Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

AIMOVIG[MC] — Migraine
Avis transmis à la ministre en novembre 2019

Marque de commerce : Aimovig
Dénomination commune : Érénumab
Fabricant : Novartis
Forme : Solution pour injection sous-cutanée (stylo)
Teneurs : 70 mg/ml (1 ml) et 140 mg/ml (1 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Aimovig[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique de la migraine.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'érénumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G2 (IgG2) qui se lie spécifiquement au récepteur du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP). Le CGRP est un neuropeptide vasodilatateur qui module les signaux nociceptifs associés à la migraine. Il s'administre une fois par mois par voie sous-cutanée et est indiqué « pour la prévention de la migraine chez l'adulte qui souffre de migraines au moins 4 jours par mois ». Il s'agit de la première évaluation d'Aimovig[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le diagnostic de la migraine repose sur les critères établis par l'International Headache Society (IHS 2018). Elle se définit comme une céphalée qui persiste pendant 4 à 72 heures, qui est accompagnée notamment de nausées, vomissements, photophobie ou phonophobie et d'au moins 2 symptômes parmi les suivants : atteinte unilatérale, qualité pulsatile, douleur d'intensité modérée à sévère, aggravation lors d'activité physique. Un diagnostic de migraine est posé après cinq épisodes. La migraine chronique se définit par la présence de céphalées au moins 15 jours par mois pendant plus de 3 mois, dont au moins 8 jours de migraine. La migraine épisodique est considérée en présence de moins de 15 jours par mois de céphalées.

Selon les données canadiennes les plus récentes, 8,4 % de la population serait atteinte de migraine tandis qu'au Québec, cette proportion serait plutôt de 6,8 % (Ramage-Morin 2014). La prévalence de la migraine chronique au Canada n'est pas rapportée, mais la prévalence mondiale varierait de 1,4 à 2,2 %

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

(Natoli 2010). De plus, chaque année, 2,5 % des patients migraineux développeraient la migraine chronique et les femmes et les adultes d'âge moyen en sont les plus souvent touchés (Buse 2012).

De nombreux médicaments inscrits sur les listes peuvent être utilisés afin de prévenir la migraine, notamment certains anticonvulsivants, antidépresseurs et antihypertenseurs. Toutefois, à l'exception du topiramate (Topamax[MC] et versions génériques), du propranolol (Inderal[MC] et versions génériques) et du timolol (versions génériques), ces médicaments n'ont pas l'indication de Santé Canada pour traiter cette condition. Les traitements usuels sont, entre autres, l'amitriptyline (Elavil[MC] et versions génériques), le topiramate, le propranolol et le divalproex de sodium (Epival[MC] et versions génériques). Selon les lignes directrices canadiennes, le topiramate, le propranolol, le métoprolol et l'amitriptyline auraient le niveau de preuve le plus élevé pour le traitement prophylactique de la migraine épisodique (Pringsheim 2012). Le topiramate est le traitement pharmacologique ayant la meilleure évidence clinique en migraine chronique et les autres traitements ont des données limitées, leur utilisation est basée sur leur efficacité prophylactique de la migraine épisodique (Pringsheim 2012). Toutefois, l'efficacité de ces médicaments demeure modeste, leur usage est souvent accompagné d'effets indésirables et la majorité des patients continuent à avoir des crises de migraine malgré un usage adéquat. Par conséquent, le taux d'adhésion aux médicaments prophylactiques est relativement faible. Une étude menée sur des patients atteints de migraine chronique indique que moins d'un patient sur trois continue à prendre son médicament six mois après avoir commencé un traitement prophylactique (Hepp 2015). Les crises aiguës de migraine sont surtout traitées avec des analgésiques tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens et des médicaments spécifiques à la migraine tels les triptans. De façon paradoxale, une surconsommation de ces traitements est une cause fréquente de migraine chronique. Finalement, une recommandation favorable à l'ajout de l'onabotulinumtoxinA (Botox[MC]) sur les listes a été transmise à la ministre en mai 2019 pour le traitement prophylactique des céphalées chez des patients atteints de migraine chronique qui sont réfractaires aux autres traitements prophylactiques.

Besoin de santé

La migraine est un désordre neurologique incapacitant et serait l'une des principales causes mondiales d'invalidité. Les patients atteints de migraine vivent dans la douleur et l'angoisse, ce qui limite leur capacité à effectuer des activités ou à travailler et mène ainsi à l'isolement social ainsi qu'à une mauvaise qualité de vie. L'utilisation des traitements préventifs actuels est basée principalement sur d'anciennes études de faible envergure qui incluaient, surtout, des patients atteints de migraine épisodique. Ces études semblent indiquer une efficacité modeste. La présence d'effets indésirables et le manque d'efficacité limitent l'adhésion thérapeutique. Des médicaments efficaces, bien tolérés et dont l'usage est appuyé par des études cliniques de bonne qualité méthodologique, sont nécessaires afin de combler ce besoin de santé considéré comme important.

Analyse des données

Parmi les données analysées, les études 295 (Tepper 2017) et STRIVE (Goadsby 2017), avec leurs analyses respectives de sous-groupes (Ashina 2018 et Goadsby 2019), ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Il en va de même pour les études ARISE (Dodick 2018) et LIBERTY (Reuter 2018). Par ailleurs, les données à long terme d'une étude à devis ouvert ont également été considérées (Ashina 2019).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Utilisation de l'érénumab en cas de migraine chronique (Étude 295)

L'étude 295 est un essai de phase II, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 12 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'érénumab à celles d'un placebo sur 667 sujets atteints de migraine chronique, selon les critères diagnostics établis par l'IHS. Les patients ayant eu recours à un traitement prophylactique dans les deux mois précédant l'étude ont été exclus. L'utilisation de médicaments pour soulager la douleur aigüe, tels les triptans, était permise pendant l'étude. Les sujets ont été répartis pour recevoir, selon un ratio 3:2:2, un placebo, l'érénumab 70 ou 140 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les quatre semaines. La dose de 140 mg a été administrée à l'aide de 2 seringues de 70 mg dans l'étude. Il importe de mentionner que la dose de 140 mg est toutefois commercialisée. Une étude non publiée de biodisponibilité comparative (étude 20160349) a démontré la bioéquivalence d'une dose de 140 mg d'érénumab, qu'elle soit administrée par voie sous-cutanée à l'aide de 2 injections d'érénumab à 70 mg (2 X 70 mg/mL) ou d'une injection de 140 mg (1 x 140 mg/ml) (Novartis 2019).

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du nombre mensuel de jours de migraine à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales. Les principaux résultats, selon une analyse sur la population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant. Il y a eu ajustement pour la multiplicité des analyses pour les paramètres d'évaluation secondaires.

Principaux résultats à 12 semaines de l'étude 295 (Tepper 2017)

Paramètre d'évaluation	**Placebo n = 281**	**Érénumab 70 mg n = 188**	**Érénumab 140 mg n = 178**
Nombre de jours de migraine[a]	-4,2	-6,6	-6,6
Différence c. placebo		-2,5 (p < 0,0001)	-2,5 (p < 0,0001)
Taux de réponse[b]	23 %	40 %	41 %
RC		2,2 (p = 0,0001)	2,3 (p < 0,0001)
Nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux[a]	-1,6	-3,5	-4,1
Différence c. placebo		-1,9 (p < 0,0001)	-2,6 (p < 0,0001)
Nombre d'heures de migraine[a]	-55,2	-64,8	-74,5
Différence c. placebo		-9,5 (p = 0,2833)	-19,3 (p = 0,0296)

c. : Contre ; RC : Rapport de cotes.

a Variations moyennes durant la période de 28 jours prenant fin à la 12e semaine de l'étude, comparativement aux valeurs obtenues durant la période d'observation de 28 jours qui a précédé l'étude. Résultat exprimé en moyenne de moindre carré.

b Pourcentage de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraines dans la période de 28 jours prenant fin à la 12e semaine, par rapport à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours qui a précédé l'étude.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Les résultats de l'étude 295 sont soutenus par un devis méthodologique de bonne qualité, bien qu'il s'agisse d'une étude de phase II.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées et ceux-ci sont globalement bien répartis entre les groupes. Les sujets sont âgés de 42 ans en moyenne, 83 % sont de sexe féminin et ont en moyenne 18 jours de migraines par période de 28 jours. Il y a 41,4 % des personnes admises qui surconsomment des antimigraineux et, selon les experts, il est difficile de sevrer les patients de ces médicaments avant le passage à un traitement prophylactique. Leur inclusion dans l'étude reflète le contexte clinique actuel.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- On rapporte qu'environ 26 % de la population à l'étude n'a pas fait l'essai d'un traitement prophylactique, ce qui diffère de la pratique clinique réelle. La majorité (67,9 %) des patients ont eu au moins un échec thérapeutique et 49 % des patients ont rapporté avoir eu au moins deux échecs antérieurs. Près de la moitié des patients avait essayé le topiramate au préalable et le quart, l'onabotulinumtoxinA.
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui est traitée au Québec.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat puisqu'il s'agit d'une étude de phase II. Toutefois, une comparaison directe avec un traitement actif aurait permis de positionner l'érénumab dans l'arsenal thérapeutique de la migraine chronique.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent et son utilisation dans les études cliniques est préconisée par l'IHS (Tassorelli 2018).

Les résultats obtenus à 12 semaines montrent que l'érénumab réduit davantage le nombre mensuel de jours de migraine qu'un placebo. La différence de 2,5 jours en faveur des deux doses d'érénumab est considérée comme cliniquement significative, selon les experts consultés. De plus, un effet placebo considéré comme non négligeable est présent dans cette étude. De surcroît, les études effectuées avec le topiramate et l'onabotulinumtoxinA contre placebo rapportent des résultats similaires et une différence d'un jour de céphalée par période de 28 jours entre deux groupes est considérée comme le seuil de pertinence clinique en migraine chronique (Dodick 2015).

En ce qui concerne le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction de 50 % du nombre mensuel de jours de migraine, on observe, entre les traitements, une différence absolue de 17 et 18 % en faveur de l'érénumab 70 mg et 140 mg, de façon respective. Selon les experts consultés, il s'agit d'un paramètre d'évaluation pertinent et la proportion de patients atteignant ce niveau d'amélioration avec l'érénumab est considérée comme cliniquement significative. De plus, l'érénumab aux doses de 70 et 140 mg a permis de diminuer le nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux de façon significative comparativement au placebo. Des analyses préspécifiées montrent que l'érénumab est efficace notamment pour réduire le nombre mensuel de jours de migraine dans le sous-groupe de patients ayant au moins deux échecs thérapeutiques antérieurs (Ashina 2018). Toutefois, l'étude n'a pas évalué formellement l'effet du traitement sur la qualité de vie, ce qui constitue une limite importante. Finalement, aucune comparaison n'a été effectuée entre les doses d'érénumab.

<u>Utilisation de l'érénumab en cas de migraine épisodique</u>

Études STRIVE et ARISE

Les études STRIVE et ARISE sont des essais multicentriques de méthodologie similaire. Il s'agit d'essais de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés avec un placebo. Ils ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'érénumab à celles d'un placebo pour le traitement prophylactique de la migraine épisodique. Les études STRIVE et ARISE regroupent respectivement 955 et 577 patients ayant entre 4 et 15 jours de migraine par mois. Dans l'étude STRIVE, ceux-ci reçoivent l'érénumab 70 mg, 140 mg (2 injections de 70 mg) ou un placebo, administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines sur une durée de 24 semaines. En revanche, l'étude ARISE est d'une durée de 12 semaines et les patients de cet essai ont été répartis pour recevoir soit l'érénumab 70 mg ou un placebo administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du nombre mensuel de jours de migraines à la fin de l'étude par rapport aux valeurs initiales. Les principaux résultats, selon une analyse sur une population en intention de traitement modifiée, sont présentés dans le tableau suivant. Il y a eu ajustement pour la multiplicité des analyses pour les paramètres d'évaluation secondaire.

Principaux résultats des études STRIVE (Goadsby 2017) et ARISE (Dodick 2018)

Paramètre d'évaluation	STRIVE			ARISE	
	Placebo n = 316	Érénumab 70 mg n = 312	Érénumab 140 mg n = 318	Placebo n = 288	Érénumab 70 mg n = 282
Nombre de jours de migraine[a] Différence c. placebo	-1,8	-3,2 -1,4 (p < 0,001)	-3,7 -1,9 (p < 0,001)	-1,8	-2,9 -1 (p < 0,001)
Taux de réponse[b] RC	26,6 %	43,3 % 2,13 (p < 0,001)	50 % 2,81 (p < 0,001)	29,5 %	39,7 % 1,59 (p = 0,010)
Nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux[a] Différence c. placebo	-0,2	-1,1 -0,9 (p < 0,001)	-1,6 -1,4 (p < 0,001)	-0,6	-1,2 -0,6 (p = 0,002)
Score MPFID-EA[c] Différence c. placebo	-3,3	-5,5 -2,2 (p < 0,001)	-5,9 -2,6 (p < 0,001)	35,8 %	40,4 % 1,22[d] (p = 0,26)
Score MPFID-PI[e] Différence c. placebo	-2,4	-4,2 -1,9 (p < 0,001)	-4,8 -2,4 (p < 0,001)	27,1 %	33,0 % 1,33[d] (p = 0,13)

c : Contre ; EA : *Everyday-activities domain*; MPFID : *Migraine Physical Function Impact Diary*; PI : *Physical-impairment domain*; RC : Rapport de cotes.

a Variation mensuelle moyenne durant la période de 3 mois prenant fin à la 24e semaine de l'étude pour l'étude STRIVE, comparativement aux valeurs obtenues durant la période d'observation de 1 mois. Variations moyennes durant la période de 28 jours prenant fin à la 12e semaine de l'étude pour l'étude ARISE, comparativement aux valeurs obtenues durant la période d'observation de 28 jours.

b Pourcentage de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraines dans la période de 3 mois prenant fin à la 24e semaine, par rapport à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours qui a précédé l'étude STRIVE. Pourcentage de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraines au cours de la période de 28 jours prenant fin à la 12e semaine, par rapport à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours qui a précédé l'étude ARISE.

c Pour l'étude STRIVE, variation moyenne du score MPFID-EA obtenu dans la période de 3 mois prenant fin à la 24e semaine de l'étude, par rapport à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours qui a précédé l'étude. Pour l'étude ARISE, proportion de patients ayant obtenu une diminution du score MPFID-EA d'au moins 5 points au cours de la période de 28 jours prenant fin à la 12e semaine de l'étude, par rapport à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours qui a précédé l'étude. Le domaine EA de l'échelle validée MPFID consiste en 7 items qui mesurent l'impact des migraines sur les activités quotidiennes. Le score s'échelonne de 0 à 100 et un score plus élevé indique une atteinte plus sévère.

d Rapport de cotes.

e Pour l'étude STRIVE, variation moyenne du score MPFID-PI obtenu dans la période de 3 mois prenant fin à la 24e semaine de l'étude, par rapport à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours qui a précédé l'étude. Pour l'étude ARISE, proportion de patients ayant obtenu une diminution du score MPFID-PI d'au moins 5 points au cours de la période de 28 jours prenant fin à la 12e semaine de l'étude, par rapport à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours qui a précédé l'étude. Le domaine PI de l'échelle validée MPFID consiste en 5 items qui mesurent l'impact des migraines sur l'incapacité physique. Le score s'échelonne de 0 à 100 et un score plus élevé indique une atteinte plus sévère.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Les résultats des études STRIVE et ARISE sont soutenus par un devis méthodologique de bonne qualité. La répartition aléatoire est adéquate, la population étant comparable entre les groupes.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées et similaires à celles des patients de l'étude 295, mis à part un nombre plus faible de jours de migraine par période de 28 jours (8 jours comparativement à 18). Les patients qui surconsomment des antimigraineux sont exclus de ces études, ce qui diffère de l'étude 295 et n'est pas représentatif du contexte clinique actuel.
- Plus de la moitié de la population étudiée n'a pas fait l'essai d'un traitement prophylactique, ce qui diffère de la pratique clinique réelle. L'utilisation d'un traitement prophylactique était toutefois permise durant ces études. Peu de patients ont été traités en concomitance avec un autre médicament préventif, ce qui limite l'interprétation des données obtenues dans ce sous-groupe de patients.
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui est traitée au Québec.
- Le choix du placebo comme comparateur est inadéquat puisque plusieurs traitements sont disponibles pour prévenir la migraine épisodique.
- Aucune comparaison n'a été effectuée entre les doses d'érénumab.

Les résultats obtenus à 24 semaines avec les doses de 70 et 140 mg dans l'étude STRIVE et à 12 semaines avec la dose de 70 mg dans l'étude ARISE montrent que l'érénumab réduit davantage le nombre mensuel de jours de migraine qu'un placebo. L'ampleur des différences de réponses entre l'érénumab et le placebo est considérée comme cliniquement significative, bien que modeste. En ce qui concerne le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction de 50 % du nombre mensuel de jours de migraine dans l'étude STRIVE, on observe, entre les traitements, une différence absolue de 17 et 23 % en faveur de l'érénumab 70 et 140 mg, de façon respective, comparativement au placebo. Selon les experts consultés, il s'agit d'un paramètre d'évaluation pertinent et la proportion de patients atteignant ce niveau d'amélioration avec l'érénumab est considérée comme cliniquement significative. Toutefois, la différence de 10 % obtenue en faveur de l'érénumab 70 mg pour ce paramètre dans l'étude ARISE est considérée comme modeste bien que cliniquement significative, selon les experts consultés. De plus, l'érénumab 70 et 140 mg a permis de diminuer le nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux de façon significative, comparativement au placebo dans les deux études. Des analyses préspécifiées de l'étude STRIVE montrent que l'érénumab est efficace dans le sous-groupe de patients ayant eu au moins deux échecs thérapeutiques antérieurs (Goadsby 2019).

En ce qui concerne la qualité de vie, elle a été évaluée à l'aide d'une échelle validée, soit l'échelle *Migraine Physical Function Impact Diary* (MPFID). Toutefois, cette échelle a été développée dans le cadre du développement de l'érénumab et n'est pas utilisée en pratique. De plus, les différences minimales cliniquement significatives ne sont pas clairement établies (Kawata 2017a et 2017b, Hareendran 2017). Ainsi, il est difficile d'apprécier les résultats obtenus dans les études STRIVE et ARISE pour ce paramètre d'évaluation. Dans l'étude ARISE, une diminution du score d'au moins 5 points à la fin de l'étude par rapport à la valeur initiale a été considérée comme étant le seuil de pertinence clinique. L'étude n'a pu démontrer de différence significative entre la proportion de patients de chaque groupe atteignant ce seuil.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Étude LIBERTY

L'étude LIBERTY est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 12 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'érénumab à celles d'un placebo. Les 246 sujets admis sont atteints de migraine épisodique et ont eu un échec thérapeutique ou une intolérance à 2 à 4 agents prophylactiques. Ces patients reçoivent l'érénumab 140 mg (2 injections de 70 mg) ou un placebo, administrés par voie sous-cutanée toutes les quatre semaines.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre mensuel des jours de migraine à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales. Les principaux résultats selon l'ensemble d'analyse intégrale (*full analysis set*) sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats à 12 semaines de l'étude LIBERTY (Reuter 2018)

Paramètre d'évaluation	Placebo n = 124	Érénumab 140 mg n = 119	RC valeur p
Taux de réponse[a]	14 %	30 %	2,7 p = 0,002

RC : Rapport de cotes.

a Pourcentage de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraines dans la période de 28 jours prenant fin à la 12e semaine, par rapport à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours qui a précédé l'étude.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Les résultats de l'étude LIBERTY sont soutenus par un devis méthodologique de bonne qualité.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées et ceux-ci sont globalement bien répartis entre les groupes. Les sujets sont âgés de 44 ans en moyenne, 81 % sont de sexe féminin et ont en moyenne 9 jours de migraines par période de 28 jours. Il y a 70 % des patients qui ont entre 8 et 14 jours de migraines par mois et 30 % qui ont entre 4 et 7 jours de migraines par mois.
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui est traitée au Québec.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat puisque les patients admis ont tous eu de deux à quatre échecs thérapeutiques antérieurs. Selon les experts consultés, plusieurs patients décident de ne plus recevoir de traitement prophylactique suivant ce nombre d'échecs thérapeutiques, bien que plusieurs alternatives soient disponibles.
- Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses effectuées, ce qui limite l'interprétation des paramètres d'évaluation secondaires.
- La dose de 70 mg d'érénumab n'a pas été évaluée, ce qui limite l'applicabilité des résultats de l'étude à cette teneur.

Les résultats obtenus à 12 semaines montrent qu'une proportion significativement plus élevée de patients traités par l'érénumab 140 mg a obtenu une réduction de 50 % du nombre mensuel de jours de migraine (30 % contre 14 %). De plus, il y a une différence de 1,6 jour en faveur de l'érénumab en ce qui concerne la diminution du nombre mensuel de jours de migraines à 12 semaines, comparativement au placebo. Ce paramètre est toutefois exploratoire, ce qui limite son interprétation. Finalement, la qualité de vie a été évaluée à l'aide de l'échelle MPFID (comme dans les études STRIVE et ARISE). Toutefois, elle est considérée comme un paramètre exploratoire dans l'étude LIBERTY, vu l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses des paramètres d'évaluation secondaires.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Innocuité

En ce qui concerne l'innocuité, 39 % des patients traités par le placebo, 43,7 % par l'érénumab 70 mg et 46,8 % par l'érénumab 140 mg ont rapporté un effet indésirable dans l'étude 295. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés incluent la douleur au site d'injection, l'infection des voies respiratoires hautes, la nausée, la nasopharyngite, la constipation et les spasmes musculaires. Toutefois, chacun de ces effets est rapporté par moins de 5 % des patients traités par l'érénumab. Il y a eu peu d'effets indésirables graves. Seulement deux patients traités par l'érénumab 140 mg ont cessé le traitement à cause d'un effet indésirable, comparativement à 2 patients traités par le placebo et aucun sujet traité par l'érénumab 70 mg. Il y a 11 patients qui ont développé des anticorps anti-érénumab avec l'érénumab 70 mg, comparativement à 3 patients recevant le traitement à la dose de 140 mg, toutefois sans activité neutralisante.

Un pourcentage plus élevé d'effets indésirables a été observé dans les études STRIVE, ARISE et LIBERTY, mais peu d'entre eux sont considérés comme graves et peu ont mené à l'arrêt du traitement. De plus, les profils d'innocuité rapportés dans ces études corroborent celles de l'étude 295.

Aucune différence n'a été observée entre l'érénumab et le placebo quant à la survenue d'effets indésirables cardiovasculaires et hépatiques dans les études 295, STRIVE, ARISE et LIBERTY. Il importe de mentionner que la suppression de l'effet vasodilatateur du CGRP pourrait, en théorie, augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Toutefois, les sujets ayant eu des événements cardiovasculaires récents ont été exclus des études pivots.

Les données d'innocuité issues d'une analyse intérimaire effectuée à trois ans d'une étude à devis ouvert d'une durée de cinq ans corroborent celles observées dans les études pivots (Ashina 2019).

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent également des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Selon les neurologues traitant des patients atteints de migraine, les traitements préventifs actuellement disponibles sont peu efficaces et sont souvent cessés à cause d'effets indésirables. En pratique, une minorité de patients maintient son traitement prophylactique après un an. Selon les cliniciens, les traitements prophylactiques auraient une efficacité similaire en migraine épisodique ou chronique, sauf l'onabotulinumtoxinA, qui est inefficace en migraine épisodique. Le choix du traitement se fait notamment en fonction des caractéristiques, comorbidités et préférences des patients. L'effet observé de ces traitements serait de l'ordre d'une diminution de 30 à 50 % du nombre mensuel de jours de migraine par rapport aux valeurs initiales. Les cliniciens sont d'avis que l'érénumab constitue une alternative aux traitements prophylactiques usuels. De surcroît, ils considèrent que l'absence de donnée comparative entre l'érénumab et les traitements prophylactiques usuels ferait qu'en pratique, son usage serait limité aux patients réfractaires à deux ou trois traitements prophylactiques oraux.

Cette perspective appuie notamment celle de deux consensus d'experts (AHS 2019, Sacco 2019). Les experts américains sont d'avis que l'utilisation des anticorps monoclonaux peut être envisagée, notamment chez des patients avec migraine chronique ou épisodique (8 à 14 jours de céphalées par

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

mois ou 4 à 7 jours de céphalées par mois avec invalidité modérée) ayant eu au moins un échec thérapeutique à 2 traitements de fond ou un échec à l'onabotulinumtoxinA (AHS 2019). Ils considèrent qu'une réduction de 50 % du nombre de jours de céphalées par mois est une réponse favorable au traitement. Toutefois, ils mentionnent que les patients peuvent avoir des réponses variables au traitement et que l'intensité des migraines ainsi que le niveau d'invalidité doivent également être pris en compte. Les experts européens sont d'ailleurs d'avis que le coût des anticorps monoclonaux limiterait leur utilisation à des patients réfractaires aux traitements usuels (Sacco 2019).

Perspective du patient

L'INESSS a reçu les résultats de deux sondages effectués par deux associations de patients, soit Migraine Québec et Migraine Canada.

Le premier sondage a été effectué sur 597 patients canadiens, dont 65 % québécois, afin d'évaluer l'impact de la migraine sur la vie des patients. Les résultats de ce sondage indiquent que les migraines affectent significativement tous les aspects de la vie des patients qui en sont atteints, notamment les relations personnelles et familiales ainsi que leur vie professionnelle. De plus, 68 % des répondants ont cessé un traitement prophylactique en raison d'un effet indésirable et 15 % se sont présentés à l'urgence pour recevoir un traitement contre une crise persistante.

Le deuxième sondage a été réalisé sur 379 patients ayant reçu l'érénumab en traitement prophylactique de la migraine. Plus de la moitié (54 %) des patients proviennent du Québec et 61 % des répondants ont des attaques chroniques. Dans l'ensemble, les 379 patients qui utilisent déjà l'érénumab ont émis des commentaires très favorables à l'égard de ce traitement, rapportant un éventail de bienfaits, dont une diminution significative des jours de céphalées, une amélioration de leur qualité de vie et une diminution d'utilisation d'analgésiques. Les patients souhaitent par-dessus tout atténuer leur douleur, poursuivre leurs activités de la vie personnelle et professionnelle et améliorer leur qualité de vie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'érénumab est démontrée pour le traitement prophylactique de la migraine.

Motifs de la position majoritaire

- Les études cliniques pivots, jugées de bonne qualité méthodologique, ont démontré que l'érénumab est un traitement prophylactique efficace chez les personnes atteintes de migraine chronique et de migraine épisodique.
- Une proportion significative des patients des études cliniques a obtenu une diminution d'au moins 50 % des jours de migraine par mois par rapport aux valeurs initiales, ce qui représente un des principaux objectifs de traitement en pratique réelle.
- L'étude LIBERTY a démontré l'efficacité de l'érénumab chez des patients ayant eu deux à quatre échecs thérapeutiques.
- L'érénumab a un profil d'innocuité acceptable.
- Bien que plusieurs options thérapeutiques soient disponibles pour le traitement prophylactique de la migraine, leur efficacité est modeste, leur profil d'innocuité défavorable et leur taux d'adhésion plutôt faible. L'érénumab pourrait contribuer à combler

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

une partie du besoin de santé considéré comme important.

Motifs de la position minoritaire

- L'érénumab est d'efficacité modeste pour ce qui est de réduire le nombre mensuel de jours de migraines, et ce, comparativement à un placebo.
- Une incertitude demeure quant à l'efficacité de l'érénumab pour améliorer la fonctionnalité et la qualité de vie des patients atteints de migraine.
- Près du quart des patients de l'étude 295 et près de la moitié des patients des études STRIVE et ARISE n'ont pas préalablement essayé un traitement prophylactique oral, ce qui ne reflète pas la pratique réelle.
- Une incertitude demeure quant à la dose optimale de l'érénumab, vu que les doses de 70 et 140 mg n'ont pas été comparées entre elles.
- Il est difficile de positionner l'érénumab dans l'arsenal thérapeutique de la migraine, vu le manque de données comparatives issues d'études de bonne qualité méthodologique.
- Une incertitude demeure quant à l'efficacité et à l'innocuité de l'érénumab à long terme.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti de l'érénumab est de 532 $ par stylo injecteur prérempli, tant pour la teneur de 70 mg/ml que pour celle de 140 mg/ml. Le coût de traitement annuel, à raison d'une administration par mois de 70 ou de 140 mg, est de 6 384 $. Ce coût est supérieur à ceux des traitements usuels préventifs de la migraine, lesquels incluent notamment l'amitriptyline, le topiramate et le propranolol (18 à 355 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'érénumab comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement des adultes ayant au moins huit jours de migraine par mois et ayant eu deux échecs antérieurs, ce qui inclut des patients atteints de migraine chronique et un sous-groupe de patients atteints de migraine épisodique. Toutefois, l'INESSS considère que la valeur thérapeutique de l'érénumab est démontrée pour le traitement des adultes ayant au moins quatre jours de migraine par mois, et ce, indépendamment du nombre d'essais antérieurs de traitements prophylactiques. À cet effet, il ne considère pas que les soins de soutien constituent un comparateur adéquat. En effet, les patients atteints de migraine peuvent recevoir plusieurs agents actifs inscrits sur les listes comme traitement prophylactique. De plus, en raison de l'absence de données comparatives fiables entre l'érénumab et d'autres agents utilisés en prévention de la migraine, l'INESSS n'est pas en mesure de retenir l'étude de coût-utilité présentée par le fabricant.

Pour tenir compte des différences cliniques et économiques entre l'érénumab et ses principaux comparateurs pour le traitement prophylactique de la migraine, l'INESSS a réalisé une analyse coût-conséquences. Il retient pour comparateurs le topiramate et le propranolol, deux options de traitements indiquées pour la prévention de la migraine et fréquemment utilisées. L'INESSS retient également l'amitriptyline puisqu'il est également fréquemment utilisé, malgré l'absence d'une indication officielle de Santé Canada pour le traitement préventif de la migraine. L'analyse porte sur un horizon temporel d'un an et le calcul des coûts suppose une adhésion et une persistance de 100 % pour tous les traitements.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Analyse coût-conséquences comparant l'érénumab au topiramate, au propranolol ainsi qu'à l'amitriptyline pour le traitement prophylactique de la migraine (INESSS)

MÉDICAMENT	Érénumab (70 mg ou 140 mg par mois)	Topiramate (100 mg par jour)	Propranolol (80 mg deux fois par jour)	Amitriptyline (25 mg par jour)
Comorbidité pour laquelle le traitement présenterait un avantage	s. o.	Épilepsie, trouble bipolaire, surpoids	Hypertension, angine	Dépression, insomnie
DONNÉES CLINIQUES				
Nombre de jours de migraine	**Impossibilité de statuer sur l'efficacité différentielle**			
Taux de réponse				
Nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux				
Profil d'innocuité	**Profil présumé favorable avec l'érénumab**			
Qualité de vie	**Impossibilité de statuer sur la qualité de vie différentielle**			
Modalité d'administration	Injection sous-cutanée mensuelle à l'aide d'un auto-injecteur	Prise orale quotidienne	Prise orale quotidienne	Prise orale quotidienne
	Aucun avantage net octroyé à l'une ou l'autre de ces options			
DONNÉES ÉCONOMIQUES				
Utilisation d'autres ressources médicales	**Impossibilité de statuer sur l'utilisation différentielle**			
Coût annuel théorique moyen d'acquisition du médicament	6 384 $	355 $	37 $	29 $
Coût annuel total moyen[a]	6 907 $	495 $	156 $	148 $
	Coûts plus importants avec l'érénumab			
Coûts indirects	**Impossibilité de statuer sur les coûts indirects différentiels**			

s. o. : Sans objet.

a Ce coût inclut celui des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste.

Bien que cette analyse ne tienne pas compte de tous les traitements prophylactiques possibles de la migraine, l'INESSS estime que leur inclusion n'aurait pas influencé ses conclusions. Il émet donc les constats suivants :

- En absence de données à cet effet, l'INESSS ne peut conclure sur l'efficacité et l'innocuité de l'érénumab en comparaison des autres traitements.
- Pour ce qui est de ses modalités d'administration, l'érénumab est injecté mensuellement de façon sous-cutanée à l'aide d'un stylo auto-injecteur par le patient. Certains patients pourraient préférer une injection mensuelle à la prise quotidienne de comprimés, et inversement. Cela étant, aucun avantage net n'est octroyé à l'un ou l'autre de ces traitements.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Le coût annuel de l'érénumab (6 907 $) est nettement supérieur (minimalement 13,9 fois plus élevé) à celui des traitements comparateurs (148 $ à 495 $).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

La migraine entraîne un fardeau pour la personne qui en est atteinte et pour son entourage. La maladie peut contraindre les patients à restreindre leurs activités, à abandonner leur emploi ou à demeurer à la maison. Ces limitations ont des répercussions sur leur qualité de vie et un impact sur leurs proches. L'érénumab pourrait augmenter les capacités et la productivité des patients atteints de migraine.

Les cliniciens, en accord avec les consensus d'experts, considèrent l'érénumab pour les patients atteints de migraine qui n'ont pas répondu à quelques traitements prophylactiques pris par voie orale. À la lumière de ces informations, en raison de son coût de traitement différentiel significatif et du nombre très important de patients atteints de plus de 4 jours de migraines par mois (estimation de 29 069 selon des hypothèses épidémiologiques), l'INESSS juge qu'il serait raisonnable de recommander l'essai de trois traitements prophylactiques oraux, dont l'usage est notamment basé sur un plus grand recul clinique.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'érénumab pour la prophylaxie de la migraine chez les patients ayant plus de huit jours de migraine par mois et ayant eu deux échecs à des traitements préventifs antérieurs. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des statistiques de facturation, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients ayant reçu un diagnostic de migraine et couverts par le RPAM[a]	[redacted]	123 151
Proportion de patients ayant 4 jours ou plus de migraine par mois	s. o.	37 %
Proportion de patients ayant 8 jours ou plus de migraine par mois	[redacted] %	s. o.
Proportion de patients ayant fait l'essai d'au moins un traitement prophylactique	[redacted] %	65 %
Proportion de patients ayant fait l'essai d'au moins 2 traitements prophylactiques	[redacted] %	s. o.
Croissance annuelle des patients admissibles au traitement	[redacted] %	6,5 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	31 372, 33 412 et 35 583
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'érénumab (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	20 %, 24 % et 30 %
Provenance des parts de marché		
OnabotulinumtoxinA	[redacted] %	s. o.
Antihypertenseurs[b]	[redacted] %	14,5 %
Antidépresseurs[c]	[redacted] %	28,7 %
Topiramate	[redacted] %	14,5 %
Bloqueurs des canaux calciques[d]	[redacted] %	9,7 %
Autres traitements[e]	[redacted] %	10,9 %
Absence de traitement	[redacted] %	22,0 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût de traitement annuel moyen de l'érénumab	[redacted] $	6 907 $
Coût de traitement annuel moyen des comparateurs		
OnabotulinumtoxinA	[redacted] $	s. o.
Antihypertenseurs[b]	[redacted] $	167 $
Antidépresseurs[c]	[redacted] $	182 $
Topiramate	[redacted] $	491 $
Bloqueurs des canaux calciques[d]	[redacted] $	530 $
Autres traitements[e]	[redacted] $	270 $

RPAM : Régime public d'assurance médicaments.

a Les analyses du fabricant tiennent compte d'une prévalence moyenne de [redacted] %, à laquelle s'applique implicitement un taux de diagnostic de [redacted] %. Pour sa part, l'INESSS estime la prévalence à 6,8 % et retient un taux de diagnostic de 50 %.

b Les antihypertenseurs sont composés de l'aténolol, du nadolol, du propranolol, du métoprolol, du candésartan et du lisinopril, selon la répartition suggérée par le fabricant.

c Les antidépresseurs sont composés de l'amitriptyline, de la nortriptyline et de la venlafaxine, selon la répartition suggérée par le fabricant.

d Les bloqueurs des canaux calciques tiennent compte de la flunarizine et du vérapamil, selon la répartition suggérée par le fabricant.

e Les autres traitements sont composés du divalproex sodique, de la gabapentine, de l'acide valproïque et du pizotifène, selon la répartition suggérée par le fabricant.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients sur trois ans engendrerait un impact budgétaire net de [redacted] $ sur le budget de la RAMQ.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié un ensemble d'hypothèses. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population admissible au traitement : L'INESSS a effectué un ensemble de modifications paramétriques et structurelles à l'analyse d'impact budgétaire pour tenir compte de la population chez laquelle une valeur thérapeutique lui a été reconnue. D'une part, l'INESSS considère approprié d'appliquer un taux de diagnostic comme facteur d'ajustement à la prévalence de la population, puisque les données sur lesquelles celle-ci repose sont dérivées de sondages qui surestimeraient vraisemblablement ce nombre. À cet effet, l'INESSS suppose dans son analyse que le taux de diagnostic de la migraine est d'environ 50 % (Scher 2019). D'autre part, il estime que la proportion des migraineux souffrant de quatre jours de migraines ou plus par mois se chiffrerait à environ 37 % (Lipton 2007). Selon l'avis d'experts, environ 65 % de ces patients seraient en attente d'un traitement prophylactique efficace pour diminuer la fréquence de leurs migraines. Dans l'ensemble, ces modifications ont un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.
- Parts de marché de l'érénumab : Celles présumées par l'INESSS tiennent compte de l'avis d'experts selon lequel approximativement le tiers des patients seraient graduellement traités par l'érénumab à la troisième année suivant son inscription. De plus, ces parts de marché sont considérées comme intégrant l'attrition naturelle des patients non répondants. Cette modification a un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.
- Parts de marché des traitements comparateurs : On s'attend à ce que la proportion de patients non traités soit inférieure à celle suggérée par le fabricant, puisque l'analyse de l'INESSS tient notamment compte des patients qui en sont à leur premier ou deuxième essai d'un traitement prophylactique. Cela fait que l'analyse doit tenir compte d'une plus petite proportion de patients ayant abandonné la prophylaxie de la migraine, indépendamment du nombre d'essais antérieurs. Cette modification a un effet à la baisse sur l'impact budgétaire.

Des limites importantes à l'analyse ont toutefois été relevées. Celles-ci sont discutées ci-dessous.

- Provenance des parts de marché : Considérant que les traitements comparateurs sont utilisés pour plusieurs indications thérapeutiques et qu'ils sont inscrits dans la section régulière de la *Liste des médicaments*, l'INESSS ne peut se baser sur les données de facturation pour estimer leur usage relatif. En se fondant sur l'avis d'experts, il retient qu'une majorité est traitée à l'aide d'un antihypertenseur, d'un antidépresseur ou du topiramate. La provenance des parts de marché est jugée proportionnelle à la répartition actuellement estimée des comparateurs. En raison de l'importante différence de coût entre l'érénumab et ces traitements prophylactiques, une variation des parts de marché actuelles des prophylaxies aurait un effet marginal sur l'impact budgétaire.

Ainsi, selon ces hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 163 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de l'érénumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 10 675 patients seraient traités au cours de ces années.

Compte tenu du nombre important de patients à traiter, de l'importance de l'impact budgétaire et de l'avis des experts consultés réservant l'usage de l'érénumab après l'essai de quelques traitements prophylactiques oraux, l'INESSS a exploré l'impact budgétaire qui pourrait être associé à une inscription

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

auprès d'une population ayant fait l'essai de trois prophylaxies. Les modifications les plus importantes sont les suivantes :

- Population admissible au traitement : Le nombre de patients admissibles a été ajusté à la baisse, considérant que 28 % des patients atteints de quatre jours de migraines ou plus par mois font l'essai d'au moins trois traitements prophylactiques, selon l'avis d'expert. Cela diminue la taille de la population admissible à 8 798, 9 370 et 9 979 patients aux années 1,2 et 3, respectivement (au lieu de 31 372, 33 412 et 35 583).
- Parts de marché de l'érénumab : L'INESSS considère que cette sous-population constitue plus spécifiquement celle pour laquelle l'érénumab serait privilégié par les cliniciens. Après plusieurs essais, les autres options de traitement seraient moins acceptables pour les patients, ce qui amènerait un intérêt plus marqué pour ce médicament. Ainsi, suivant l'avis d'experts et en tenant également compte du fait que la taille de cette population est plus petite, elles ont été rehaussées à 35 %, 44 % et 55 % (au lieu de 20 %, 24 % et 30 %).

Impacts budgétaires de l'inscription d'Aimovig[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique des patients atteints d'au moins 4 jours de migraine ou plus par mois et ayant fait l'essai d'au moins 3 traitements prophylactiques (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	19 770 397 $	26 319 342 $	35 037 623 $	81 127 362 $
Nombre de personnes	3 097	4 123	5 488	5 488[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	20 257 869 $	26 875 618 $	35 673 485 $	82 806 972 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			62 105 229 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			103 508 715 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle tous les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché de l'érénumab diminuées de 25 % (26 %, 33 % et 41 %).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché de l'érénumab augmentées de 25 % (44 %, 55 % et 69 %).

Dans l'ensemble, ces modifications ont un effet à la baisse important sur l'impact budgétaire. Suivant l'inscription de l'érénumab, l'incidence budgétaire nette sur le budget de la RAMQ associée au traitement de 5 488 patients s'élèverait plutôt à 82,8 M$ sur trois ans.

<u>Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques</u>

L'inscription de l'érénumab, dont le coût de traitement par personne est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 27,6 M$ pour le traitement de 1 829 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Coût d'opportunité lié à l'inscription de l'érénumab — exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 27 602 324 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement prophylactique par l'érénumab des patients souffrant de 4 jours de migraines ou plus par mois	6 516 $ en coût additionnel moyen par patient	4 236 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 $/heure	383 366 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 $/place	401 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	368 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 $/jour	115 491 jours

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire l'érénumab sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique de la migraine.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Les doses d'érénumab de 70 et 140 mg ont démontré leur efficacité contre le placebo pour le traitement prophylactique des migraines chez des adultes ayant au moins quatre jours de migraines par mois. Il n'existe toutefois aucune donnée comparant l'érénumab à d'autres traitements prophylactiques.
- L'érénumab présente un profil d'innocuité acceptable.
- L'érénumab représente une alternative aux traitements actuellement disponibles et pourrait contribuer à combler une partie du besoin de santé considéré comme important.
- L'érénumab est beaucoup plus coûteux que les autres traitements prophylactiques de la migraine. En absence de données comparatives, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer adéquatement l'efficience de l'érénumab
- Des coûts d'environ 82,8 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'érénumab pour le traitement des patients souffrant de quatre jours de migraines ou plus par mois et ayant fait l'essai de trois traitements prophylactiques.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'érénumab pour le traitement prophylactique de la migraine ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Advenant une entente d'inscription pour l'érénumab, l'indication reconnue proposée pour le traitement prophylactique des migraines serait la suivante :

  - Pour le traitement prophylactique des migraines chez les personnes ayant au moins quatre jours de migraine par mois et un diagnostic établi selon les critères de l'International Headache Society :

    - en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins trois médicaments prophylactiques appropriés, parmi lesquels au moins un antidépresseur tricyclique, un anticonvulsivant et un antihypertenseur.

    Dans la demande initiale, le médecin doit fournir le nombre de jours de migraine par mois.

    La durée maximale de l'autorisation initiale est de 6 mois.

    Dans les demandes de poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois, par rapport à la valeur de base.

    La durée maximale des autorisations subséquentes est de 12 mois.

- À partir de l'analyse, chaque baisse de 1 % du prix de l'érénumab diminue d'environ 864 006 $ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- L'INESSS a transmis à la ministre une recommandation d'inscription pour l'onabotulinumtoxinA sur les listes des médicaments en avril 2019 pour le traitement prophylactique de la migraine chronique, selon certaines conditions. La ministre ayant sursis à la décision d'inscription, son utilisation n'a pas été considérée dans les analyses du présent avis. Sa considération dans l'analyse aurait eu un effet à la baisse sur l'impact budgétaire estimé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et coll**. Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. Cephalalgia 2019;39(11):1455-64.
- **Ashina M, Tepper S, Brandes JL, et coll.** Efficacy and safety of erenumab (AMG 334) in chronic migraine patients with prior preventative treatment failure: a subgroup analysis of a randomized double-blind, placebo-controlled study. Cephalagia 2018;38 (10):1611-21.
- **Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et coll.** Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic Factors: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache 2012;52(10):1456-70.
- **Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et coll.** ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. Cephalalgia 2018; 38(6):1026-37.
- **Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et coll.** Assessing clinically meaningful treatment effects in controlled trials: chronic migraine as an example. J Pain 2015; 16(2):164-75
- **Goadsby PJ, Paemeleire K, Broessner G, et coll.** Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in episodic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2019;39(7):817-26.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, et coll.** A controlled trial of erenumab for episodic migraine. N Engl J Med 2017;377(22):2123-32.
- **Hareendran A, Mannix S, Skalicky A, et coll.** Development and exploration of the content validity of a patient-reported outcome measure to evaluate the impact of migraine—the migraine physical function impact diary (MPFID). Health Qual Life Outcomes 2017;15(1):224.
- **Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).** The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38(1):1–211.
- **Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et coll.** Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. Cephalalgia 2015;35(6):478-88.
- **Kawata AK, Hareendran A, Poon J-L, et coll.** Evaluating clinical meaningful within-subject change in functioning associated with migraine prevention using the migraine physical function impact diary (MPFID). Abstract no. PO-01-202. Cephalalgia 2017;37(1):344-5.
- **Kawata AK, Hsieh R, Bender R, et coll.** Psychometric Evaluation of a Novel Instrument Assessing the Impact of Migraine on Physical Functioning: The Migraine Physical Function Impact Diary. Headache 2017;57(9):1385-98.
- **Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et coll.** Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology 2007;68(5):343-9
- **Natoli J, Manack A, Dean B, et coll.** Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. Cephalalgia 2010;30(5):599–609.
- **Novartis Pharma Canada Inc.** Monographie du produit Aimovig[MC]. Révisé le 23 mai 2019. 58p. Disponible à: https://www.novartis.ca/fr/nos-produits/pharmaceutique
- **Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et coll.** Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. Can J Neurol Sci 2012;39(2 Suppl 2):S1-59.
- **Ramage-Morin PL, Gilmour H.** Prevalence of migraine in the Canadian household population. Health Rep 2014;25(6):10-6.
- **Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et coll.** Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. Lancet 2018;392(10,161):2280-7.
- **Scher AI, Wang SJ, Katsarava Z, et coll.** Epidemiology of migraine in men: Results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. Cephalalgia 2019;39 (2):296-305
- **Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, et coll**. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. Cephalalgia 2018;38(5):815-32.
- **Tepper S, Ashina M, Reuter U, et coll.** Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol 2017;16(6):425-34.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).