traitement prophylactique oral s'entend d'une réduction du nombre de jours de céphalée inférieure à 30 % après l'administration d'au moins deux médicaments prophylactiques à une posologie appropriée pendant une période raisonnable, les deux médicaments n'étant pas de la même classe.</p> <p>Le CCEM partage l'avis du clinicien expert que pour un essai adéquat, les patients doivent se situer dans la marge thérapeutique durant au moins huit semaines avant que soit déclaré l'échec du traitement.</p>
Décrire si l'échec du traitement par au moins un inhibiteur du CGRP ou l'intolérance excluraient les patients de la possibilité d'obtenir un remboursement du galcanézumab.	Le clinicien expert signale qu'actuellement, il n'y a pas de données probantes tirées d'ECR au sujet des patients ayant connu un échec du traitement par au moins un inhibiteur du CGRP ou une intolérance et qui passent à un traitement par un autre inhibiteur du CGRP comme le galcanézumab.
Prescription	
Les régimes d'assurance médicaments soulèvent que le galcanézumab pourrait être utilisé en combinaison avec l'onabotulinumtoxineA dans des provinces ou des territoires. Le Comité pourrait-il commenter cette combinaison?	<p>Le clinicien expert indique que les anticorps monoclonaux ciblant le CGRP fonctionnent en inhibant l'action du CGRP sur d'autres nerfs que ceux visés par l'onabotulinumtoxineA. Par conséquent, il voit la possibilité de motiver l'utilisation combinée de ces deux médicaments chez certains patients.</p> <p>Le CCEM rapporte qu'il n'y a pas de données probantes justifiant l'utilisation de la combinaison de ces médicaments à ce jour, et qu'on ignore donc son innocuité, son efficacité et son rapport cout/efficacité.</p>

Question de mise en œuvre	Réponse
Généralisabilité	
<p>Les études pivots (EVOLVE-1, EVOLVE-2 et REGAIN) excluent les patients en l'absence de réponse à au moins trois traitements de prévention de la migraine de classes distinctes, à une posologie appropriée. L'essai CONQUER exclut les patients en l'absence de réponse à plus de quatre catégories de médicaments prophylactiques.</p> <p>Bien que la demande indique qu'il doit y avoir eu échec d'au moins deux médicaments prophylactiques, il serait utile de préciser s'il y a un nombre maximal de médicaments prophylactiques acceptable avant d'envisager le remboursement.</p>	<p>Selon le clinicien expert, de 10 % à 20 % environ des patients n'avaient pas fait l'essai de médicaments prophylactiques avant d'être orientés vers leur clinique, 40 % avaient fait l'essai d'un ou de deux médicaments (mais on ne sait pas si l'essai était adéquat), et la plupart des autres avaient fait l'essai de deux ou de trois médicaments. Seule une faible proportion des patients avaient fait l'essai de quatre médicaments prophylactiques ou plus. Le CCEM et le clinicien expert sont d'avis qu'il n'est pas nécessaire d'établir un nombre maximal de médicaments prophylactiques.</p>

CGRP = peptide relié au gène de la calcitonine (de l'anglais *calcitonin gene-related peptide*); ECR = essai clinique randomisé

Données probantes cliniques

Description des études

Quatre ECR de phase III multinationaux, menés en double insu et contre placebo ont été repérés et inclus dans la revue systématique : les essais EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN et CONQUER. Dans tous les essais, le galcanézumab est offert en solution injectable dans des seringues préremplies de 1 ml, fournissant chacune 120 mg de galcanézumab; le placebo se présente de la même manière. Les injections sont administrées par le personnel du centre d'étude une fois par mois, lors de la visite prévue à cet effet. Le principal critère d'évaluation de tous les essais est le changement global moyen par rapport au début de l'étude du nombre mensuel de jours de migraine au cours du traitement en double insu.

Les plans des essais EVOLVE-1 (N = 862) et EVOLVE-2 (N = 922) sont les mêmes; les essais sont menés chez des patients atteints de migraine épisodique. Dans les deux essais, les patients sont répartis de façon aléatoire selon un rapport de 2:1:1 dans les groupes du placebo, du galcanézumab à 120 mg (dose initiale de 240 mg) ou du galcanézumab à 240 mg. La durée de la phase de traitement en double insu des essais est de six mois. Les essais EVOLVE-1 et EVOLVE-2 n'incluent pas les patients ayant déjà connu l'échec du traitement par au moins trois classes de traitements prophylactiques contre la migraine. Les critères d'évaluation secondaires importants faisant l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples sont les scores au questionnaire d'autoévaluation adapté à la maladie qui évalue les répercussions des migraines sur la qualité de vie, le questionnaire MSQ (de l'anglais *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*), version 2.1, domaine RF-R (de l'anglais *Role Function-Restrictive*), et le nombre mensuel de jours de migraine avec prise de médicaments contre la douleur aiguë.

L'essai REGAIN (N = 1 117) est mené chez des patients atteints de migraine chronique. Les patients sont répartis de façon aléatoire selon un rapport de 2:1:1 dans les groupes du placebo, du galcanézumab à 120 mg (dose initiale de 240 mg) ou du galcanézumab à 240 mg. La durée de la phase de traitement en double insu est de trois mois. L'essai REGAIN n'inclut pas les patients ayant déjà connu l'échec du traitement par au moins trois classes

de traitements prophylactiques contre la migraine. Les critères d'évaluation secondaires importants faisant l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples sont les scores au questionnaire MSQ, version 2.1, domaine RF-R, et le nombre mensuel de jours de migraine avec prise de médicaments contre la douleur aiguë.

L'essai CONQUER (N = 463) est mené chez des patients atteints de migraine épisodique ou chronique ayant des antécédents reconnus, au cours des 10 dernières années, d'échec de traitement prophylactique pour deux à quatre catégories de médicaments en raison d'une efficacité ou d'une tolérabilité insuffisantes. Les patients sont répartis de façon aléatoire selon un rapport de 1:1 dans les groupes du placebo ou du galcanézumab à 120 mg (dose initiale de 240 mg). La durée de la phase de traitement en double insu est de trois mois. Le critère d'évaluation secondaire d'importance aux fins de la revue systématique est les scores au questionnaire MSQ, version 2.1, domaine RF-R.

Dans le cadre de l'examen, les résultats présentés sont ceux des groupes du galcanézumab à 120 mg, car ils correspondent à la dose de l'autorisation de Santé Canada. Les résultats des groupes du galcanézumab à 240 mg ne sont donc pas présentés.

Dans tous les essais, la majorité des patients sont de sexe féminin et de race blanche; leur âge moyen est de 39 à 46 ans. Dans les essais EVOLVE et REGAIN, la plupart des patients (plus de 60 %) ont déjà reçu un traitement prophylactique; dans l'essai CONQUER, c'est le cas de tous les patients. Le score total moyen de départ au questionnaire MIDAS est de 33,2 dans l'essai EVOLVE-1 et de 33,0 dans l'essai EVOLVE-2, ce qui correspond à une incapacité grave. Dans l'essai REGAIN, 29,5 % des patients ont connu, au cours des cinq années précédentes, un échec d'au moins deux traitements en raison d'une efficacité insuffisante; le score total moyen de départ au questionnaire MIDAS est de 67,2, ce qui correspond à une incapacité grave. En tout, 15,5 % des patients de l'essai REGAIN reçoivent un traitement prophylactique concomitant par le topiramate ou le propranolol. Dans l'essai CONQUER, la majorité des patients ont connu un échec de deux (58,2 %) ou trois (30,1 %) traitements par des médicaments de classes distinctes; le score total moyen de départ au questionnaire MIDAS est de 50,93, ce qui correspond à une incapacité très grave. Dans les essais EVOLVE-1 et EVOLVE-2, au départ, le nombre mensuel moyen de jours de migraine est de 9,1. Dans l'essai REGAIN, le nombre mensuel moyen de jours de céphalée, au départ, est de 21,4, dont un nombre mensuel moyen de jours de migraine de 19,4. Dans l'essai CONQUER, le nombre mensuel moyen de jours de céphalée, au départ, est de 15,0, dont un nombre mensuel moyen de jours de migraine de 13,2.

Efficacité

Questionnaire *Migraine-Specific Quality of Life*, version 2.1

Le changement moyen par rapport aux valeurs de départ du score au questionnaire MSQ, domaine RF-R, est un critère d'évaluation secondaire important des essais faisant l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples. Dans l'essai EVOLVE-1, le changement moyen par rapport aux valeurs de départ du score au questionnaire MSQ, domaine RF-R, du 4^e au 6^e mois de la période en double insu est supérieur de 7,74 points (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 5,20 à 10,28; $P < 0,001$) dans le groupe du galcanézumab à 120 mg comparativement au groupe du placebo. De même, dans l'essai EVOLVE-2, le changement moyen par rapport aux valeurs de départ du score au questionnaire MSQ, domaine RF-R, du 4^e au 6^e mois, est supérieur de 8,82 points (IC à 95 % de 6,33 à 11,31; $P < 0,001$) dans le groupe du galcanézumab à 120 mg comparativement au

groupe du placebo. Dans l'essai REGAIN, le changement entre les moyennes des moindres carrés par rapport aux valeurs de départ est supérieur de 5,06 points (IC à 95 % de 2,12 à 7,99) dans le groupe du galcanézumab à 120 mg comparativement au groupe du placebo; toutefois, la différence n'a pas pu être soumise à des tests de signification statistique dans le cadre de la procédure prédéfinie d'analyse multiple. Dans l'essai CONQUER, le changement moyen par rapport aux valeurs de départ du score au questionnaire MSQ, domaine RF-R, au 3^e mois est supérieur de 12,53 points (IC à 95 % de 9,19 à 15,87; $P < 0,0001$) dans le groupe du galcanézumab comparativement au groupe du placebo.

Jours de migraine avec symptômes

Le changement global moyen par rapport aux valeurs de départ du nombre mensuel de jours de migraine accompagnée de symptômes (nausée ou vomissement, photophobie ou phonophobie, et aura ou autres signes avant-coureurs) au cours de la phase de traitement en double insu est un critère exploratoire dans tous les essais pivots. Ces critères d'évaluation ne font pas l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples dans le cadre de la procédure prédéfinie. Les différences entre les moyennes des moindres carrés quant au changement dans les groupes du galcanézumab à 120 mg comparativement aux groupes du placebo indiquent une réduction numériquement supérieure, chez les patients recevant le galcanézumab, du nombre mensuel de jours de migraine accompagnée de tout type de symptôme, dans tous les essais.

Évaluation de l'incapacité découlant de la migraine

Le changement du score total au questionnaire MIDAS est un critère d'évaluation secondaire dans tous les essais pivots. Il ne fait pas l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples dans le cadre de la procédure prédéfinie. Dans l'essai EVOLVE-1, le changement moyen entre les valeurs de départ et la fin de la phase de traitement en double insu (6^e mois) est une réduction numériquement supérieure de -6,29 points (IC à 95 % de -9,45 à -3,13) dans le groupe du galcanézumab à 120 mg comparativement au groupe du placebo. Dans l'essai EVOLVE-2, le changement moyen entre les valeurs de départ et la fin de la phase de traitement en double insu (6^e mois) est une réduction numériquement supérieure de -9,15 points (IC à 95 % de -12,61 à -5,69) dans le groupe du galcanézumab à 120 mg comparativement au groupe du placebo. Dans l'essai REGAIN, le changement moyen entre les valeurs de départ et la dernière observation reportée prospectivement (DORP) est une réduction numériquement supérieure de -8,74 points (IC à 95 % de -16,39 à -1,08) dans le groupe du galcanézumab à 120 mg comparativement au groupe du placebo. Dans l'essai CONQUER, le changement moyen entre les valeurs de départ et la DORP est une réduction numériquement supérieure de -17,8 points (IC à 95 % de -25,6 à -10,0) dans le groupe du galcanézumab à 120 mg comparativement au groupe du placebo.

Nombre mensuel de jours de migraine

Le changement global par rapport aux valeurs de départ du nombre mensuel de jours de migraine durant la phase de traitement en double insu est le critère d'évaluation principal de chacun des essais pivots. Dans tous les essais, les groupes du galcanézumab à 120 mg indiquent une réduction statistiquement supérieure par rapport aux valeurs de départ quant à la différence globale entre les moyennes des moindres carrés du nombre mensuel de jours de migraine, au cours de la phase de traitement en double insu, comparativement aux groupes du placebo.

Dans l'essai EVOLVE-1, au cours de la phase de traitement en double insu, le changement global moyen par rapport aux valeurs de départ du nombre mensuel de jours de migraine est une réduction supérieure de -1,92 jour (IC à 95 % de -2,48 à -1,37; $P < 0,001$) dans le groupe du galcanézumab à 120 mg comparativement au groupe du placebo. Dans l'essai EVOLVE-2, le changement global moyen est une réduction supérieure de -2,02 jours (IC à 95 % de -2,55 à -1,48; $P < 0,001$) dans le groupe du galcanézumab à 120 mg comparativement au groupe du placebo. Dans l'essai REGAIN, le changement global moyen est une réduction supérieure de -2,09 jours (IC à 95 % de -2,92 à -1,26; $P < 0,001$) dans le groupe du galcanézumab à 120 mg comparativement au groupe du placebo. Dans l'essai CONQUER, le changement global moyen est une réduction supérieure de -3,12 jours (IC à 95 % de -3,92 à -2,32; $P < 0,0001$) dans le groupe du galcanézumab comparativement au groupe du placebo.

Nombre mensuel de jours de céphalée

Le changement global par rapport aux valeurs de départ du nombre mensuel de jours de céphalée est un critère d'évaluation secondaire des quatre essais pivots. Ce critère n'étant pas inclus dans la procédure prédéfinie d'analyse multiple, il ne fait pas l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples. Dans l'essai EVOLVE-1, la différence de changement moyen dans le groupe du galcanézumab à 120 mg, par rapport au groupe du placebo, est une réduction numériquement supérieure de -1,66 jour (IC à 95 % de -2,25 à -1,07). Dans l'essai EVOLVE-2, la différence entre les moyennes des moindres carrés pour le changement dans le groupe du galcanézumab à 120 mg par rapport au groupe du placebo est une réduction numériquement supérieure de -2,00 jours (IC à 95 % de -2,58 à -1,42). Dans l'essai REGAIN, la différence entre les moyennes des moindres carrés pour le changement dans le groupe du galcanézumab à 120 mg par rapport au groupe du placebo est une réduction supérieure de -1,84 jour (IC à 95 % de -2,65 à -1,02). Dans l'essai CONQUER, la différence de changement moyen dans le groupe du galcanézumab à 120 mg par rapport au groupe du placebo est une réduction numériquement supérieure de -3,13 jours (IC à 95 % de -3,96 à -2,29).

Prise de médicaments contre la douleur aiguë

Dans les essais EVOLVE-1, EVOLVE-2 et REGAIN, le changement global par rapport aux valeurs de départ du nombre mensuel de jours de migraine avec usage de médicaments contre la douleur aiguë au cours de la phase de traitement en double insu est un critère d'évaluation secondaire important inclus dans la procédure d'analyse multiple. Dans l'essai EVOLVE-1, la différence moyenne quant au changement dans le groupe du galcanézumab à 120 mg par rapport au groupe du placebo est une réduction supérieure de -1,81 jour (IC à 95 % de -2,28 à -1,33; $P < 0,001$). Dans l'essai EVOLVE-2, la différence moyenne quant au changement est une réduction supérieure de -1,82 jour (IC à 95 % de -2,29 à -1,36; $P < 0,001$). Dans l'essai REGAIN, on constate une réduction numériquement supérieure de -2,51 jours (IC à 95 % de -3,27 à -1,76), toujours à l'avantage du groupe du galcanézumab. L'écart entre les groupes du galcanézumab à 120 mg et du placebo n'a pas pu faire l'objet de test de signification statistique conformément à la procédure prédéfinie d'analyse multiple de l'essai REGAIN. Dans l'essai CONQUER, le changement global par rapport aux valeurs de départ du nombre de jours de migraine avec usage de médicaments contre la douleur aiguë au cours de la phase de traitement en double insu est un critère d'évaluation secondaire. Il n'est pas inclus dans la procédure d'analyse multiple de l'essai et ne fait donc pas l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples. La différence moyenne quant au changement dans le groupe du galcanézumab à 120 mg par rapport au groupe du placebo est une réduction numériquement supérieure de -3,40 jours (IC à 95 % de -4,14 à -2,65).

Délai avant la première perte de réponse après le traitement

Le délai avant la première perte de réponse de 50 %, chez les patients ayant une réponse de 50 % (s'entend d'une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de migraine par rapport aux valeurs de départ) au cours du dernier mois de la phase de traitement en double insu et ayant entrepris la phase suivant le traitement, est évalué dans les essais EVOLVE-1, EVOLVE-2 et REGAIN. Dans les essais EVOLVE-1 et EVOLVE-2, chez la moitié environ des patients de tous les groupes de traitement, la première perte de réponse de 50 % survient au 4^e mois après la fin de la phase de traitement en double insu. Dans l'essai REGAIN, le pourcentage des patients chez lesquels la première perte de réponse de 50 % est atteinte au 1^{er} mois de la phase suivant le traitement est de 24,3 %. Au 4^e mois de la phase suivant le traitement, la première perte de réponse de 50 % survient chez 48,2 % des patients.

Délai avant l'amorce d'un traitement prophylactique dans la phase suivant le traitement

Le délai avant l'amorce d'un traitement par un médicament prophylactique au cours de la phase suivant le traitement est évalué dans les essais EVOLVE-1, EVOLVE-2 et REGAIN. Dans l'essai EVOLVE-1, 12 (< 2 %) des patients ont amorcé un traitement prophylactique, sans différence significative entre les patients recevant le placebo et ceux recevant le galcanézumab pour ce qui est du délai avant l'amorce d'un traitement par un médicament prophylactique. Dans l'essai EVOLVE-2, 3,2 % des patients du groupe du placebo ont amorcé un traitement par un médicament prophylactique, comparativement à 1,4 % des patients du groupe du galcanézumab à 120 mg. Il n'y a pas de différence significative entre les patients recevant le placebo et ceux recevant le galcanézumab pour ce qui est du délai avant l'amorce. Dans l'essai REGAIN, 5,7 % des patients ayant entrepris la phase de suivi après le traitement ont commencé à prendre un traitement par un médicament prophylactique au cours de cette phase.

Utilisation des ressources en soins de santé

L'utilisation des ressources en soins de santé (URSS) est un critère d'évaluation secondaire des essais REGAIN et CONQUER ne faisant pas l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples. Le nombre d'événements d'URSS est rapporté au cours de la période de départ (période de 6 mois avant la répartition aléatoire) et des 3 mois de phase de traitement en double insu. En raison du faible nombre d'événements d'URSS observé et des différentes périodes d'évaluation au départ et par la suite, la fréquence des événements d'URSS est normalisée par 100 patients-années.

Questionnaire sur la baisse de productivité au travail et la limitation des activités

Le questionnaire WPAI (pour *Work Productivity and Activity Impairment*) sur la baisse de productivité au travail et la limitation des activités sert à l'évaluation dans l'essai CONQUER. Pour la limitation des activités, le changement de la moyenne des moindres carrés (erreur type [ET]) est de -20,71 % (1,95 %) et de -8,64 % (1,92 %) dans les groupes du galcanézumab et du placebo. Pour le présentéisme, le changement est de -12,50 % (2,37 %) et de -2,56 % (2,32 %), et pour l'incapacité globale au travail, de -14,31 % (2,51 %) et de -3,46 % (2,41 %), dans les groupes du galcanézumab et du placebo. Enfin, pour l'absentéisme, le changement de la moyenne des moindres carrés (ET) est de -4,22 % (1,29 %) et de -2,90 % (1,24 %) dans les groupes du galcanézumab et du placebo.

Évènements indésirables

Au cours de la phase de traitement en double insu, la majorité des patients des essais EVOLVE-1 et EVOLVE-2 ont connu au moins un évènement indésirable (EI) apparu en cours de traitement, une plus faible proportion des patients connaissant au moins un EI dans le groupe du placebo par rapport au groupe du galcanézumab à 120 mg (60 % et 66 % dans l'essai EVOLVE-1; 62 % et 65 % dans l'essai EVOLVE-2). Dans l'essai EVOLVE-1, les EI les plus fréquents sont la douleur au point d'injection et la rhinopharyngite. Dans l'essai EVOLVE-2, les EI les plus fréquents sont la douleur au point d'injection et l'infection des voies respiratoires supérieures.

Pour ce qui est de l'essai REGAIN, au cours de la phase de traitement en double insu, 50 % des patients dans le groupe du placebo et 58 % des patients du groupe du galcanézumab à 120 mg ont connu au moins un EI apparu en cours de traitement. Les EI les plus fréquents sont la douleur au point d'injection et la rhinopharyngite.

En ce qui concerne l'essai CONQUER, au cours de la phase de traitement en double insu, 53 % des patients du groupe du placebo et 51 % des patients du groupe du galcanézumab à 120 mg ont connu au moins un EI apparu en cours de traitement. Les EI les plus fréquents sont la rhinopharyngite et la grippe.

Évènements indésirables graves

Dans l'ensemble des essais, un petit nombre de patients ont connu un évènement indésirable grave (EIG); moins de 3 % des patients ont connu au moins un EIG.

Arrêt du traitement en raison d'évènements indésirables

De même que pour les EIG, une faible proportion des patients (moins de 4 %) ont cessé le traitement en double insu en raison d'un EI.

Mortalité

Aucun décès n'est survenu au cours des essais.

Effets néfastes notables

Réactions d'anaphylaxie et d'hypersensibilité : De tous les essais, aucun patient n'a eu de réaction anaphylactique. Dans les essais EVOLVE, de 2 % à 4 % des patients des groupes du placebo, et de 4 % à 6 % des patients des groupes du galcanézumab à 120 mg ont eu une réaction d'hypersensibilité. Dans chaque essai EVOLVE, on a rapporté un angioedème chez un patient du groupe du placebo. Dans l'essai REGAIN, 2 % des patients des groupes du placebo et 4 % des patients des groupes du galcanézumab à 120 mg ont eu une réaction d'hypersensibilité au cours de la phase de traitement en double insu. Chez 3 patients du groupe du placebo et chez 2 patients du groupe du galcanézumab à 120 mg, on a rapporté un angioedème au cours de la phase de traitement en double insu. Dans l'essai CONQUER, 3 % des patients du groupe du placebo et 3 % des patients du groupe du galcanézumab à 120 mg ont eu une réaction d'hypersensibilité au cours de la phase de traitement en double insu. Enfin, chez 1 patient du groupe du placebo et chez aucun patient dans le groupe du galcanézumab à 120 mg on a rapporté un angioedème au cours de la phase de traitement en double insu.

Réactions au point d'injection : Des réactions au point d'injection au cours de la phase de traitement en double insu ont été signalées en plus grande proportion chez les patients de l'essai EVOLVE-1 que chez ceux des autres essais. Dans l'essai EVOLVE-1, des réactions au point d'injection ont été signalées chez 20 % des patients dans le groupe du placebo et chez 28 % des patients dans le groupe du galcanézumab à 120 mg. Dans les autres essais, des réactions au point d'injection ont été signalées chez 9 % à 10 % des patients recevant le placebo, et chez 7 % à 18 % des patients recevant le galcanézumab à 120 mg.

Formation d'anticorps : Au cours de la phase en double insu des essais EVOLVE-1, EVOLVE-2 et REGAIN, jusqu'à 9,4 % des patients recevant le galcanézumab à 120 mg et jusqu'à 1,7 % des patients recevant le placebo ont eu des résultats positifs pour la formation d'anticorps contre le médicament, apparue en cours de traitement. Comme cette formation n'est pas évaluée de façon proactive dans l'essai CONQUER, les résultats ne sont pas rapportés.

Troubles vasculaires : Dans les essais EVOLVE, environ 2 % et 3 % des patients des groupes du placebo et du galcanézumab à 120 mg, respectivement, ont eu un trouble vasculaire. Dans l'essai REGAIN, 1,79 % et 1,10 % des patients des groupes du placebo et du galcanézumab à 120 mg, respectivement, ont eu un trouble vasculaire au cours de la phase de traitement en double insu. Les troubles vasculaires les plus fréquents dans les essais EVOLVE-1, EVOLVE-2 et REGAIN sont l'hypertension artérielle et les bouffées de chaleur. Dans l'essai CONQUER, 2,61 % et 0,43 % des patients des groupes du placebo et du galcanézumab à 120 mg, respectivement, ont eu un trouble vasculaire au cours de la phase de traitement en double insu. L'hypertension artérielle est le seul trouble vasculaire touchant au moins un patient (1,30 % dans le groupe du placebo, 0,43 % dans le groupe du galcanézumab).

Données probantes économiques

Tableau 4 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité
Populations cibles	Adultes ayant au moins quatre jours de migraine par mois et ayant connu un échec d'au moins deux traitements prophylactiques antérieurs en raison de leur efficacité ou de leur tolérabilité insuffisantes, chez deux populations : <ul style="list-style-type: none"> • migraine épisodique : de 4 à 14 jours de migraine par mois, < 15 jours de céphalée par mois; • migraine chronique : > 15 jours de céphalée par mois, dont au moins 8 jours de migraine.
Traitement	Galcanézumab, dose initiale de 240 mg (administrée en deux injections consécutives de 120 mg), suivie de doses mensuelles en une seule injection de 120 mg.
Prix indiqué	Galcanézumab, 120 mg/ml : 623,00 \$, en seringue préremplie ou en stylo prérempli, dose unique
Cout du traitement	8 099 \$ la première année, 7 476 \$ les années suivantes
Comparateur	Le TSO, soit les médicaments contre la douleur aiguë autorisés dans l'essai CONQUER, comprend les triptans, les AINS et l'acétaminophène en combinaison ou seuls, certaines restrictions s'appliquant aux opioïdes et aux barbituriques.

Aspect	Description
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critère d'évaluation	AVAQ
Horizon temporel	20 ans
Principale source de données	Essai CONQUER
Résultats présentés	<ul style="list-style-type: none"> Migraine épisodique, ≥ 2 traitements prophylactiques antérieurs : RCED = 39 010 \$ l'AVAQ (cout différentiel de 27 524 \$, gain d'AVAQ de 0,706) Migraine chronique, ≥ 2 traitements prophylactiques antérieurs : RCED = 16 594 \$ l'AVAQ (cout différentiel de 26 101 \$, gain d'AVAQ de 1,573)
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> La population complète visée par l'indication autorisée par Santé Canada n'a pas fait l'objet d'une modélisation; les patients n'ayant pas reçu au moins deux traitements prophylactiques antérieurs ne sont pas inclus dans l'analyse. L'analyse de référence économique du promoteur ne comprend pas de comparateurs actifs, comme les traitements prophylactiques oraux déjà remboursés au Canada, l'onabotulinumtoxineA en injection ou les autres inhibiteurs du CGRP autorisés (l'érenumab et le frémanézumab). La réduction du nombre de jours de migraine est stratifiée par réponse au traitement plutôt que par groupe de traitement. La structure du modèle ne reflète pas bien la prise en charge de la migraine dans la pratique clinique. Les patients ayant arrêté un traitement par le galcanézumab ne recevaient pas d'autres traitements prophylactiques dans le reste de l'horizon temporel. L'incertitude quant à l'effet thérapeutique à long terme du galcanézumab n'a pas été réellement étudiée, car il était supposé que la réponse au galcanézumab se maintenait pour la durée du traitement, jusqu'à son arrêt en raison d'effets indésirables; cette supposition était fondée sur des données limitées tirées des essais et d'une étude de prolongation. L'utilisation des ressources en soins de santé, calculée en fonction d'une étude de l'utilisation des États-Unis, pourrait ne pas refléter la prise en charge de la migraine au Canada. Des valeurs d'utilité propres à un traitement ont été choisies plutôt que celles associées aux états de santé du modèle, ce qui ne respecte pas les lignes directrices de l'ACMTS. La gravité de la migraine et d'autres facteurs pouvant influencer sur la qualité de vie n'ont pas bien été modélisés.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<p>Dans ses réanalyses, l'ACMTS a réduit l'horizon temporel à cinq ans, a appliqué des valeurs d'utilité liées aux états de santé et indépendantes de l'attribution des traitements, a supprimé les couts d'hospitalisations et n'a pas stratifié en fonction de la réponse les réductions des jours de migraine. Selon les nouvelles analyses de l'ACMTS, le RCED du galcanézumab va comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> Migraine épisodique, ≥ 2 traitements prophylactiques antérieurs : RCED = 273 560 \$ l'AVAQ (cout différentiel de 14 563 \$; gain d'AVAQ de 0,053) comparativement au TSO. Une réduction de prix de 78 % serait nécessaire pour faire passer le RCED sous la barre des 50 000 \$. Migraine chronique, ≥ 2 traitements prophylactiques antérieurs : RCED = 109 325 \$ l'AVAQ (cout différentiel de 18 247 \$; gain d'AVAQ de 0,167) comparativement au TSO. Une réduction de prix de 49 % serait nécessaire pour faire passer le RCED sous la barre des 50 000 \$.

AINS = antiinflammatoire non stéroïdien; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; TSO = traitement symptomatique optimal

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur :

- le promoteur pourrait avoir sous-estimé la proportion des patients atteints de migraine qui recevront un traitement;
- le promoteur a surestimé la dérivation de la population admissible en raison de son inclusion des enfants et du double comptage de la population admissible à des services de santé non assurés;
- dans son scénario de référence, le promoteur ne tient pas compte du remboursement d'autres inhibiteurs du CGRP.

Dans sa réanalyse, l'ACMTS a modifié la proportion de patients recevant un traitement prophylactique et a modifié la population admissible. Par suite de ces modifications, les réanalyses de l'ACMTS révèlent que le remboursement du galcanézumab dans la prise en charge de la migraine épisodique et de la migraine chronique chez les patients ayant déjà connu un échec d'au moins deux traitements prophylactiques serait associé à une augmentation de l'impact budgétaire de 20 379 387 \$ la première année, de 26 224 548 \$ la deuxième année et de 33 473 217 \$ la troisième année, pour un cout différentiel total sur trois ans de 80 077 151 \$. En supposant que l'érénumab et le frémanézumab sont déjà remboursés, le cout différentiel total sur trois ans de rembourser aussi le galcanézumab serait de 2 430 164 \$.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

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, Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné

Date de la réunion : Le 27 octobre 2021

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.