

VYEPTI^{MC}

Migraine

Avis transmis au ministre en avril 2023

Marque de commerce : Vyepti

Dénomination commune : Eptinézumab

Fabricant : Lundbeck

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 100 mg/ml (1 ml)

Inscription – Avec conditions

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 au ministre d'inscrire Vyepti^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique de la migraine si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement prophylactique des migraines chez les personnes ayant au moins 4 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 3 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.

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 autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 100 mg toutes les 12 semaines.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'éptinézumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au peptide associé au gène de la calcitonine (calcitonin gene-related peptide; CGRP), ce qui empêche la liaison de ce ligand à son récepteur. Le CGRP est un neuropeptide vasodilatateur qui module les signaux nociceptifs associés à la migraine. L'éptinézumab s'administre par perfusion intraveineuse (I.V.) à raison de 1 dose de 100 mg ou de 300 mg toutes les 12 semaines. Il est indiqué « pour la prévention de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours avec migraine par mois ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de VyepTM par l'INESSS pour cette indication. Le fabricant demande une indication de paiement pour la prévention de la migraine spécifiquement chez les adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois et en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins 2 médicaments préventifs par voie orale contre la migraine.

L'éptinézumab est le 4^e agent ciblant le CGRP à être évalué par l'INESSS, après l'érénumab (Aimovig^{MC}) ([INESSS 2019](#)), le galcanézumab (Emgality^{MC}) ([INESSS 2022](#)) et le frémanézumab (Ajovy^{MC}) ([INESSS 2021](#)). Ces 2 derniers sont actuellement inscrits sur les listes avec certaines conditions. Par ailleurs, le ministre a sursis à sa décision pour l'érénumab ([INESSS 2019](#)). Il a aussi sursis à sa décision pour l'onabotulinumtoxinA (Botox^{MC}) ([INESSS 2019](#)) qui a fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS pour la prévention de la migraine chronique spécifiquement. Finalement, mentionnons que de nombreux médicaments inscrits sur les listes peuvent être utilisés afin de prévenir la migraine, notamment certains anticonvulsivants, antidépresseurs et antihypertenseurs.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études DELIVER (Ashina 2022), PROMISE-1 (Ashina 2020), PROMISE-2 (Lipton 2020) ainsi que PREVAIL (Kudrow 2021) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée fournie par le fabricant.

Efficacité

Patients atteints de migraine épisodique ou chronique et ayant déjà subi l'échec thérapeutique de 2 à 4 traitements prophylactiques (étude DELIVER)

Il s'agit d'un essai de phase IIIb multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'éptinézumab à celles du placebo. Elle a été réalisée sur 892 patients ayant eu un diagnostic de migraine. Pour être admis, les patients devaient être atteints de migraine épisodique (moins de 15 jours de céphalée par mois, dont au moins 4 jours de migraine) ou de migraine chronique (15 jours ou plus de céphalée par mois, dont au moins 8 jours de migraine) depuis au moins 12 mois selon les critères de l'*International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition*

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).

(ICHD-3) établis par l'*International Headache Society* (IHS), et avoir eu au moins 4 jours de migraine par mois au cours des 3 mois précédant leur inclusion. De plus, les participants devaient avoir subi, au cours des 10 dernières années, l'échec thérapeutique documenté de 2 à 4 traitements prophylactiques de la migraine, dont l'amitriptyline, la flunarizine, le candésartan, le propranolol ou le métoprolol, le topiramate, le valproate ou le divalproex ou l'onabotulinumtoxinA en cas de migraine chronique. Les principaux paramètres d'exclusion sont : l'échec d'un traitement anti-CGRP, antécédents de maladie cardiovasculaire, d'ischémie vasculaire ou d'événement thromboembolique (p. ex. thrombose veineuse profonde, AVC ou embolie pulmonaire).

La répartition aléatoire a été effectuée avec stratification selon la région géographique et le nombre mensuel de céphalées à l'inclusion (≤ 14 jours ou > 14 jours). Les patients ont été répartis en 3 groupes pour recevoir, par voie I.V., l'eptinézumab 100 mg, l'eptinézumab 300 mg ou un placebo toutes les 12 semaines pendant 24 semaines, pour un total de 3 perfusions.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation moyenne du nombre mensuel moyen de jours de migraine à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales. Les paramètres d'évaluation secondaires incluent les taux de réponses $\geq 50\%$ et $\geq 75\%$ ainsi que la variation du score HIT-6 à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales. Une méthode hiérarchisée a été utilisée pour tester ces critères afin de contrôler le risque d'inflation du risque alpha. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée définie comme celle ayant reçu au moins 1 dose de traitement, sont présentés dans le tableau suivant.

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).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude DELIVER (Ashina 2022)

Paramètre d'évaluation (semaine 12)	Eptinézumab 100 mg (n = 299)	Eptinézumab 300 mg (n = 293)	Placebo (n =298)
PARAMÈTRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL			
Nombre de jours de migraine ^a	-4,8	-5,3	-2,1
Différence c. placebo (IC95 %)	-2,7 (-3,4 à -2,0)	-3,2 (-3,9 à -2,5)	s. o.
Valeur p	< 0,0001	< 0,0001	
PARAMÈTRES SECONDAIRES CLÉS			
Taux de réponse d'au moins 50 % ^b	42 %	49 %	13 %
RC c. placebo (IC95 %)	4,9 (3,3 à 7,5)	6,6 (4,4 à 10,0)	s. o.
Valeur p	< 0,0001	< 0,0001	
Score HIT-6 ^c	-6,9	-8,5	-3,1
Différence c. placebo (IC95 %)	-3,8 (-5,0 à -2,5)	-5,4 (-6,7 à -4,2)	
Valeur p	< 0,0001	< 0,0001	

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; HIT-6 : 6 Item Headach impact Test RC : Rapport de cote. s. o. : Sans objet.

- Variation moyenne du nombre moyen mensuel de jours de migraine durant les 12 semaines suivant la 1^{re} perfusion, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours. Différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.
- Proportion de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de migraine durant les 12 semaines suivant la 1^{re} perfusion, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours.
- Questionnaire validé servant à évaluer l'impact des céphalées sur les capacités fonctionnelles et le bien-être des patients. Les 6 items évalués portent sur le niveau de fonctionnement social et cognitif, la capacité d'effectuer les activités usuelles (dont le travail), la douleur, la vitalité et la détresse psychologique. Plus le score est élevé, plus les céphalées ont un impact négatif. Le score total est compris entre 36 et 78. Un score ≤ 49 suggère peu ou pas d'impact, de 50 à 55, un impact léger, de 56 à 59, un impact substantiel et ≥ 60, un grave impact.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- L'étude comporte un nombre suffisant de sujets selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué en amont, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes et ils y ont été évalués de façon similaire.
- La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon des éléments cliniquement pertinents. Une stratification selon le nombre d'échecs thérapeutiques antérieurs aurait cependant été pertinente. Une analyse de sous-groupe préspecifiée selon l'échec de 2, 3 ou 4 traitements prophylactiques est toutefois soumise.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte de la migraine.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Il s'agissait majoritairement de femmes (90 %) de race blanche dont l'âge moyen était de 44 ans et pour lesquelles le délai moyen depuis le diagnostic de migraine était d'environ 26 ans. En moyenne, 46 et 54 % des patients sont atteints de migraine chronique et épisodique, respectivement, et chez ces derniers, 41,7 % étaient à haute fréquence, ce qui représente la pratique, selon les experts.

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).

- À l'inclusion, le score moyen au questionnaire HIT-6 (environ 66 pour les 3 groupes) correspond à une grave invalidité et les patients ont eu en moyenne 13,8 jours de migraine par période de 28 jours.
- On rapporte qu'environ 60, 30 et 10 % des patients ont eu une réponse inadéquate à 2, 3 et 4 traitements prophylactiques, respectivement. Dans le courant des 10 années précédentes, les traitements prophylactiques ayant mené à une réponse inadéquate sont notamment le topiramate (environ 70 %), l'amitriptyline (57 %), la flunarizine (environ 38 %), le propranolol ou le métoprolol (30 %), le valproate (9,3 %) et l'onabotulinumtoxinA ou B (4 %).
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, le choix du placebo est considéré comme adéquat, puisque la population à l'étude regroupe des patients ayant déjà subi l'échec thérapeutique de plusieurs agents prophylactiques. Une comparaison avec un autre agent ciblant le CGRP aurait toutefois été d'intérêt.

Après 12 semaines de traitement, les résultats ont montré une réduction statistiquement significative du nombre de jours de migraine par mois avec l'eptinézumab par rapport à la valeur initiale, lorsqu'il est comparé au placebo. Les différences de réponse observées entre l'eptinézumab et le placebo sont considérées comme cliniquement significatives, selon les experts consultés, bien qu'elles soient modestes. Les données à 24 semaines suggèrent un maintien de l'efficacité de l'eptinézumab. L'effet placebo est relativement faible, ce qui était prévu dans une population de patients ayant déjà obtenu des réponses insuffisantes à des traitements prophylactiques antérieurs. Cette observation est cohérente avec les résultats précédemment rapportés dans d'autres études sur des anticorps inhibiteurs du CGRP chez des patients ayant subi l'échec de plusieurs traitements préventifs (Mulleners 2020, Ferrari 2019, Reuter 2018). Les résultats de l'étude montrent que la proportion de patients ayant atteint une réduction de 50 % du nombre de jours de migraine par mois est plus élevée dans le groupe traité à l'eptinézumab par rapport au groupe placebo. Ce critère de jugement est considéré comme pertinent par les experts consultés et la proportion de patients atteignant cette amélioration avec l'eptinézumab est considérée comme cliniquement significative. En ce qui concerne l'efficacité différentielle entre les groupes eptinézumab 300 mg et eptinézumab 100 mg, les résultats à 12 semaines semblent montrer un avantage numérique modeste de la dose de 300 mg.

De plus, l'étude semble montrer une réduction de l'utilisation de médicaments pour les crises aiguës de migraine, tels les triptans, chez les patients traités à l'eptinézumab, par rapport au groupe placebo. Cependant, ces résultats sont considérés comme exploratoires.

Par ailleurs, des analyses de sous-groupes préspecifiées selon, notamment, la classification de la migraine (épisodique à basse, à haute fréquence ou chronique), le sexe ou une réponse inadéquate aux traitements prophylactiques (2 versus > 2) ont été réalisées. Les résultats de ces analyses suggèrent que l'eptinézumab à la dose de 100 mg et 300 mg est plus efficace que le placebo, et ce, peu importe le sous-groupe étudié. Toutefois, en raison de l'absence de plan statistique tenant compte de la multiplicité des analyses, ces résultats ne peuvent être retenus qu'à titre exploratoire.

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).

Données à 18 mois (étude DELIVER)

Une affiche non publiée rapporte les résultats de la phase d'extension de 48 semaines de l'étude DELIVER, au cours de laquelle les patients qui recevaient le placebo durant la période à double insu ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'eptinézumab à la dose de 100 mg ou de 300 mg toutes les 12 semaines. Les résultats de cette phase montrent que les patients qui sont passés à l'eptinézumab ont connu une réduction du nombre de jours de migraine par mois. De plus, dans les groupes initialement répartis pour recevoir 1 dose de 100 mg ou de 300 mg d'eptinézumab, [REDACTED]

Utilisation de l'eptinézumab en cas de migraine épisodique (étude PROMISE-1)

L'étude PROMISE-1 est un essai de supériorité de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 60 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'eptinézumab à celles d'un placebo chez 898 adultes atteints de migraine épisodique depuis au moins 12 mois, selon les critères diagnostiques établis par l'ICHD-3. Au cours des 3 mois précédant la visite, les personnes admissibles devaient avoir suivi 14 jours ou moins de traitement de la crise migraineuse, dont 10 jours ou moins de triptans. Les patients exclus de cette étude sont notamment ceux ayant reçu, dans les 6 derniers mois, 1 traitement aux anticorps monoclonaux, y compris 1 anti-CGRP. Les patients ont été répartis en 4 groupes pour recevoir, par voie I.V., l'eptinézumab 30 mg, 100 mg, 300 mg ou 1 placebo toutes les 12 semaines. Les résultats obtenus avec la posologie de 30 mg toutes les 12 semaines ne seront pas présentés, car elle n'a pas été approuvée par Santé Canada. Le paramètre d'évaluation principal est le même que celui de l'étude DELIVER.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les patients inclus avaient en moyenne 40 ans, étaient majoritairement des femmes (84 %) et avaient en moyenne 8,6 jours de migraine par mois. Le nombre d'échecs de traitements prophylactiques antérieurs n'était pas précisé. Les résultats obtenus à 12 semaines montrent que l'eptinézumab réduit davantage qu'un placebo le nombre moyen mensuel de jours de migraine. Bien qu'un effet placebo non négligeable soit présent dans cette étude, la différence de 0,69 et 1,1 jour en faveur du groupe eptinézumab 100 mg et 300 mg, respectivement, est statistiquement significative. De plus, 49,8 et 56,3 % des patients ayant reçu respectivement l'eptinézumab 100 mg et 300 mg ont obtenu une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de migraine, comparativement aux patients ayant reçu le placebo (37,4 %).

Utilisation de l'eptinézumab en cas de migraine chronique (étude PROMISE-2)

L'étude PROMISE-2 est un essai de supériorité de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 32 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'eptinézumab à celles d'un placebo chez 1 072 adultes atteints de migraine chronique depuis au moins 12 mois, selon les critères diagnostiques établis par l'ICHD-3. Les patients inclus devaient avoir entre 15 et 26 jours de céphalées par mois avec au moins 8 jours de migraine. L'utilisation concomitante des médicaments pour traiter des épisodes aigus a été autorisée selon certaines conditions. Les patients exclus de cette étude sont notamment ceux ayant des maladies cardiovasculaires, cérébrovasculaires ou neurologiques, ou bien un diabète, et ceux ayant reçu 1 anti-CGRP dans les 6 derniers mois. Les patients ont été répartis en 3 groupes pour recevoir, par voie I.V., l'eptinézumab 100 mg, 300 mg ou 1 placebo toutes les 12 semaines pendant 24 semaines. Le paramètre d'évaluation principal est le même que celui de l'étude DELIVER.

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).

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les patients inclus avaient en moyenne 41 ans, étaient majoritairement des femmes (88 %), avaient 16 jours de migraine en moyenne par mois et un score HIT-6 qui correspond à une invalidité grave. La majorité des patients ne rapportait pas l'utilisation d'un traitement prophylactique antérieur (85,2 %). Les résultats obtenus à 12 semaines montrent que l'eptinézumab réduit davantage qu'un placebo la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine. Bien qu'un effet placebo non négligeable soit présent dans cette étude, la différence de 2,0 et 2,6 jours par rapport au placebo en faveur du groupe eptinézumab 100 mg et 300 mg, respectivement, est statistiquement significative. De plus, 57,6 % et 61,4 % des patients ayant reçu respectivement l'eptinézumab 100 mg et 300 mg ont obtenu une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de migraine, contre 39,3 % des patients ayant reçu le placebo.

Innocuité

Évaluation de l'innocuité à long terme des doses répétées d'eptinézumab dans la migraine chronique (étude PREVAIL)

L'étude PREVAIL est un essai de phase III non comparatif et à devis ouvert qui a pour but d'évaluer l'innocuité de l'eptinézumab 300 mg à 84 semaines chez des adultes atteints de migraine chronique. L'étude comprenait 2 phases de traitement de 36 semaines chacune, au cours desquelles les patients recevaient 1 perfusion I.V. d'eptinézumab 300 mg toutes les 12 semaines. Au total, 128 patients ont été inclus dans l'étude, avec une majorité de femmes (85,2 %) et une moyenne mensuelle de 14 jours de migraine. Le nombre d'échecs d'un traitement prophylactique antérieur n'était pas connu. Le résultat de cette étude montre que l'eptinézumab est globalement bien toléré à plus long terme. Les effets indésirables les plus rapportés sont les nasopharyngites (14,1 %), les infections des voies respiratoires supérieures (7,8 %) et les sinusites (7,8 %), et la fatigue (4,7 %).

Études DELIVER, PROMISE-1 et 2

Dans l'étude DELIVER, la proportion de patients ayant rapporté au moins un effet indésirable lié au traitement est similaire entre ceux ayant reçu l'eptinézumab et ceux ayant reçu le placebo. Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Ceux le plus fréquemment rapportés incluent notamment les nasopharyngites, la fatigue et les nausées. Peu de patients (1,7 %) ont eu des effets indésirables graves, dont 2 cas (0,7 %) de réaction anaphylactique dans le groupe eptinézumab 300 mg.

Par ailleurs, le profil d'innocuité des études PROMISE-1 et 2 est cohérent avec ce qui est rapporté dans l'essai DELIVER et appuie un profil d'innocuité favorable.

La suppression de l'effet vasodilatateur du CGRP pourrait, en théorie, augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Cependant, les participants ayant eu des événements cardiovasculaires récents avaient été exclus des études pivots. Les données de l'étude PREVAIL sont rassurantes et montrent que le traitement n'a pas entraîné d'événements cardiovasculaires ou cérébrovasculaires après 84 semaines de traitement. Il est à noter toutefois que la monographie de l'eptinézumab, tout comme celles de l'érenumab, le galcanézumab et le frémanézumab, contient une mise en garde pour les patients atteints de maladie cardiovasculaire.

En résumé, le profil d'innocuité de l'eptinézumab est similaire à ce qui a été rapporté concernant les autres anticorps inhibiteurs du CGRP.

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).

Comparaisons indirectes

Le fabricant a soumis une comparaison indirecte non publiée qui a pour objectif de comparer l'efficacité, l'innocuité et la qualité de vie de l'eptinézumab à celles de l'éreunumab, du galcanézumab, du frémanézumab et de l'onabotulinumtoxinA chez des patients atteints de migraine (épisode ou chronique) ayant subi l'échec d'au moins 2 ou 3 traitements prophylactiques oraux.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- Cette comparaison indirecte utilise la méthode bayésienne avec un modèle linéaire généralisé.
- La stratégie de recherche est bien détaillée et le choix des études incluses est approprié. Cependant, un faible nombre d'études a été relevé dans la population de patients réfractaires ayant présenté l'échec de plusieurs traitements prophylactiques, ou une intolérance à ces derniers.
- En général, bien qu'il y ait quelques différences observées entre les études incluses dans cette comparaison indirecte, notamment l'hétérogénéité de l'appréciation du critère d'évaluation principal à 12 semaines (4 dernières semaines d'intervalles contre 12 semaines d'intervalles) il est peu probable que ces différences influencent les résultats.
- Les populations des différentes études semblent globalement similaires quant aux caractéristiques fournies.
- Les paramètres d'évaluation de l'efficacité sont adéquats et incluent notamment la variation moyenne du nombre de jours de migraine mensuelle, le taux de réponse (50 % ou plus et 75 % ou plus) et le nombre moyen de jours de migraine par mois avec l'utilisation de n'importe quel traitement aigu de la migraine.

Globalement, les résultats indiquent que l'eptinézumab aurait une efficacité et une innocuité relativement similaires à celles des autres anticorps anti-CGRP chez les patients atteints de migraine épisodique ou chronique et ayant subi l'échec d'au moins 2 ou 3 traitements prophylactiques. Ces résultats sont par ailleurs cohérents avec les conclusions émises lors d'évaluation d'autres agents antimigraineux, à savoir que les différents anti-CGRP auraient une efficacité et un profil d'innocuité relativement similaires, et ce, peu importe le nombre d'échecs thérapeutiques préalables des traitements prophylactiques oraux ([INESSS 2021](#)), ([INESSS 2022](#)).

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'eptinézumab, l'INESSS a reçu une communication de l'Association de patients Migraine Québec et de Migraine Canada. Les informations soumises proviennent d'un sondage en ligne et de témoignages.

En somme, les témoignages des patients ayant reçu 1 anticorps inhibiteur du CGRP ou étant toujours en traitement abondent tous dans le même sens, à savoir que leur qualité de vie (personnelle, familiale et professionnelle) s'est grandement améliorée, avec une baisse significative du nombre de jours de migraine par mois ainsi qu'une baisse de l'intensité des crises et des visites à l'urgence. Les patients souhaitent par-dessus tout atténuer leur douleur, poursuivre leurs activités de la vie personnelle et professionnelle et améliorer leur qualité de vie.

<p>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).</p>

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu des communications de 2 cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

- Bien que plusieurs traitements prophylactiques de différentes classes puissent être utilisés, plusieurs ne sont pas officiellement indiqués en migraine. Les traitements prophylactiques oraux utilisés en migraine chronique sont présumés efficaces et sont les mêmes que ceux utilisés en migraine épisodique. Cependant, à l'exception du topiramate, il demeure que les données actuellement connues sur l'efficacité des traitements prophylactiques oraux en migraine chronique proviennent d'études de plus faible qualité. En plus de leur efficacité modeste, les nombreux effets indésirables associés à ces traitements oraux sont décriés (p. ex. prise de poids avec les antidépresseurs tricycliques, problèmes cognitifs avec le topiramate) et responsables de leur faible taux d'adhésion.
- Il existe encore un besoin de santé pour le traitement de la migraine, en particulier pour les patients atteints de migraine réfractaire. Les experts sont d'avis que les anticorps inhibiteurs du CGRP constituent ainsi une alternative aux traitements prophylactiques oraux usuels et pourraient être envisagés chez les patients ayant subi l'échec de quelques-uns de ces traitements. Selon les experts, seuls les patients atteints de migraine épisodique à haute fréquence (moins de 15 jours de céphalée par mois, dont au moins 8 jours de migraine) ou de migraine chronique (15 jours ou plus de céphalée par mois, dont au moins 8 jours de migraine) devraient recevoir des anticorps inhibiteurs du CGRP.
- Quant aux anticorps inhibiteurs du CGRP, malgré l'absence d'études comparatives directes les incluant tous, les experts sont d'avis qu'outre des différences marginales (p. ex. effets indésirables, demi-vie), leur efficacité et leur innocuité sont globalement similaires. Le choix sera adapté selon les circonstances individuelles du patient.
- Les différences de réponse observées entre l'eptinézumab et le placebo sont considérées comme cliniquement significatives, bien qu'elles soient modestes. Toutefois, il semble y avoir peu de différence d'efficacité entre les 2 groupes ayant reçu l'eptinézumab 100 mg et 300 mg, et ce, à la semaine 12. De plus, à plus long terme, ces différences semblent être non significatives. Quoi qu'il en soit, il est possible que la dose de l'eptinézumab à 300 mg soit bénéfique à certains patients.
- En pratique, les cliniciens consultés ont mentionné que l'évaluation de la réponse aux anticorps inhibiteurs du CGRP est effectuée après un essai de 3 et 6 mois chez les patients atteints de migraine épisodique ou chronique, respectivement. Quant à l'arrêt des anticorps inhibiteurs du CGRP chez les patients qui y répondent, les experts mentionnent que cette possibilité sera discutée individuellement avec chaque patient 6 à 12 mois après le début du traitement, comme suggéré par les lignes directrices européennes actuelles (Sacco 2019). En se basant sur leur pratique clinique, les experts sont d'avis qu'il est difficile de sevrer les patients, puisqu'une bonne proportion des personnes auront une récurrence dans les 6 mois suivant l'arrêt de l'anticorps inhibiteur du CGRP.

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. Malgré les options disponibles, des patients conservent une fréquence élevée de migraines. Ainsi, il existe un besoin de nouveaux traitements efficaces, particulièrement des traitements présentant

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).

un nouveau mécanisme d'action, dont l'innocuité est favorable et l'administration facilitée. L'éptinézumab, 4^e agent ciblant le CGRP à être évalué par l'INESSS, ne comble pas un besoin de santé particulier, mais représente au plus une option supplémentaire pour le traitement de la migraine.

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis que la valeur thérapeutique de l'éptinézumab est reconnue pour le traitement de la migraine.

JUSTESSE DU PRIX

Le coût d'acquisition de Vyepti^{MC} et de ses comparateurs pour la prévention de la migraine se trouve dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition de Vyepti^{MC} et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par année ^c
Eptinézumab Vyepti ^{MC}	100 mg toutes les 12 semaines ou 300 mg toutes les 12 semaines, par voie intraveineuse	1 665,00 \$ par flacon de 100 mg/ml (1 ml)	<u>Dose de 100 mg :</u> An 1 : 8 325 \$ An 2 et plus : 7 215 \$ ^d <u>Dose de 300 mg :</u> An 1 : 21 645 \$ An 2 et plus : 21 645 \$ ^d
COMPARATEURS			
Frémanézumab Ajovy ^{MC}	225 mg par mois ou 675 mg tous les 3 mois, par voie sous-cutanée	535,72 \$ par stylo ou seringue préremplie de 225 mg/1,5 ml	6 429 \$
Galcanézumab Emgality ^{MC}	240 mg, puis 120 mg tous les mois, par voie sous-cutanée	554,88 \$ par stylo ou seringue préremplie de 120 mg/ml (1 ml)	An 1 : 7 213 \$ An 2 et plus : 6 659 \$

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou selon l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (février 2023).

c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Le calcul de ces coûts repose sur une moyenne de 3 années consécutives.

À titre informatif, dans l'attente de la commercialisation d'une fiole de 300 mg, le fabricant indique

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'éptinézumab comparativement à d'autres anticorps inhibiteurs du CGRP (frémanézumab, galcanézumab), ainsi qu'à l'onabotulinumtoxinA pour la prévention de la migraine chez les adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant subi l'échec d'au moins 2 traitements prophylactiques.

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).

Cette analyse se base sur un arbre décisionnel de 12 semaines, période au terme de laquelle la réponse au traitement est évaluée, complétée par un modèle de Markov à 3 états de santé. Elle s'appuie principalement sur les données d'efficacité tirées de la méta-analyse en réseau précitée.

Dans l'ensemble, l'INESSS considère que la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a une interprétation différente des résultats des méta-analyses en réseau qu'il a répertoriées et de celle soumise par le fabricant. Celles-ci soutiennent plutôt une efficacité comparable entre l'eptinézumab et les autres anticorps inhibiteurs du CGRP. Dans ces circonstances, une analyse de minimisation des coûts est plutôt réalisée par l'INESSS afin de comparer le coût de traitement par l'eptinézumab à celui des autres anticorps inhibiteurs du CGRP actuellement inscrits pour la prévention de la migraine, soit le frémanézumab et le galcanézumab. Notons que contrairement au fabricant, cette analyse est effectuée chez les patients ayant subi l'échec d'au moins 3 traitements prophylactiques. Celle-ci tient compte des éléments suivants :

- Un horizon temporel de 3 ans;
- Une perspective sociétale, qui tient compte des coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, des services professionnels du pharmacien, de la marge bénéficiaire du grossiste ainsi que de ceux occasionnés par la perte de productivité des patients;
- Une fréquence d'administration des traitements (tous les mois ou tous les 3 mois) selon la monographie des produits est présumée;
- Une durée de traitement de 3 ans par le même anti-CGRP;
- Pour l'eptinézumab, il est supposé que 80 % des patients auraient besoin de la dose plus élevée de 300 mg toutes les 12 semaines. Bien que le fabricant retienne une proportion de ■ %, celle-ci reposant sur des statistiques de facturation de 2 regroupements américains de pharmacies (affiche non publiée), selon l'avis des experts consultés par l'INESSS, il est attendu que la dose de 300 mg soit utilisée en pratique clinique par une proportion plus élevée de patients. Ils estiment notamment que la dose de 300 mg serait prescrite chez les patients ayant fait l'expérience d'un autre anticorps inhibiteur du CGRP, en raison de la possibilité que cette dose procure une meilleure réponse. Son estimation par l'INESSS repose aussi sur l'hypothèse selon laquelle elle serait semblable à celle des patients recevant une faible ou haute dose d'érenumab (70 mg ou 140 mg); cette proportion est calculée à partir des patients pour lesquels une ordonnance a été remboursée par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Considérant l'importance de cette hypothèse et l'incertitude de son estimation, en analyse de sensibilité, les conséquences sur les résultats d'une proportion plus importante de patients (100 %) à la dose de 300 mg et d'une proportion de patients (100 %) à la dose de 100 mg sont explorées.

Notons qu'en raison de la récente inscription du galcanézumab (février 2023), l'analyse est effectuée par rapport au frémanézumab. En analyse de sensibilité, un partage du marché entre ces 2 anticorps inhibiteurs du CGRP est présumé.

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).

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant VyepTM à AjovyTM et à EmgalityTM pour la prévention de la migraine chez les adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant subi un échec à au moins 3 traitements prophylactiques oraux (INESSS)

Médicament	Coût de traitement sur 3 ans ^a	Parts de marché des médicaments
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Eptinézumab	55 987 \$	
Coûts d'acquisition du médicament	53 613 \$	
Services professionnels du pharmacien et marge du grossiste	1 710 \$	
Pertes de productivité	664 \$	s. o.
Coût moyen pondéré	20 906 \$	100 %
Frémanezumab	20 906 \$	100 %
Coûts d'acquisition du médicament	19 286 \$	
Services professionnels du pharmacien et marge du grossiste	1 620 \$	
Galcanézumab	22 232 \$	0 %
Coûts d'acquisition du médicament	20 531 \$	
Services professionnels du pharmacien et marge du grossiste	1 701 \$	
ANALYSE DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTE ^b		
Eptinézumab	64 214 \$ et 23 078 \$	
ANALYSE DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTE ^c		
Coût moyen pondéré	21 158 \$	

s. o. : Sans objet.

- a Les estimations incluent les coûts d'acquisition en médicament, ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Ce coût est calculé en retenant l'hypothèse voulant qu'une proportion de 100 % des patients reçoivent 1 dose de 300 mg toutes les 12 semaines et 1 dose de 100 mg toutes les 12 semaines, respectivement.
- c Ce coût est calculé en retenant l'hypothèse d'un partage de marché évolutif entre le frémanezumab et le galcanézumab nouvellement inscrit.

Il en ressort que le traitement de 1 patient par l'eptinézumab, plutôt que par les autres anticorps inhibiteurs du CGRP, s'accompagne de bénéfices de santé similaires, mais constitue une option au coût plus élevé (+35 081 \$ ou +168 %). Pour obtenir un coût équivalent au coût moyen pondéré des comparateurs, un prix de vente garanti inférieur d'au moins 65 % doit être présumé à l'eptinézumab. Par ailleurs, en supposant que 100 % des patients seraient traités à la dose de 100 mg, un prix de vente garanti inférieur d'au moins 10 % doit plutôt être présumé à l'eptinézumab.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

L'eptinézumab est administré par voie intraveineuse, ce qui le distingue des autres anticorps anti-CGRP qui sont administrés par voie sous-cutanée. Par conséquent, les patients doivent se rendre toutes les 12 semaines dans les cliniques de perfusion désignées pour recevoir leur traitement, ce qui peut avoir des conséquences sur l'absence au travail. Le fabricant a mis en place un programme de soutien aux patients appelé VyepTM Aujourd'huiTM, qui vise à fournir notamment l'accès à une clinique de perfusion.

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 d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription de l'eptinézumab sur les listes pour la prévention de la migraine chez les adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant subi l'échec d'au moins 2 traitements prophylactiques par voie orale. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de patients qui reçoivent ou devraient recevoir une prophylaxie (sur 3 ans) Meilleurs soins de soutien Anti-CGRP Total	■, ■ et ■	s. o.
Nombre annuel de nouveaux patients qui amorcent un traitement aux anticorps inhibiteurs du CGRP (sur 3 ans)	s. o.	660, 660 et 660
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'eptinézumab (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	2, 6 et 8 %
Provenance de ses parts de marché Frémanezumab Galcanézumab	■, ■ et ■ % ■, ■ et ■ %	Proportionnellement aux parts de marché détenues par les anti-CGRP (galcanézumab et frémanezumab)
Intégration des patients dans l'analyse	s. o.	Progressivement
COÛT DES TRAITEMENTS		
Traitements subséquents	Non	Oui
Coût moyen annuel de traitement par patient Eptinézumab Frémanezumab ou galcanézumab Anti-CGRP (frémanezumab, galcanézumab)	■ \$ ■ \$ ou ■ \$ s. o.	18 441 \$ s. o. 7 053 \$

Anti-CGRP : Anticorps inhibiteur du peptide lié au gène de la calcitonine; s. o. : Sans objet.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de ■ \$ pour la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant pourrait permettre d'estimer l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication à partir de la population prévalente. Néanmoins, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès et réalisé son propre modèle d'analyse à partir de celles-ci. Ainsi, pour ses projections, il utilise les données de facturation de la RAMQ portant plus précisément sur les patients nouvellement admissibles aux anticorps inhibiteurs du CGRP pour la prévention de la migraine, correspondant à ceux amorçant mensuellement un traitement. Cette approche a pour effet de réduire le nombre de patients nouvellement admissibles comparativement à celui estimé par le fabricant.

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).

De plus, le coût moyen du traitement par l'éptinézumab a été recalculé par l'INESSS en tenant compte des proportions de patients recevant la dose de 100 mg et de 300 mg, selon l'approche retenue au sein de l'analyse pharmacoéconomique. Une intégration progressive des patients dans l'analyse est également appliquée, tout comme la considération des traitements subséquents pour les non-répondeurs.

Impacts budgétaires de l'inscription de Vyepti^{MC} sur les listes de médicaments pour la prévention de la migraine chez les adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant subi un échec d'au moins 3 traitements prophylactiques oraux (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	120 577 \$	498 111 \$	988 565 \$	1 607 253 \$
Nombre de personnes	13	53	106	106 ^c
IMPACT NET^d				
RAMQ	86 068 \$	345 501 \$	662 947 \$	1 030 605 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^e			83 438 \$
	Scénario supérieur ^f			1 352 888 \$

- a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaire en assument une partie par le biais d'une franchise et d'une coassurance. Également, les établissements de santé peuvent aussi en assumer une partie lors d'une hospitalisation.
- b Excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
- d Incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un taux de réponse à l'éptinézumab de 37 % (au lieu de 42 %, tiré de DELIVER), d'une utilisation de l'éptinézumab avec une proportion de patients ayant besoin de 1 dose de 100 mg toutes les 12 semaines de 100 % et d'une diminution de 10 % du nombre annuel de nouveaux patients qui amorcent un anti-CGRP sur 3 ans.
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une utilisation de l'éptinézumab avec une proportion de patients nécessitant 1 dose de 300 mg toutes les 12 semaines de 100 % et d'une augmentation de 10 % du nombre annuel de nouveaux patients qui amorcent un anti-CGRP sur 3 ans.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 1 030 605 \$ pourraient s'ajouter au budget la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'éptinézumab, pour le traitement de 106 patients. En supposant que 100 % des patients seraient traités à la dose de 100 mg, des coûts de 141 629 \$ s'ajouteraient plutôt au budget de la RAMQ.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre l'inscription de Vyepti^{MC} sur les listes de médicaments. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Les résultats des études DELIVER, PROMISE-1 et 2 démontrent que l'éptinézumab, administré toutes les 12 semaines, est plus efficace qu'un placebo pour le traitement prophylactique des migraines, tout en ayant un profil d'innocuité favorable et un impact positif sur la fonctionnalité et la qualité de vie. Toutefois, ces différences sont considérées comme cliniquement modestes.
- Bien que les résultats des études montrent une différence de réponse numériquement en faveur de la dose de 300 mg toutes les 12 semaines, l'efficacité des 2 schémas posologiques (100 mg contre 300 mg) de l'éptinézumab semble globalement similaire, surtout à plus long terme.

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).

- L'INESSS considère que les anticorps inhibiteurs du CGRP ont une efficacité et une innocuité similaires.
- L'eptinézumab ne comble pas un besoin de santé, mais représente un choix de traitement supplémentaire pour la migraine.
- Le prix de vente garanti de 1 fiole de 100 mg/ml (1 ml) d'eptinézumab est de 1 665 \$. Son coût d'acquisition annuel, à raison de 1 dose de 100 mg (8 325 \$, puis 7 215 \$) ou de 300 mg (21 645 \$), est supérieur à celui du frémanézumab (6 429 \$) et du galcanézumab (7 213 \$, puis 6 659 \$).
- Dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité semblables des anti-CGRP, une analyse de minimisation de coûts a été effectuée pour évaluer l'efficacité de l'eptinézumab. Il ressort de cette analyse que l'utilisation de l'eptinézumab implique un coût plus élevé d'environ 35 000 \$ sur une période de 3 ans comparativement au coût moyen pondéré des autres anticorps inhibiteurs du CGRP inscrits sur les listes. Pour obtenir un coût équivalent au coût moyen pondéré de ses comparateurs, une réduction du prix de vente garanti d'au moins 65 % doit être appliquée à l'eptinézumab. Par ailleurs, en supposant que 100 % des patients seraient traités à la dose de 100 mg, un prix de vente garanti inférieur d'au moins 10 % doit plutôt être appliqué à l'eptinézumab. Notons que le calcul du coût moyen pondéré repose sur les prix de vente garantis du frémanézumab et du galcanézumab et que ces médicaments ont fait l'objet d'ententes d'inscription, dont les rabais ou ristournes n'ont pu être considérés, car elles sont confidentielles.
- Bien que la dose de 300 mg toutes les 12 semaines puisse être présumée bénéfique à certains patients, l'efficacité clinique des 2 doses est considérée comme étant globalement similaire. Pour cette raison, le coût de traitement 3 fois supérieur par la dose de 300 mg comparativement à celle de 100 mg ne peut être justifié. C'est pourquoi l'INESSS recommande de restreindre le remboursement de l'eptinézumab à la seule dose de 100 mg toutes les 12 semaines.
- Des coûts d'environ 142 000 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant son inscription, et ce, pour le traitement de 106 patients.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Le critère de remboursement proposé par l'INESSS restreint le remboursement de l'eptinézumab à la dose maximale de 100 mg toutes les 12 semaines. Cette recommandation est justifiée par un coût de traitement 3 fois supérieur par la dose de 300 mg toutes les 12 semaines comparativement à celle de 100 mg, et ce, sans efficacité incrémentale clairement démontrée. Il n'est donc pas juste ni raisonnable que le régime général d'assurance médicaments assume le remboursement d'un coût supérieur pour la dose de 300 mg. Advenant qu'au terme d'une entente d'inscription confidentielle, le coût de traitement pour les 2 schémas posologiques soit semblable, la restriction de la dose maximale pourrait être retirée. Cela fait, le critère deviendrait le suivant :

- ◆ pour le traitement prophylactique des migraines chez les personnes ayant au moins 4 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 3 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.

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).

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.

~~Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 100 mg toutes les 12 semaines.~~

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ashina M, Lanteri-Minet M, et coll.** Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet Neurology* 2022;21(7):597-607.
- **Ashina M, Saper J, Cady R, et coll.** Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*.2020;40(3):241-254
- **Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et coll.** Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394(10203):1030-40.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Aimovig^{MC} – Migraine. Québec. Qc : INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2019/Aimovig_2019_11.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Ajovy^{MC} – Migraine. Québec. Qc : INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2021/Ajovy_2021_03.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Emgality^{MC} – Migraine. Québec. Qc : INESSS;2022. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2022/Emgality_2022_02.pdf
- **Kudrow D, Cady RK, Allan B, et coll.** Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. *BMC Neurol*. 2021;21(1):126.
- **Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et coll.** Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine. *PROMISE-2*. 2020;94(13) : e1365-e1377.
- **Lundbeck Canada Inc.** Monographie de produit Vyepiti^{MC}. Saint-Laurent, révisée en août 2021.
- **Mulleners WM, Kim BK, Lainez MJA, et coll.** Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020;19:814-25.
- **Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, et coll.** Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia*. 2021 Nov 7b:3331024211053571.
- **Sacco S, Bendsten L, Ashina M, et coll.** European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *The Journal of Headache and Pain* 2019: 20(6) :1-33.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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).