

AJOVY^{MC}

Migraine

Avis transmis au ministre en mars 2021

Marque de commerce : Ajovy

Dénomination commune : Frémanezumab

Fabricant : Teva Innov

Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue préremplie)

Teneur : 150 mg/ml (1,5 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 au ministre de ne pas inscrire Ajovy^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique de la migraine.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le frémanezumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au peptide lié 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. Le frémanezumab s'administre par voie sous-cutanée selon deux schémas posologiques possibles, soit une fois par mois ou une fois tous les trois mois. Il est indiqué « pour la prévention de la migraine chez les adultes qui ont des migraines pendant au moins quatre jours par mois ». Il s'agit de la première évaluation d'Ajovy^{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 et qui s'accompagne 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.

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 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 % (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. Les autres traitements ont des données limitées et 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 par des analgésiques, tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens, et des médicaments spécifiques à la migraine, tels les triptans. De façon paradoxale, la surconsommation de ces traitements est une cause fréquente de migraine chronique.

Le frémanezumab est le 2^e agent ciblant le CGRP à être évalué par l'INESSS, après l'érenumab (Aimovig^{MC}). Une recommandation de ne pas inscrire l'érenumab a été rendue en décembre 2019 ([INESSS 2019](#)). Par ailleurs, une recommandation favorable à l'ajout de l'onabotulinumtoxinA (Botox^{MC}) sur les listes a été transmise au ministre en mai 2019 pour le traitement prophylactique de la migraine chronique, selon certaines conditions ([INESSS 2019](#)). À ce jour, l'érenumab et l'onabotulinumtoxinA ne sont pas inscrits, le ministre ayant sursis à sa décision.

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. Bien que les traitements de secours (ex. : triptans) aient une efficacité reconnue pour traiter les crises aiguës, 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, au mode d'administration pratique 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.

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 des données

Parmi les données analysées, les études HALO CM (Silberstein 2017), HALO EM (Dodick 2018) et FOCUS (Ferrari 2019) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Par ailleurs, les données à long terme d'une étude de prolongation des études HALO EM et HALO CM ont également été considérées (Goadsby 2020). De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée soumise par le fabricant.

Utilisation du frémanezumab en cas de migraine chronique (Étude HALO CM)

L'étude HALO CM 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 du frémanezumab à celles d'un placebo chez 1 130 adultes atteints de migraine chronique, selon les critères diagnostics établis par l'IHS 2018. Les patients ayant eu une réponse inadéquate à deux classes ou plus de traitement prophylactique ont été exclus. L'utilisation de médicaments pour soulager la douleur aiguë, tels les triptans, était permise pendant l'étude. Jusqu'à 30 % des patients pouvaient poursuivre leur traitement prophylactique de façon concomitante, à certaines conditions. Les sujets ont été répartis pour recevoir par voie sous-cutanée du frémanezumab mensuel (225 mg une fois par mois à partir de la semaine 4, après une dose de charge de 675 mg à la semaine 0), du frémanezumab trimestriel (675 mg une fois tous les trois mois) ou un placebo. La dose de 675 mg a été administrée en trois injections de 225 mg.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de céphalée, d'intensité modérée à grave, à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales. Il n'y a pas eu de comparaison formelle entre les deux schémas posologiques. 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 en ce qui concerne les 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).
--

Principaux résultats d'efficacité de l'étude HALO CM (Silberstein 2017)

Paramètre d'évaluation (à la semaine 12)	Frémanezumab mensuel ^a (n = 375)	Frémanezumab trimestriel ^b (n = 375)	Placebo (n = 371)
Nombre de jours de céphalée ^c Différence c. placebo	-4,6 -2,1 (p < 0,001)	-4,3 -1,8 (p < 0,001)	-2,5
Nombre de jours de migraine ^d Différence c. placebo	-5,0 -1,8 (p < 0,001)	-4,9 -1,7 (p < 0,001)	-3,2
Taux de réponse ^e Différence c. placebo	41 % 23 % (p < 0,001)	38 % 20 % (p < 0,001)	18 %
Nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux ^f Différence c. placebo	-4,2 -2,3 (p < 0,001)	-3,7 -1,8 (p < 0,001)	-1,9
Score HIT-6 ^{g,h} Différence c. placebo	-6,8 -2,4 (p < 0,001)	-6,4 -1,9 (p < 0,001)	-4,5

c. : Contre; HIT-6 : *Headache Impact Test*.

a L'administration mensuelle consiste en une injection sous-cutanée de 225 mg de frémanezumab à partir de la semaine 4. Une dose de charge de 675 mg a été administrée à la semaine 0.

b L'administration trimestrielle consiste en trois injections sous-cutanées consécutives de frémanezumab de 225 mg, pour un total de 675 mg une fois tous les trois mois.

c Variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de céphalée durant les 12 semaines suivant la 1^{re} injection, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours.

d Variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine durant les 12 semaines suivant la 1^{re} injection, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours.

e Pourcentage de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de céphalées durant les 12 semaines suivant la 1^{re} injection, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours.

f Variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours d'utilisation de n'importe quel traitement aigu pour la migraine durant les 12 semaines suivant la 1^{re} injection, comparativement aux valeurs obtenues durant la période d'observation de 28 jours.

g Questionnaire validé permettant d'évaluer l'impact des céphalées sur les capacités fonctionnelles et le bien-être des patients. Les six 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.

h La variation moyenne du score au questionnaire HIT-6 a été évaluée à la semaine 12 comparativement à la valeur initiale obtenue au jour 0 de traitement.

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

- Les résultats de l'étude HALO CM sont soutenus par un devis méthodologique de bonne qualité malgré certaines limites. Le nombre de sujets et la répartition aléatoire sont adéquats et le double insu est respecté. La répartition des patients a été stratifiée selon le sexe, la région et l'utilisation de traitements prophylactiques, ce qui est adéquat. Cependant, les patients ayant reçu du frémanezumab et qui ont abandonné en raison d'effets indésirables ou d'une perte d'efficacité ont été réaffectés au groupe placebo de façon à ce que leurs données manquantes soient imputées au groupe placebo. Ceci constitue une limite qui peut affecter la validité interne de l'étude. Toutefois, l'analyse principale est robuste, puisque les résultats de l'analyse de sensibilité utilisant la méthode d'imputation multiple sont similaires à ceux de l'analyse principale.

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 dose de charge de 675 mg a été administrée aux patients recevant la posologie mensuelle; or, cette dose n'est pas recommandée dans la monographie de produit ([Teva Canada Innovation](#)). Les experts sont d'avis que l'administration de la dose de charge ne semble pas avoir eu d'effet significatif sur les résultats, vu que l'efficacité observée entre les deux schémas posologiques semble similaire. Ainsi, ils ne considèrent pas cette limite comme préoccupante.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées. Les sujets sont âgés de 41 ans en moyenne et 88 % sont de sexe féminin. Environ 30 % des patients avaient reçu du topiramate au préalable, ce qui est en deçà de ce qui est observé dans la pratique clinique québécoise. De plus, le fait d'avoir exclu les patients ayant eu une réponse inadéquate à deux classes ou plus de traitement prophylactique ne serait pas représentatif de la réalité clinique. La majorité des patients (95 %) ont utilisé des médicaments pour le traitement aigu de la migraine au cours de l'étude, ce qui reflète le contexte d'utilisation actuel. À l'inclusion, les patients avaient en moyenne 16 jours de migraine par période de 28 jours et le score moyen au questionnaire *Headache Impact Test* (HIT-6) correspond à une atteinte grave de la migraine sur les capacités fonctionnelles et le bien-être.
- On rapporte que 21 % des patients ont continué de prendre un traitement prophylactique de façon concomitante au cours de l'étude. Leur inclusion dans l'étude reflète le contexte clinique actuel, bien que ce pourcentage ait été considéré par les experts comme un peu bas.
- La population étudiée est globalement représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Moins de 10 % des patients de chacun des groupes ont abandonné l'étude, ce qui est considéré comme faible.
- Le paramètre d'évaluation principal et les paramètres secondaires sont jugés pertinents.
- Le choix du placebo comme comparateur est jugé acceptable. Une comparaison directe avec un traitement actif aurait permis de mieux positionner le frémanezumab dans l'arsenal thérapeutique de la migraine chronique. L'INESSS reconnaît toutefois que le double insu est éthiquement discutable, notamment dans le cas d'une comparaison avec l'onabotulinumtoxinA.

Bien que la durée de l'étude soit courte, elle est similaire au devis des autres études avec des anticorps inhibiteurs du CGRP. Les résultats obtenus à 12 semaines montrent que le frémanezumab réduit davantage qu'un placebo la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de céphalée. La différence de 2,1 et 1,8 jours en faveur du groupe frémanezumab mensuel et trimestriel, respectivement, est considérée comme cliniquement significative. En effet, 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). 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. En ce qui concerne le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de céphalée, on observe, entre les traitements, une différence absolue de 23 et 20 % en faveur du frémanezumab mensuel et trimestriel, de façon respective, comparativement au placebo. Ce paramètre représente un des principaux objectifs de traitement et la proportion de patients atteignant ce niveau d'amélioration avec le frémanezumab est considérée comme cliniquement significative. De plus, le frémanezumab mensuel et trimestriel a permis de diminuer de façon substantielle le nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux comparativement au placebo. Par ailleurs, l'effet du traitement sur la capacité fonctionnelle et le bien-être a été évalué avec le questionnaire HIT-6. Les deux schémas posologiques du frémanezumab ont entraîné une réduction statistiquement significative du score HIT-6, comparativement au placebo. Bien que le groupe frémanezumab trimestriel n'atteigne pas le seuil de la différence minimale cliniquement significative

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).

établie à 2,3 points entre deux groupes (Coeytaux 2006), en moyenne, tous les patients ont eu une amélioration statistiquement significative de leurs capacités fonctionnelles et de leur bien-être. Cette amélioration du score, bien que modeste, est pertinente en pratique clinique, car chez des patients plus gravement atteints, une amélioration de la capacité fonctionnelle et du bien-être est recherchée. Finalement, il n'y a pas eu de comparaison formelle entre les deux schémas posologiques, mais une comparaison naïve suggère une efficacité et une innocuité similaires.

Utilisation du frémanezumab en cas de migraine épisodique (Étude HALO EM)

L'étude HALO EM 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 du frémanezumab à celles d'un placebo chez 875 adultes atteints de migraine épisodique selon les critères diagnostics établis par l'IHS. Les patients inclus devaient avoir 6 à 14 jours de céphalée pendant la période d'observation, dont au moins 4 jours de migraine. Les patients ayant eu une réponse inadéquate à deux classes ou plus de traitement prophylactique ont été exclus. L'utilisation de médicaments pour soulager la douleur aiguë, tels les triptans, était permise pendant l'étude. Jusqu'à 30 % des patients pouvaient poursuivre leur traitement prophylactique de façon concomitante, à certaines conditions. Les sujets ont été répartis pour recevoir, par voie sous-cutanée, du frémanezumab mensuel (225 mg une fois par mois), trimestriel (675 mg une fois tous les trois mois) ou un placebo.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales. Il n'y a pas eu de comparaison formelle entre les deux schémas posologiques. 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 en ce qui concerne les 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).
--

Principaux résultats d'efficacité de l'étude HALO EM (Dodick 2018)

Paramètre d'évaluation (à la semaine 12)	Frémanezumab mensuel ^a (n = 287)	Frémanezumab trimestriel ^b (n = 288)	Placebo (n = 290)
Nombre de jours de migraine ^c Différence c. placebo	-3,7 -1,5 (p < 0,001)	-3,4 -1,3 (p < 0,001)	-2,2
Taux de réponse ^d Différence c. placebo	47,7 % 19,8 % (p < 0,001)	44,4 % 16,5 % (p < 0,001)	27,9 %
Nombre de jours d'utilisation d'antimigraigneux ^e Différence c. placebo	-3,0 -1,4 (p < 0,001)	-2,9 -1,3 (p < 0,001)	-1,6
Score MIDAS ^{f,g} Différence c. placebo	-24,6 -7,0 (p < 0,001)	-23,0 -5,4 (p < 0,001)	-17,5

c. : Contre; MIDAS : *Migraine Disability Assessment Questionnaire*.

a L'administration mensuelle consiste en une injection sous-cutanée de frémanezumab 225 mg.

b L'administration trimestrielle consiste en trois injections sous-cutanées consécutives de frémanezumab 225 mg pour un total de 675 mg.

c Variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine durant les 12 semaines suivant la 1^{re} injection, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours.

d Pourcentage de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraines durant les 12 semaines suivant la 1^{re} injection, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours.

e Variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours d'utilisation de n'importe quel traitement aigu pour la migraine durant les 12 semaines suivant la 1^{re} injection, comparativement aux valeurs obtenues durant la période d'observation de 28 jours.

f Questionnaire validé de cinq items permettant d'évaluer l'incapacité fonctionnelle due aux céphalées ou à la migraine en mesurant notamment l'intensité des symptômes et leur impact sur la vie quotidienne des patients. Le questionnaire évalue le nombre de jours où la migraine a limité les activités usuelles des patients dans les trois derniers mois. Plus le score est élevé, plus l'invalidité est importante.

g La variation moyenne du score au questionnaire MIDAS a été évaluée à la semaine 12 comparativement à la valeur initiale obtenue au jour 0 de traitement.

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

- Les résultats de l'étude HALO EM sont soutenus par un devis méthodologique de bonne qualité, malgré certaines limites. Le nombre de sujets et la répartition aléatoire sont adéquats et le double insu est respecté. Cependant, les patients ayant reçu du frémanezumab et qui ont abandonné en raison d'effets indésirables ont été réaffectés au groupe placebo de façon à ce que leurs données manquantes soient imputées au groupe placebo. Cela constitue une limite qui peut affecter la validité interne de l'étude. Toutefois, l'analyse principale est robuste, puisque les résultats de l'analyse de sensibilité utilisant la méthode d'imputation multiple sont similaires à ceux de l'analyse principale.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées. Les sujets sont âgés de 41 ans en moyenne et 85 % sont de sexe féminin. Environ 19 % des patients avaient essayé le topiramate au préalable, ce qui est acceptable dans un contexte de migraine épisodique.
- La majorité des patients (96 %) ont utilisé des médicaments pour le traitement aigu de la migraine au cours de l'étude, ce qui reflète le contexte d'utilisation actuel.
- À l'inclusion, le score moyen au questionnaire *Migraine Disability Assessment Questionnaire* (MIDAS) correspond à une grave invalidité et les patients ont eu en moyenne 9 jours de migraine

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).

par période de 28 jours. Les caractéristiques des patients indiquent qu'il s'agit de patients gravement atteints ayant des migraines épisodiques à haute fréquence.

- On rapporte que 21 % des patients ont continué de prendre un traitement prophylactique de façon concomitante au cours de l'étude. Leur inclusion dans l'étude reflète le contexte clinique.
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec. Bien que les patients réfractaires ayant déjà eu une réponse inadéquate avec deux classes ou plus de traitement prophylactique étaient exclus de l'étude, la population sélectionnée est jugée adéquate, puisque les patients atteints de migraine épisodique présentent généralement un peu moins d'échecs des traitements prophylactiques disponibles que ceux atteints de la forme chronique.
- Moins de 10 % des patients de chacun des groupes ont abandonné l'étude, ce qui est considéré comme faible.
- Le paramètre d'évaluation principal et les paramètres secondaires sont jugés pertinents.
- Le choix du placebo comme comparateur ne rend pas possible la comparaison du frémonezumab avec les autres traitements prophylactiques oraux utilisés en pratique pour la migraine épisodique, tel le topiramate.

Les résultats obtenus à 12 semaines montrent que le frémonezumab réduit davantage la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine qu'un placebo. Selon les experts consultés, l'ampleur des différences de réponses entre le frémonezumab (mensuel et trimestriel) et le placebo est considérée comme cliniquement significative, bien que modeste. De plus, un effet placebo considéré comme non négligeable est présent dans cette étude. En ce qui concerne le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de migraine, on observe une différence absolue de 19,8 et 16,5 % en faveur du frémonezumab mensuel et trimestriel, de façon respective, comparativement au placebo. Il s'agit d'un paramètre d'évaluation pertinent et la proportion de patients atteignant ce niveau d'amélioration avec le frémonezumab est considérée comme cliniquement significative. De plus, le frémonezumab mensuel et trimestriel a permis de diminuer le nombre de jours d'utilisation d'antimigraigneux de façon significative, comparativement au placebo. Par ailleurs, l'effet du traitement sur la capacité fonctionnelle a été évalué avec le questionnaire MIDAS. Les deux schémas posologiques du frémonezumab ont entraîné une réduction statistiquement significativement du score, comparativement au placebo. Bien qu'aucune différence minimale cliniquement significative n'ait été établie, les patients, en moyenne, ont eu une amélioration de leur score et sont passés d'une grave invalidité (valeur initiale) à une invalidité modérée. Selon les experts consultés, cette amélioration du score, bien que modeste, est pertinente en pratique clinique, car chez des patients plus gravement atteints, une amélioration de la capacité fonctionnelle et du bien-être est recherchée. Finalement, il n'y a pas eu de comparaison formelle entre les deux schémas posologiques, mais une comparaison naïve suggère une efficacité et une innocuité similaires.

Utilisation du frémonezumab chez des patients ayant déjà eu une réponse inadéquate à deux à quatre classes de traitement prophylactique (Étude FOCUS)

L'étude FOCUS est un essai de phase IIIb, 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 du frémonezumab à celles d'un placebo. Les 838 adultes admis sont atteints de migraine épisodique (6 à 14 jours de céphalée mensuelle, dont au moins 4 jours de migraine) ou chronique, selon les critères diagnostics établis par l'IHS, et ont eu une réponse inadéquate à deux à quatre classes de traitement prophylactique. L'utilisation de médicaments pour soulager la douleur aiguë, tels les triptans, était permise pendant l'étude et les patients

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).
--

en surconsommant étaient admissibles. Toutefois, la prise concomitante de traitements prophylactiques n'était pas permise. Les sujets ont été répartis pour recevoir, par voie sous-cutanée, du frémanezumab mensuel (225 mg une fois par mois), trimestriel (675 mg une fois tous les trois mois) ou un placebo. Il importe de mentionner que les patients atteints de migraine chronique affectés au groupe frémanezumab mensuel ont reçu une dose de charge de 675 mg à la semaine 0 et 225 mg à partir de la semaine 4.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales. Il n'y a pas eu de comparaison formelle entre les deux schémas posologiques. Les principaux résultats, selon une analyse sur la population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant. Une approche de hiérarchisation des tests et la méthode de Hochberg ont été appliquées comme solutions d'ajustement pour contrôler le risque d'erreur de type 1 dû à la multiplicité des tests.

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 FOCUS (Ferrari 2019)

Paramètre d'évaluation (à la semaine 12)	Frémanezumab mensuel ^a (n = 283)	Frémanezumab trimestriel ^b (n = 276)	Placebo (n = 278)
Nombre de jours de migraine ^c Différence c. placebo	-4,1 -3,5 (p < 0,0001)	-3,7 -3,1 (p < 0,0001)	-0,6
Taux de réponse ^d Différence c. placebo	34 % 25 % (p < 0,0001)	34 % 25 % (p < 0,0001)	9 %
Nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux ^e Différence c. placebo	-3,9 -3,4 (p < 0,0001)	-3,7 -3,1 (p < 0,0001)	-0,6
Score HIT-6 ^{f,g,h} Différence c. placebo	-6,1 -3,8 (p < 0,0001)	-5,2 -3,0 (p < 0,0001)	-2,2
Score MIDAS ^{g,h,i} Différence c. placebo	-24,7 -17,7 (p < 0,0001)	-19,7 -12,7 (p = 0,0002)	-7,0

c. : Contre; HIT-6 : *Headache Impact Test*; MIDAS : *Migraine Disability Assessment Questionnaire*.

a L'administration mensuelle consiste en une injection sous-cutanée de 225 mg de frémanezumab. Chez les patients atteints de migraine chronique, une dose de charge de 675 mg a été administrée à la semaine 0 et ils ont reçu une injection de 225 mg à partir de la semaine 4.

b L'administration trimestrielle consiste en trois injections sous-cutanées consécutives de frémanezumab 225 mg pour un total de 675 mg.

c Variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine durant les 12 semaines suivant la 1^{re} injection, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours.

d Pourcentage de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine durant les 12 semaines suivant la 1^{re} injection, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours.

e Variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours d'utilisation de n'importe quel traitement aigu pour la migraine durant les 12 semaines suivant la 1^{re} injection, comparativement aux valeurs obtenues durant la période d'observation de 28 jours.

f HIT-6 : Questionnaire validé permettant d'évaluer l'impact des céphalées sur les capacités fonctionnelles et le bien-être des patients. Les six 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.

g La variation moyenne du score au questionnaire HIT-6 et MIDAS a été évaluée à la semaine 12 comparativement à la valeur initiale obtenue au jour 0 de traitement.

h L'analyse statistique est exploratoire, puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses.

i MIDAS : Questionnaire validé de cinq items permettant d'évaluer l'incapacité fonctionnelle due aux céphalées ou à la migraine en mesurant notamment l'intensité des symptômes et leur impact sur la vie quotidienne des patients. Le questionnaire évalue le nombre de jours où la migraine a limité les activités usuelles des patients dans les trois derniers mois. Plus le score est élevé, plus l'invalidité est importante.

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

- Les résultats de l'étude FOCUS sont soutenus par un devis méthodologique de bonne qualité. La répartition aléatoire est adéquate, la population étant comparable entre les groupes.
- Une dose de charge de 675 mg a été administrée aux patients atteints de migraine chronique recevant la posologie mensuelle; or, cette dose n'est pas recommandée dans la monographie de produit (Teva Canada Innovation 2020). Les experts sont d'avis que l'administration de la dose de charge dans l'essai ne semble pas avoir eu d'effet significatif sur les résultats, vu que l'efficacité observée entre les deux schémas posologiques semble similaire. Ainsi, ils ne considèrent pas cette limite comme préoccupante.

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 échecs thérapeutiques antérieurs ont été documentés de façon stricte, notamment en consultant le dossier médical des patients. Par ailleurs, ils sont présentés selon qu'il s'agit d'un problème d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication, ce qui est adéquat.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées et ceux-ci sont bien répartis entre les groupes. Les sujets sont âgés de 46 ans en moyenne, 84 % sont de sexe féminin et 60 % sont atteints de migraine chronique. Environ 52 % des patients surconsommaient des médicaments pour soulager la douleur aiguë, ce qui reflète le contexte clinique actuel.
- À l'inclusion, le score moyen aux questionnaires MIDAS et HIT-6 correspond à une grave invalidité et les patients ont eu en moyenne 14 jours de migraine par période de 28 jours.
- On rapporte que 50, 32 et 18 % des patients ont eu une réponse inadéquate avec 2, 3 et 4 classes de traitement prophylactique, respectivement. Dans le courant des 10 années précédentes, les traitements prophylactiques ayant mené à une réponse inadéquate sont notamment le topiramate (73 %), les bêta-bloquants (56 %), l'amitriptyline (46 %) et l'onabotulinumtoxinA (26 %).
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Moins de 5 % des patients de chacun des groupes ont abandonné l'étude, ce qui est considéré comme faible.
- Le paramètre d'évaluation principal et les paramètres secondaires sont jugés pertinents.
- Le choix du placebo comme traitement comparateur est considéré comme adéquat puisque la population à l'étude regroupe des patients ayant déjà eu une réponse inadéquate à deux à quatre agents prophylactiques.

Les résultats obtenus à 12 semaines montrent que le frémanezumab réduit davantage qu'un placebo la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine. Bien que modeste, l'ampleur de l'effet entre le frémanezumab (mensuel et trimestriel) et le placebo est considérée comme cliniquement significative. L'effet placebo est relativement bas, ce qui est attendu dans une population de patients ayant eu plusieurs réponses inadéquates aux traitements prophylactiques. En ce qui concerne le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de migraine, on observe une différence absolue de 25 % en faveur du frémanezumab (mensuel et trimestriel) 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 le frémanezumab est considérée comme cliniquement significative. De plus, le frémanezumab mensuel et trimestriel a permis de diminuer de façon significative le nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux, comparativement au placebo. Par ailleurs, la capacité fonctionnelle et la qualité de vie ont été évaluées à l'aide des questionnaires MIDAS et HIT-6. Bien qu'exploratoires, les résultats suggèrent que les deux schémas d'administration du frémanezumab entraînent une réduction statistiquement significativement du score MIDAS et HIT-6, comparativement au placebo. Selon les experts consultés, l'amélioration du score, bien que modeste, est pertinente en pratique clinique, car chez des patients plus gravement atteints, une amélioration de la capacité fonctionnelle et du bien-être est recherchée. Cela corrobore les résultats des études HALO CM et HALO EM. Finalement, il n'y a pas eu de comparaison formelle entre les deux schémas posologiques, mais une comparaison naïve suggère une efficacité et une innocuité similaires.

Par ailleurs, des analyses de sous-groupes préspecifiées selon la classification de la migraine (épisode ou chronique), la fréquence du nombre de jours de céphalée par période de 28 jours en migraine épisodique (4 à 9 jours ou 10 à 14 jours), une réponse inadéquate préalable à 2, 3 et 4 classes de traitement prophylactique et la surconsommation ou non de traitement aigu pour la migraine, ont été

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).

réalisées. Les résultats de ces analyses de sous-groupes suggèrent que les deux schémas posologiques du frémanezumab sont plus efficaces que le placebo, notamment quant à la réduction de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine comparativement à la valeur initiale. Il n'y a pas eu d'analyse qui comparait les résultats des patients ayant eu une réponse inadéquate à deux, trois et quatre classes de traitement prophylactique. De façon naïve seulement, il apparaît que l'efficacité et l'innocuité du frémanezumab semblent similaires, peu importe le nombre de traitements antérieurs. Selon les experts consultés, les patients réfractaires ayant eu une réponse inadéquate à deux classes ou plus de traitement prophylactique sont les plus susceptibles de se faire prescrire le frémanezumab dans la pratique clinique.

Innocuité

La proportion de patients ayant eu au moins un effet indésirable est légèrement supérieure chez les patients ayant reçu du frémanezumab comparativement aux patients ayant reçu le placebo, mais la proportion de patients des groupes frémanezumab ayant eu des effets indésirables est similaire entre les deux schémas posologiques. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le frémanezumab incluent notamment les réactions au site d'injection (douleur, induration et érythème) et les infections des voies respiratoires supérieures. Il est à noter qu'aucune réaction allergique et peu de réactions d'hypersensibilité ont été rapportées. Par ailleurs, les effets indésirables graves ont été peu fréquents et 2 % ou moins des patients ont abandonné l'utilisation du frémanezumab en raison d'un effet indésirable. Peu de patients ont développé des anticorps dirigés contre le frémanezumab et seulement un très faible pourcentage de ceux-ci sont neutralisants.

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 avaient été exclus des études pivots. Une étude contrôlée par placebo a évalué l'impact potentiel de l'érénumab (une dose de 140 mg; I.V.) sur le temps d'exercice dans une épreuve à l'effort chez 88 patients souffrant d'angine stable (Depre 2018). Les conclusions de l'étude sont rassurantes et montrent que l'érénumab n'a pas affecté la durée de l'exercice dans une population de patients à haut risque cardiovasculaire, ce qui confirme que l'inhibition du récepteur du CGRP ne semblerait pas aggraver l'ischémie myocardique. Somme toute, les données d'innocuité cardiovasculaire sont rassurantes. Néanmoins, il importe de mentionner que la monographie du frémanezumab contient une mise en garde pour les patients atteints de maladie cardiovasculaire.

Les données d'innocuité issues d'une étude de prolongation d'un an, dans laquelle les tous les sujets recevaient à double insu le frémanezumab une fois par mois ou tous les trois mois, corroborent celles observées dans les trois études pivots (Goadsby 2020). Par ailleurs, des données exploratoires suggèrent que l'efficacité du traitement se maintient ou s'améliore jusqu'à la semaine 52 chez les patients atteints tant de migraine épisodique que chronique. Il en ressort que le profil d'innocuité du frémanezumab est considéré comme acceptable et similaire à celui observé avec d'autres anticorps inhibiteurs du CGRP.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de Migraine Canada. La lettre reprend des informations que cette association avait soumises en mai 2019 lors de l'évaluation de l'érénumab. De nouveaux aspects et commentaires y figurent également.

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 migraine affecte plusieurs aspects de la vie des patients, sur le plan personnel autant que professionnel. Plusieurs patients doivent s'absenter du travail en raison d'une migraine mal contrôlée, alors que d'autres décident de se présenter tout de même au travail tout en étant incommodés par la douleur, ce qui affecte leur productivité. La migraine entraîne alors une invalidité épisodique lors des crises et plusieurs patients doivent se présenter à l'urgence pour recevoir un traitement contre une crise persistante. Les patients souhaitent par-dessus tout atténuer leur douleur, poursuivre leurs activités personnelles et professionnelles et améliorer leur qualité de vie.

Les traitements aigus ne sont efficaces qu'en ce qui concerne la diminution de la douleur et n'arrivent pas à contrôler les symptômes associés à la phase prodromique et postdromique de la migraine. Par conséquent, si l'on prend en compte toutes les phases d'une crise de migraine (prodromique, crise et postdromique), celle-ci s'étend au-delà de la phase douloureuse et peut durer plusieurs jours. En ce qui concerne les essais de traitements prophylactiques oraux, 22 % des répondants au sondage ont rapporté en avoir déjà essayé 1 à 2, alors que 22 % ont essayé 3 à 4 traitements et 45 % en ont essayé 5 ou plus. Seulement 11 % n'en avaient jamais fait l'essai. De plus, 68 % des répondants ont cessé un traitement prophylactique en raison d'un effet indésirable, dont des troubles cognitifs, de la somnolence et de la fatigue. Ces effets indésirables peuvent affecter la productivité des patients entre leurs crises de migraine. L'essoufflement à l'effort est également cité en tant qu'effet indésirable et il a un impact sur la capacité à pratiquer un exercice physique. Il importe de mentionner que le topiramate a la meilleure évidence clinique en migraine chronique et l'efficacité des autres traitements prophylactiques oraux est extrapolée de leurs bénéfices en migraine épisodique.

Par ailleurs, des patients ont rapporté leur expérience des anticorps inhibiteurs du CGRP. Étant donné que l'érenumab a été le premier disponible sur le marché canadien, les commentaires concernent principalement l'utilisation de celui-ci. Les patients ayant reçu un anticorps inhibiteur du CGRP témoignent d'une efficacité qui se maintient dans le temps. De plus, le taux d'abandon est négligeable. En terminant, certains patients ont eu un fort taux de réponse, soit une réduction de 75 à 100 % de leur migraine.

Perspective du clinicien

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

Les cliniciens mentionnent que les traitements préventifs oraux actuellement disponibles sont peu efficaces et souvent cessés à cause d'effets indésirables. Le choix du traitement se fait notamment en fonction des caractéristiques du médicament (efficacité et effets indésirables), comorbidités du patient et de ses préférences. En pratique, une minorité de patients maintient son traitement prophylactique après un an. Selon les cliniciens, les traitements prophylactiques oraux auraient une efficacité similaire, que ce soit pour la migraine épisodique ou chronique.

En ce qui concerne les traitements prophylactiques injectables, les cliniciens rapportent que l'efficacité des anticorps inhibiteurs du CGRP semble somme toute semblable à celle de l'onabotulinumtoxinA pour le traitement de la migraine chronique, mais serait supérieure aux traitements oraux quant à la réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de migraine, paramètre d'évaluation pertinent en clinique. Il importe de mentionner que l'onabotulinumtoxinA s'accompagne de multiples injections, ce qui implique un fardeau additionnel pour le patient.

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 cliniciens sont d'avis que le frémanezumab constitue une alternative aux traitements prophylactiques usuels. Cependant, le besoin de santé se situe surtout chez les patients atteints de migraine chronique réfractaire et se limite aux patients qui ont déjà fait plusieurs essais de traitements prophylactiques oraux. Néanmoins, le besoin de nouvelles options thérapeutiques chez les individus souffrant de migraine épisodique à haute fréquence est également important, car cette forme de la maladie peut être presque aussi invalidante que la forme chronique. Chez ces patients, la prophylaxie devrait être basée, non seulement sur le nombre mensuel de jours de céphalées, mais également sur l'intensité de ces dernières.

Cette perspective s'appuie notamment sur celle de deux consensus d'experts (AHS 2019, Sacco 2019). Les experts américains sont d'avis que l'utilisation des anticorps inhibiteurs du CRGP peut être envisagée, notamment chez des patients atteints de migraine épisodique (8 à 14 jours de céphalées par mois ou 4 à 7 jours de céphalées par mois avec une composante d'invalidité modérée) ayant eu au moins un échec thérapeutique à 2 traitements de fond ou chez les patients atteints de migraine chronique ayant eu au moins un échec thérapeutique à 2 traitements de fond ou après une réponse inadéquate à l'onabotulinumtoxinA (AHS 2019). Ils considèrent qu'une réduction d'au moins 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 abondent dans le même sens, soit d'offrir un anticorps inhibiteur du CRGP aux patients atteints de migraine chronique ou épisodique après une réponse inadéquate à au moins deux traitements prophylactiques (Sacco 2019).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du frémanezumab est démontrée pour le traitement prophylactique de la migraine chez des adultes ayant au moins quatre migraines par mois.

Motifs de la position unanime

- Les études cliniques pivots, jugées de bonne qualité méthodologique, ont démontré que le frémanezumab est un traitement prophylactique efficace chez les personnes atteintes de migraine chronique et de migraine épisodique, comparativement au placebo. Des données cliniques comparant de façon directe le frémanezumab à un traitement actif ne sont toutefois pas disponibles.
- 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.
- Des données montrent l'efficacité du frémanezumab chez des patients ayant eu deux à quatre échecs thérapeutiques.
- Le frémanezumab améliore la fonctionnalité et la qualité de vie des patients atteints de migraine. Bien que d'ampleur modeste, le bénéfice est jugé cliniquement significatif en pratique clinique pour la population visée.
- Le frémanezumab a un profil d'innocuité acceptable.

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).

- Bien que plusieurs options thérapeutiques soient disponibles pour le traitement prophylactique de la migraine, leur efficacité est souvent modeste, leur profil d'innocuité défavorable et leur taux d'adhésion plutôt faible. Le frémanezumab pourrait contribuer à combler un besoin de santé considéré comme important, particulièrement chez les patients avec une atteinte plus grave.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie de frémanezumab contenant une dose de 225 mg est de 585 \$. Le coût de traitement annuel est de 7 020 \$, qu'il soit administré à raison de 225 mg par mois ou de 675 mg tous les trois mois. Il est supérieur à celui des traitements prophylactiques de la migraine inscrits sur les listes des médicaments, dont l'amitriptyline, le topiramate et le propranolol (18 à 355 \$) qui figurent parmi les plus couramment utilisés.

Du point de vue pharmacoéconomique, des analyses non publiées ont été soumises par le fabricant. Les analyses principales ont notamment pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du frémanezumab comparativement à l'érénumab et au placebo, chez les patients souffrant d'au moins quatre jours de migraine par mois. Ce RCUI est obtenu par une pondération de RCUI estimés pour quatre sous-groupes de patients, soit ceux atteints de migraines épisodiques ainsi que ceux atteints de migraines chroniques, chacun catégorisé selon qu'il a ou non fait l'essai d'au moins deux traitements prophylactiques antérieurs. La pondération est réalisée selon la prévalence estimée de chacun de sous-groupes d'après des hypothèses épidémiologiques. Des analyses secondaires comparant le frémanezumab à d'autres alternatives de soins sont également présentées. Parmi celles-ci, notons le topiramate, l'amitriptyline, le propranolol ainsi que l'onabotulinumtoxinA. Ces analyses :

- se basent sur un modèle de transition à trois états de santé (avec rétention de mémoire pour le risque de décès), à savoir un état en traitement prophylactique, un état sans traitement prophylactique et un état absorbant de décès. Le nombre moyen de migraines par mois est estimé à chaque cycle, ce dernier variant selon la présence et le choix de chaque traitement prophylactique évalué;
- sont réalisées selon un horizon temporel de 10 ans;
- s'appuient principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de la méta-analyse en réseau soumise par le fabricant pour la comparaison avec le placebo. Pour la comparaison avec les traitements prophylactiques oraux, l'analyse s'appuie sur une comparaison indirecte naïve entre ces derniers et le frémanezumab, tirée d'un rapport de l'*Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) sur les inhibiteurs du CGRP (ICER 2018);
- présument d'une diminution du nombre mensuel (28 jours) moyen de migraines aux semaines 4, 8, 12 et 16, d'une ampleur spécifique à chaque traitement comparé. Ce nombre est par la suite présumé stable sur tout l'horizon temporel. À l'arrêt d'un traitement, l'effet du placebo est appliqué;
- retiennent des valeurs d'utilité estimées par un algorithme de transformation publié (Gillard 2012) permettant de traduire les scores issus du *Migraine-Specific Quality of life* (MSQOL), qui ont été mesurés dans l'étude FOCUS, en scores de préférence *EuroQoL group 5-dimension* à cinq dimensions (EQ-5D-5L). Une valeur d'utilité distincte est estimée pour chaque possibilité de fréquence mensuelle des migraines (0 à 28 migraines par mois);
- sont réalisées selon la perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts du traitement prophylactique de la migraine, des suivis médicaux, des hospitalisations et des traitements aigus

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).

des crises migraineuses. En outre, des coûts autres que ceux des soins de santé sont considérés, notamment ceux liés au présentisme et à l'absentéisme, lesquels sont estimés à partir de la fréquence mensuelle des migraines.

Selon le fabricant, son RCUI suivant une pondération est estimé à ■ \$/QALY par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, il note que le modèle répond à la plupart des recommandations émises par un panel d'experts en médecine et en économie de la santé sur la modélisation de la migraine (Ronan 2020), à l'exception de la représentation du statut de réponse au traitement.

L'INESSS considère qu'il est préférable de distinguer l'efficacité du frémanezumab dans certaines populations distinctes plutôt que regroupées, puisque la sélection de l'intervention comparée en dépend. L'analyse de l'efficacité du frémanezumab est donc réalisée dans deux populations. Dans la première, l'efficacité est évaluée chez l'ensemble des patients atteints de quatre jours de migraine ou plus par mois et compare le frémanezumab à l'usage des traitements prophylactiques oraux. Dans la deuxième, l'efficacité est évaluée dans le sous-groupe de patients ayant eu une réponse inadéquate à trois classes de traitement prophylactique et compare le frémanezumab à l'absence de traitement prophylactique. Cette deuxième analyse amalgame les patients atteints de migraine chronique et épisodique.

Comparaison avec les traitements prophylactiques oraux

Lorsque l'efficacité du frémanezumab est évaluée chez l'ensemble des patients souffrant de quatre jours de migraine par mois ou plus, l'INESSS considère qu'il est plus pertinent de s'appuyer sur une comparaison avec les traitements prophylactiques oraux, puisqu'ils constituent les seules options inscrites sur les listes des médicaments et qu'ils sont indiqués ou recommandés pour le traitement prophylactique de la migraine. Notons que l'analyse secondaire du fabricant comparant notamment le frémanezumab au topiramate estime un RCUI de ■ \$/année de vie ajustée pour la qualité (QALY) gagnée. Toutefois, l'INESSS considère qu'en l'absence de données comparatives fiables, il n'est pas adéquat de réaliser une étude coût-utilité par rapport aux traitements prophylactiques oraux. De ce fait, l'INESSS propose plutôt une analyse coût-conséquence, similaire à celle réalisée lors de l'évaluation de l'érenumab ([INESSS 2019](#)). Ainsi, à la suite de cette analyse par rapport au topiramate, à l'amitriptyline et au propranolol, il émet les constats suivants :

- En l'absence de données fiables, l'INESSS ne peut conclure sur l'efficacité et l'innocuité du frémanezumab en comparaison des agents prophylactiques oraux.
- En ce qui concerne les modalités d'administration, le frémanezumab est administré mensuellement ou tous les trois mois de façon sous-cutanée à l'aide d'une seringue préremplie. Certains patients pourraient préférer une injection mensuelle à la prise quotidienne de comprimés, et inversement. Aucun avantage net basé sur ce constat n'est toutefois octroyé à l'un ou l'autre de ces traitements.
- En tenant compte du coût d'acquisition, des services professionnels du pharmacien ainsi que de la marge bénéficiaire du grossiste, le coût de traitement annuel du frémanezumab (7 513 à 7 587 \$) est nettement supérieur à celui du topiramate (495 \$), de l'amitriptyline (148 \$) ou du propranolol (156 \$).

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).

Comparaison avec l'absence de traitement prophylactique

L'INESSS juge raisonnable de considérer qu'un patient ayant fait l'essai de trois traitements prophylactiques issus de classes thérapeutiques différentes, sans réponse adéquate, est généralement à court d'options. Ainsi, il est jugé adéquat de comparer le frémanezumab à ces derniers dans le sous-groupe spécifique de patients ayant eu une réponse inadéquate à trois classes de traitements antérieurs, indépendamment de la fréquence des migraines. L'INESSS a donc réalisé une analyse à l'aide du modèle pharmacoeconomique soumis portant sur les patients atteints de migraine chronique ayant fait l'essai de trois classes de traitements antérieurs. Des éléments qui ont un impact sur l'estimation du RCUI ont été relevés et, parmi les modifications apportées, notons les suivantes :

- Population et données cliniques : Le fabricant s'appuie sur les résultats de la méta-analyse en réseau soumise pour estimer le nombre mensuel moyen de migraines au départ, ainsi que l'effet des traitements dans les quatre sous-groupes de patients susmentionnés. Puisque l'INESSS évalue l'efficacité du frémanezumab dans une population différente que celle proposée dans l'analyse du fabricant, il retient plutôt les données de l'étude FOCUS. Par ailleurs, l'utilisation de ces dernières admet l'hypothèse d'un effet moyen du frémanezumab qui serait similaire entre les patients ayant eu deux, trois ou quatre échecs antérieurs. Cette hypothèse s'appuie sur les résultats d'analyses de sous-groupes préspecifiées de cette même étude. Selon l'INESSS, la diminution du nombre de migraines par mois offert par le frémanezumab comparativement au placebo dans chacun de ces sous-groupes ne permet pas de distinguer de différence en fonction du nombre d'échecs antérieurs. Il retient donc plutôt la valeur moyenne de l'étude FOCUS, soit une réduction de 3,5 jours de migraine par mois, par rapport au placebo, et un nombre mensuel moyen au départ de 14,3 jours de migraine.
- Horizon temporel : Le fabricant retient un horizon temporel de 10 ans dans son scénario de base. Bien que cet horizon ne permette pas de capturer l'ensemble des coûts et des bénéfices de santé qui pourraient découler de l'administration du frémanezumab, l'INESSS considère qu'il constitue un choix acceptable. En effet, étant donné les domaines d'incertitudes importants, tels que celui de l'évolution naturelle de la maladie, l'INESSS estime qu'il ne serait pas adéquat d'utiliser un horizon temporel à vie en scénario de base. Toutefois, un tel scénario est présenté à titre indicatif en analyse de sensibilité. Une analyse sur un horizon temporel plus court, soit de deux ans, a également été réalisée; ce dernier correspond à celui retenu par le ICER lors de son évaluation des inhibiteurs du CGRP (ICER 2018).
- Perspective : L'analyse du fabricant tient compte des pertes de productivité qui découlent des migraines. Il est présumé que chaque migraine additionnelle par mois est associée à plus d'absentéisme et de présentéisme. Un gain de productivité serait donc directement associé à la réduction moyenne du nombre de jours de migraine par mois. Le fabricant s'appuie sur les réponses des patients portant spécifiquement sur la productivité, tirées du questionnaire MIDAS soumis aux sujets d'études sur l'éreumab. Selon l'INESSS, cette méthodologie paraît raisonnable, mais peut difficilement être vérifiée et les résultats comparatifs de nature descriptive n'ont pas fait l'objet d'une analyse statistique. L'INESSS considère qu'en raison du peu de documentation disponible à ce sujet, il demeure incertain que le frémanezumab puisse permettre d'atténuer les pertes de productivité occasionnées par des migraines fréquentes. Enfin, notons qu'une analyse de la productivité des patients inclus dans l'étude HALO-CM suggère que le frémanezumab ne réduit pas de façon statistiquement significative l'absentéisme chez ceux-ci (Lipton 2020). Dans l'ensemble, compte tenu du fait qu'un gain de productivité est plausible, mais incertain, l'INESSS explore ce

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).

bénéfice en analyse de sensibilité. Le scénario de base est donc réalisé selon la perspective du système public de santé et de services sociaux.

- Valeurs d'utilité : Le fabricant attribue une valeur d'utilité distincte pour chaque migraine additionnelle par mois, selon un algorithme de transformation entre le score MSQOL et le score EQ-5D-5L. Bien que des données EQ-5D-3L aient également été collectées dans l'étude FOCUS, celles-ci étaient uniquement obtenues lors des visites médicales, et ne représentent pas nécessairement l'état général du patient au cours du dernier mois, à la différence du questionnaire MSQOL. Ainsi, l'INESSS conserve les valeurs d'utilité proposées par le fabricant. Il a également relevé les données publiées de Sussman (2018), lesquelles sont estimées à partir de données provenant de l'*International Burden of Migraine Study* (Payne, 2011). Toutefois, en raison des limites associées à un regroupement des fréquences de migraine en catégories, plutôt que comme une variable continue, ces données sont plutôt retenues en analyse de sensibilité.
- Durée de l'effet : Le fabricant émet l'hypothèse selon laquelle l'efficacité du frémanezumab se maintiendrait aussi longtemps que les patients suivront parfaitement leur traitement. Or, le frémanezumab est un produit biologique et est sujet à un potentiel immunogène. La monographie du produit indique en effet qu'environ 1 % des patients traités ont développé des anticorps neutralisants à 52 semaines ([Teva Canada Innovation](#)). Selon les experts consultés, il est également attendu que l'effet du traitement se maintienne chez les patients toujours en traitement. Conséquemment, l'INESSS retient l'hypothèse d'une ampleur d'effet constante dans le temps dans son scénario de base, mais explore en analyse de sensibilité une atténuation progressive de cet effet. Selon cette analyse, l'effet du traitement ne se distinguerait plus de celui du placebo après 10 ans.

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

- Histoire naturelle de la migraine épisodique ou chronique : Le modèle du fabricant repose sur l'hypothèse d'une stabilisation du nombre de migraines à long terme, avec ou sans traitement. Or, l'évolution nette à long terme du nombre moyen de jours de migraine par mois dans la population demeure inconnue. En effet, les migraines peuvent devenir plus nombreuses ou encore se résorber avec le temps. Notons qu'il est généralement admis que les migraines disparaissent chez plusieurs patientes après la ménopause. Ce domaine d'incertitude, d'ordre structurel, n'a pas été exploré.
- Règles d'abandon de traitement : En pratique clinique, il est fréquent que le traitement soit cessé après 12 à 24 semaines si l'effet obtenu est insuffisant (règle d'abandon négative). Si le traitement n'est pas cessé, il est également possible de réévaluer périodiquement s'il est toujours nécessaire de le maintenir à mesure que les migraines se raréfient (règle d'abandon positive). Le modèle du fabricant permet l'application de ces règles en recourant à un seuil du nombre absolu de migraines par mois, plutôt qu'à un seuil de la diminution relative du nombre migraine par mois, ce qui est jugé inadéquat. Les règles d'abandon n'ont donc pas été intégrées dans les analyses de l'INESSS. L'effet net de la considération de ces deux règles sur le ratio est incertain.

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 différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le frémanezumab à l'absence de traitement prophylactique

Perspective MSSS	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE PONDÉRÉ DU FABRICANT				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Population et données cliniques	0,00	0,19	13 824	71 035
2. Horizon temporel				
a. 2 ans	0,00	0,09	5 942	68 389
b. À vie	0,00	0,21	13 525	63 064
3. Perspective	0,00	0,14	12 263	98 653
4. Valeurs d'utilité	0,00	0,13	12 646	99 189
5. Durée de l'effet	0,00	0,14	16 494	115 517
SCÉNARIO DE BASE				
1+3	0,00	0,19	19 886	102 187
BORNE INFÉRIEURE				
1+2b	0,00	0,21	14 778	70 965
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2a+3+4+5	0,00	0,06	9 085	164 470
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 11 % que le RCUI soit ≤ à 50 000 \$/QALY gagné et de 31 % qu'il soit ≤ à 100 000 \$/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant. Les analyses univariées ne peuvent être comparées au scénario de base pondéré du fabricant. Elles sont ancrées par rapport à l'un des scénarios réalisés par le fabricant en amont de la pondération des résultats.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable comparativement à l'absence de traitement prophylactique est estimé à 102 187 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est de 11 ou 31 %, respectivement.

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. Le frémanezumab pourrait augmenter les capacités et la productivité des patients atteints de migraine.

Les cliniciens, en accord avec les consensus d'experts, considèrent le frémanezumab 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 (estimés à environ 50 000 selon des hypothèses épidémiologiques), l'INESSS juge qu'il serait raisonnable de recommander l'essai de

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).

trois classes de traitement prophylactique oral, 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 du frémanezumab pour la prophylaxie de la migraine chez les patients ayant plus de quatre jours de migraine par mois. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques 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 personnes âgées de 18 ans ou plus (An 0)		s.o.
Nombre d'adultes bénéficiaires du RPAM (An 0)		3 182 961
Prévalence de la migraine ^a	%	6,8 %
<i>Stratification des jours de migraines par mois</i>	<i>Épisodique</i>	<i>Chronique</i>
Répartition selon la fréquence des migraines	%	80 %
Patients atteints de ≥4 jours de migraine par mois	%	21 %
Patients consultant un médecin pour leurs migraines	%	s. o.
Patients avec un diagnostic de migraine	%	s. o.
Patients traités ou dans l'attente d'un traitement	%	65 %
Taux de couverture par le RPAM	%	s. o.
Nombre de patients admissibles (sur 3 ans)		
Migraine épisodique (An 0)		23 635
Migraine chronique (An 0)		28 137
Total (sur 3 ans)	et	52 313, 52 859 et 53 410
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du frémanezumab (sur 3 ans)		
Migraine épisodique	%	s. o.
Migraine chronique	% et %	s. o.
Total	% et %	10 %, 14 % et 18 %
Provenance des parts de marché		
IECA ou ARA ou BB	s. o.	14,5 %
Propranolol	%	s. o.
Antidépresseurs	s. o.	30,3 %
Amitriptyline	%	s. o.
Topiramate	%	14,5 %
BCC	s. o.	9,7 %
Autres ^a	%	10,9 %
Absence de prophylaxie	s. o.	20 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Intégration des patients incidents	Instantanée	Demi-année
Coût annuel		
Frémanezumab	\$	7 548 \$
IECA ou ARA ou BB	s. o.	167 \$
Propranolol	\$	s. o.
Antidépresseurs	s. o.	182 \$
Amitriptyline	\$	s. o.
BCC	s. o.	491 \$
Topiramate	\$	530 \$
Autres ^a	\$	270 \$
Absence de prophylaxie	s. o.	0 \$

ARA : Antagoniste des récepteurs de l'aldostérone; BB : Bêta-bloquants; BCC : Bloqueur des canaux calciques; IECA : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II; RPAM : Régime public d'assurance médicaments; s. o. : Sans objet.

a Pour le fabricant, les traitements « autres » représentent tout agent oral autre que le topiramate, l'amitriptyline et le propranolol. Dans l'analyse de l'INESSS, les autres traitements sont composés du divalproex sodique, de la gabapentine, de l'acide valproïque et du pizotifène.

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 le fabricant, le traitement sur 3 ans de ■ patients ayant 4 jours de migraine ou plus par mois engendrerait un impact budgétaire net de ■ \$ sur le budget de la RAMQ.

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 :
 - Nombre de bénéficiaires du RPAM : Le fabricant s'appuie sur le nombre d'individus âgés de 18 ans ou plus au Québec pour estimer la population admissible. Pour sa part, l'INESSS circonscrit plutôt directement le nombre d'adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments (RPAM).
 - Prévalence de la migraine : Le fabricant estime la prévalence de la migraine à ■ % selon les données canadiennes du sondage « Problèmes neurologiques dans la population à domicile » (Statistique Canada, 2011). Pour sa part, l'INESSS l'estime spécifiquement dans la population québécoise à 6,8 % selon l'étude de Ramage-Morin (2014), laquelle est basée sur l'« Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes » (Statistique Canada, 2011). L'INESSS note que, bien que les données de ces deux sondages aient été collectées directement auprès d'individus, les critères d'un cas prévalent prévoyaient que ces derniers devaient répondre avoir reçu un diagnostic de migraine par un médecin. Cette nuance a un impact sur d'autres hypothèses de l'analyse.
 - Répartition selon la fréquence des migraines : Le fabricant estime la proportion de patients atteints de migraine chronique à partir de l'étude *Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes* (CaMEO) (Dodick 2016). Dans ce panel transversal réalisé sur le Web auprès de patients migraineux, ■ % des répondants étaient atteints de migraine chronique. L'INESSS considère que cette proportion constitue vraisemblablement une sous-estimation de la quantité réelle de patients atteints de migraine chronique. Il retient plutôt une proportion de 20 %, estimation exprimée par les experts lors de multiples évaluations sur la migraine.
 - Patients atteints de quatre jours de migraine ou plus par mois : Le fabricant s'est basé sur la donnée publiée par l'INESSS dans l'extrait d'avis portant sur l'éreñumab (INESSS 2019). La même donnée est également utilisée par l'INESSS, mais celle-ci a été ventilée pour tenir compte de la stratification entre les patients atteints de migraine épisodique et chronique. Pour les patients atteints de migraine épisodique, l'estimation utilisée a été calculée par l'INESSS à partir des données publiées sur la distribution de la fréquence des céphalées par mois dans une étude du fardeau de la migraine (Lipton 2007). En ce qui concerne les patients atteints de migraine chronique, ils subissent tous, par définition, au moins quatre jours de migraine par mois.
 - Patients consultant un professionnel et recevant un diagnostic : Pour les patients atteints de migraine chronique, le fabricant estime le taux de consultation et le taux de diagnostic à partir du sondage Web CaMEO précité. Notons que le taux de diagnostic de migraine de 24,6 % fait référence à un diagnostic spécifique de « migraine chronique ou transformée », signifiant que certains patients atteints de migraine chronique auraient pu être répertoriés comme étant atteints de migraine épisodique. Le taux de diagnostic menant à une prise en charge pourrait donc être supérieur. Pour les patients atteints de migraine épisodique, les données proviennent d'une analyse rétrospective portant sur des patients sondés en 2009 et dont le score MIDAS était supérieur à 2 points (Lipton 2013). L'INESSS considère que les

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 de prévalence employées incluent déjà un taux de diagnostic et n'ajoute pas d'hypothèse à cet égard.

- Patients traités ou dans l'attente d'un traitement : Le fabricant estime ces taux à partir des mêmes sources ayant servi à renseigner le taux de consultation et de diagnostic. Il demeure contre-intuitif d'émettre l'hypothèse voulant que la proportion de patients traités soit inférieure chez ceux atteints de la forme chronique comparativement à ceux atteints de la forme épisodique. L'INESSS note que, parmi les patients retenus pour un sondage international sur le fardeau de la migraine, 90 % des patients sondés déclaraient avoir déjà essayé un traitement (Martelletti 2018). Ces patients étaient notamment recrutés par l'intermédiaire des organisations du soutien aux patients atteints de migraine, ce qui pourrait s'accompagner d'un biais de sélection. L'INESSS reprend donc les hypothèses retenues lors de l'évaluation de l'érenumab (INESSS 2019). Il est donc plutôt considéré qu'environ 65 % des patients diagnostiqués recevraient un traitement, ou souhaiteraient en essayer un nouveau s'ils ont déjà épuisé plusieurs classes thérapeutiques.

Dans l'ensemble, l'INESSS estime un nombre plus important de patients admissibles au traitement, ce qui augmente l'estimation de l'impact budgétaire.

- Parts de marché du frémanezumab : Le fabricant estime que le frémanezumab occupera, 3 ans après son inscription, ■ % du marché des patients avec migraines épisodiques et ■ % du marché des patients avec migraines chroniques. Pour sa part, l'INESSS retient plutôt les parts de marché parmi l'ensemble des patients ayant 4 jours de migraine ou plus par mois à 18 %, après 3 ans, selon l'avis d'experts. 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.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 122 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du frémanezumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 9 324 patients seraient traités au cours de ces années. Compte tenu de l'incertitude entourant les hypothèses épidémiologiques ainsi que les parts de marché, cette estimation pourrait vraisemblablement varier de 51 à 153 M\$.

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 du frémanezumab après l'essai de quelques traitements prophylactiques oraux, l'INESSS a exploré l'impact budgétaire possible d'une inscription concernant une population ayant fait l'essai de trois classes de traitement prophylactique. Les modifications les plus importantes sont les suivantes :

- Population admissible au traitement : Le nombre de patients admissibles a été ajusté à la baisse, selon l'hypothèse, provenant de l'avis d'experts, voulant que ceux faisant l'essai d'au moins trois classes de traitement prophylactique représentent respectivement 23 et 35 % des patients atteints de migraine épisodique et chronique ayant quatre jours de migraines ou plus par mois. Cela ramène la taille de la population admissible à 15 444, 15 605 et 15 768 patients aux années 1, 2 et 3, respectivement (au lieu d'environ 50 000 patients chaque année). À la lumière des données du sondage précité de Martelletti (2018), ce nombre pourrait être sous-estimé, considérant que 68 % des patients sondés ayant tenté un traitement l'ont changé deux fois ou plus. Cette proportion représente toutefois deux échecs plutôt que trois.
- Parts de marché du frémanezumab : L'INESSS considère que cette sous-population constitue plus spécifiquement celle pour laquelle le frémanezumab serait privilégié par les cliniciens. Après

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).

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 18, 25 et 32 % (au lieu de 10, 14 et 18 % initialement). Notons que ces parts de marché sont plus basses que celles qui avaient été estimées lors de l'évaluation de l'érenumab. L'usage attendu par les cliniciens suivant leur expérience ainsi que l'estimation du nombre de patients qui pourront en bénéficier davantage ont été revus à la baisse.

Ces analyses comportent une limite importante au sujet de la façon dont les traitements sont remplacés. En pratique clinique, pour un patient qui recevrait déjà un agent prophylactique pour le traitement de la migraine, les cliniciens ajouteraient le frémanezumab au régime thérapeutique avant de retirer l'agent oral, ce qui ferait que ces derniers ne seraient pas immédiatement remplacés. Une période typique de chevauchement serait d'environ six mois. L'analyse présentée s'appuie sur l'hypothèse selon laquelle les traitements comparateurs sont remplacés dès l'instauration du frémanezumab, ce qui sous-estime légèrement l'impact budgétaire net. D'autre part, le taux d'abandon de traitement chez les non-répondants n'est pas considéré, ce qui signifie que tous les patients sont présumés poursuivre le traitement d'une année à l'autre. Pour des parts de marché équivalentes, mais qui tiendraient compte d'abandons annuels, une plus grande proportion des patients aux années 2 et 3 seraient nouvellement traités. Le coût moyen du traitement de ces patients étant vraisemblablement inférieur, l'impact budgétaire serait affecté à la baisse.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Ajovy^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique des patients ayant au moins quatre jours de migraine ou plus par mois et ayant fait l'essai d'au moins trois classes de traitement prophylactique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	9 757 309 \$	23 450 499 \$	31 403 318 \$	64 611 127 \$
Nombre de personnes	2 780	3 901	5 046	5 046
IMPACT NET^c				
RAMQ	10 039 435 \$	24 639 745 \$	33 033 698 \$	67 712 878 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			28 322 252 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			84 641 098 \$

- 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 des hypothèses épidémiologiques du fabricant portant sur la prévalence, la répartition entre la migraine épisodique et chronique, le taux de consultation et le taux de diagnostic. Ceci ramène de 15 800 à environ 6 600 le nombre de patients à admissibles à 3 ans.
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prise des parts de marché par le frémanezumab plus élevée de 25 % (23, 31 et 40 %, au lieu de 18, 25 et 32 %).

Dans l'ensemble, la restriction de l'analyse au sous-groupe de patients ayant eu une réponse inadéquate à trois classes de traitement prophylactique diminue de façon importante l'impact budgétaire. Après l'inscription du frémanezumab, l'incidence budgétaire nette du traitement de 5 046 patients sur le budget de la RAMQ s'élèverait plutôt à 67,7 M \$ sur 3 ans.

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 et exemples économiques

L'inscription du frémanezumab, dont le coût de traitement par personne est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 22,6 M\$ pour le traitement de 3 909 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.

Coût d'opportunité lié à l'inscription du frémanezumab — exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 22 570 959 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement prophylactique par le frémanezumab des patients souffrant de 4 jours de migraines ou plus par mois et ayant fait l'essai d'au moins trois classes de traitement prophylactique	5 774 \$ en coût additionnel moyen par patient	3 909 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 \$/heure	312 486 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 \$/place	328 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	301 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 \$/jour	94 439 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 majoritairement d'avis de ne pas inscrire le frémanezumab sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique de la migraine chez des adultes ayant au moins quatre migraines par mois.

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

Motifs de la position majoritaire

Malgré le fait que le frémanezumab administré selon un schéma posologique mensuel et trimestriel :

- Ait démontré son efficacité contre placebo pour le traitement prophylactique des migraines;
- Améliore la fonctionnalité et la qualité de vie des patients atteints de migraine;
- Soit bien toléré et son profil d'innocuité est similaire à ce qui a été rapporté avec les autres anticorps inhibiteurs du CGRP;
- Représente une alternative aux traitements actuellement disponibles qui pourrait contribuer à combler une partie du besoin de santé considéré comme important;

Il demeure que :

- Pour les patients ayant au moins quatre migraines par mois, le frémanezumab est beaucoup plus coûteux que les autres traitements prophylactiques oraux de la migraine. En l'absence

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 données comparatives avec ces derniers, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer adéquatement l'efficacité du frémanezumab pour cette indication.

- Pour les patients ayant déjà eu une réponse inadéquate à trois classes thérapeutiques, selon l'analyse jugée la plus plausible, le ratio coût-utilité incrémental serait de 102 187 \$/QALY gagné comparativement à l'absence de traitement prophylactique. Cela en fait une option jugée non efficiente.
- Des coûts importants d'environ 67,7 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription du frémanezumab pour le traitement des patients souffrant de quatre jours de migraines ou plus par mois et ayant fait l'essai de trois traitements prophylactiques.

Motifs de la position minoritaire

- La démonstration de l'amélioration de la qualité de vie, combinée à l'appréciation des estimations de l'efficacité et de l'impact budgétaire, fait qu'il serait raisonnable de rembourser le frémanezumab, si son usage était encadré par une indication de paiement ciblant les patients ayant fait l'essai d'au moins trois traitements prophylactiques et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique. Par conséquent, la position minoritaire est de recommander un avis d'inscription sous ces deux dernières conditions.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Advenant une entente d'inscription pour le frémanezumab, 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.

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).

- Lors des présents travaux, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau non publiée ayant pour but de comparer notamment l'efficacité et l'innocuité du frémanezumab avec celles d'autres traitements prophylactiques de la migraine injectables, notamment l'érenumab et l'onabotulinumtoxinA. Bien que cette analyse ait une méthodologie adéquate, elle n'a pas été retenue par l'INESSS étant donné que ces comparateurs ne sont pas inscrits sur les listes. Toutefois, à titre exploratoire, mentionnons que les résultats indiquent que les différents anticorps inhibiteurs du CGRP et l'onabotulinumtoxinA (migraine chronique seulement) auraient une efficacité et innocuité relativement similaires, et ce, peu importe le nombre d'échecs thérapeutiques préalables des traitements prophylactiques oraux. Le coût annuel de traitement associé à l'érenumab a été estimé à 6 907 \$ (INESSS 2019). Celui de l'onabotulinumtoxinA a été estimé à 4 549 \$, ce qui tient compte de coûts d'administration, de suivis médicaux et de pertes de productivité (INESSS 2019). Ce dernier est uniquement indiqué pour le traitement de la migraine chronique. Le frémanezumab est plus coûteux que ces deux traitements.
- À partir de l'analyse, chaque baisse de 1 % du prix de l'érenumab diminue d'environ 698 358 \$ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- L'INESSS a transmis à la ministre des recommandations d'inscription pour l'onabotulinumtoxinA et pour l'érenumab en 2019, à certaines conditions. La ministre ayant sursis à la décision d'inscription, leur utilisation n'a pas été considérée dans les analyses du présent avis. Notons également que certains ont reçu le galcanézumab (Emgality^{MC}) par la mesure du patient d'exception en 2020. Le coût total imputé à la RAMQ et découlant du remboursement en 2020 de ces trois traitements par cette mesure était d'environ 800 000 \$. Dans l'hypothèse où le nombre de patients recevant ces derniers n'augmenterait pas dans les trois prochaines années, ce montant pourrait être annuellement déduit de l'impact budgétaire net.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **American Headache Society.** The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2019;59(1):1-18.
- **Burton WN, Landy SH, Downs KE, et coll.** The impact of migraine and the effect of migraine treatment on workplace productivity in the United States and suggestions for future research. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(5):436-45.
- **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.
- **Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R, et coll.** Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. *J Clin Epidemiology* 2006;59:347-80.
- **Depre C, Antalík L, Starling A, et coll.** A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of erenumab on exercise time during a treadmill test in patients with stable angina. *Headache.* 2018 May;58(5):715-23.
- **Dodick DW, Loder EW, Manack Adams A et coll.** Assessing barriers to chronic migraine consultation, diagnosis, and treatment: results from the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study. *Headache.* 2016;56(5):821-34.
- **Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et coll.** Effect of frémanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319(19):1999-2008.
- **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.

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).

- **Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et coll.** Frémanezumab 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.
- **Gillard PJ, Devine B, Varon SF, et coll.** Mapping from disease-specific measures to health-state utility values in individuals with migraine. *Value Health*. 2012 May;15(3):485-94.
- **Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et coll.** Long-term safety, tolerability, and efficacy of frémanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology* 2020;95(18):e2487-e2499.
- **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.
- **Institute for Clinical and Economic Review (ICER).** Calcitonin gene-related peptide (CGRP) inhibitors as preventing treatments for patients with episodic or chronic migraine: Effectiveness and Value, Final Evidence Report; 2018. Disponible à : http://icerorg.wpengine.com/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Migraine_Final_Evidence_Report_070318.pdf
- **Institut National D'Excellence en Santé et Services Sociaux (INESSS).** Aimovig^{MC} – Migraine; 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 Services Sociaux (INESSS).** Botox^{MC} – Migraine chronique; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2019/Botox_migraine_2019_04.pdf
- **Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et coll.** Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy *Neurology*. 2007;68(5):343-49.
- **Lipton RB, Brennan A, Palmer S, et coll.** Estimating the clinical effectiveness and value-based price range of erenumab for the prevention of migraine in patients with prior treatment failures: a US societal perspective. *Journal of medical economics*. 2018;21(7):666-75.
- **Lipton RB, Cohen JM, Gandhi SK, et coll.** Effect of fremanezumab on quality of life and productivity in patients with chronic migraine *Neurology* Aug 2020;95(7).
- **Lipton RB, Diamond S, Reed M.** Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001 Jul-Aug;41(7):638-45.
- **Lipton RB, Serrano D, Holland S.** Barriers to the diagnosis and treatment of migraine: effects of sex, income, and headache features. *Headache*. 2013 Jan;53(1):81-92.
- **Martelletti P, Schwedt TJ, Lanteri-Minet M, et coll.** My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. *J Headache Pain*. 2018 Nov 27;19(1):115.
- **Natoli J, Manack A, Dean B, et coll.** Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia* 2010;30(5):599-609.
- **Payne KA, Varon SF, Kawata AK, et coll.** The International Burden of Migraine Study (IBMS): Study design, methodology, and baseline cohort characteristics *Cephalalgia* 2011; 31: 1116-1130.
- **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.
- **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.
- **Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et coll.** Frémanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017;377(22):2113-22.

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).

- **Statistique Canada.** Enquête sur la santé des collectivités, 2011. Disponible à : <https://www23.statcan.gc.ca/imdb/p2SV.pl?Function=getSurvey&Id=114112>
- **Statistique Canada.** Tableau 13-10-0467-01 - Problèmes neurologiques dans la population à domicile. Disponible à : https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310046701&request_locale=fr
- **Sussman M, Benner J, Neumann P, et coll.** Cost-effectiveness analysis of erenumab for the preventive treatment of episodic and chronic migraine: Results from the US societal and payer perspectives. *Cephalalgia*. 2018;38(10):1644-57.
- **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.
- **Teva Canada Innovation.** Monographie du produit Ajovy^{MC}. Révisée le 9 avril 2020. Disponible à: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00055615.PDF

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).