

EMGALITY^{MC}

Migraine

Avis transmis au ministre en février 2022

Marque de commerce : Emgality

Dénomination commune : Galcanézumab

Fabricant : Lilly

Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue et stylo préremplis)

Teneur : 120 mg/ml (1 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Emgality^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique de la migraine, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement prophylactique des migraines chez les personnes ayant au moins 4 jours de migraine par mois et un diagnostic établi selon les critères de l'International Headache Society :
 - en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins 3 médicaments prophylactiques appropriés, parmi lesquels au moins un antidépresseur tricyclique, un anticonvulsivant et un antihypertenseur.

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

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

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

La durée maximale des autorisations subséquentes est de 12 mois.

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le galcanézumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au peptide associé au gène de la calcitonine (*calcitonin gene-related peptide*; CGRP), ce qui empêche la liaison de ce ligand à son récepteur. Le CGRP est un neuropeptide vasodilatateur qui module les signaux nociceptifs associés à la migraine. Le galcanézumab s'administre par voie sous-cutanée (S.C.) à raison d'une dose d'attaque initiale de 240 mg (2 injections S.C. consécutives de 120 mg), suivie d'une dose d'entretien de 120 mg (une injection) administrée une fois par mois. Il est indiqué « pour la prévention de la migraine chez les adultes qui ont des migraines pendant au moins 4 jours par mois ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation d'Emgality^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

Le fabricant demande une indication de paiement qui cible une population différente de celle de Santé Canada, soit pour le traitement préventif de la migraine chez les adultes qui ont au moins 4 jours de migraine par mois et qui ont présenté une réponse inadéquate, une intolérance ou une contre-indication à au moins 3 médicaments prophylactiques contre la migraine.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Selon des données canadiennes les plus récentes actuellement disponibles, 8,4 % de la population serait atteinte de migraine, tandis qu'au Québec cette proportion serait de 6,8 % (Ramage-Morin 2014). Selon les experts consultés, ces données ne tiennent pas compte des patients qui ne consultent pas pour leur maladie et qui ne reçoivent aucun traitement, ce qui sous-estime grandement la proportion de patients atteints. Ce constat est appuyé par le rapport le plus récent du *Global Burden of Disease*, qui mentionne que la migraine est la deuxième cause d'invalidité dans le monde et la première chez les femmes de 15 à 49 ans (GBD 2019, Steiner 2020). La prévalence de la migraine chronique au Canada n'est pas rapportée, mais elle serait de près de 1 % aux États-Unis (Buse 2012) et la mondiale se situerait entre 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).

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 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 grave, aggravation lors d'activité physique. Un diagnostic de migraine est posé après 5 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. Quant à la migraine épisodique, elle est considérée en présence de moins de 15 jours par mois de céphalées. Bien que l'IHS ne propose pas de classification formelle à cet effet, certaines publications suggèrent une subdivision supplémentaire selon le nombre de jours de migraine mensuelle, soit épisodique à basse ou haute fréquence (Lipton 2007, Lipton 2014, Lipton 2015 SIGN 2018). Il est mentionné que les patients atteints de migraine épisodique à haute fréquence sont

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).

aussi invalidés que les patients souffrant de migraine chronique (Chalmer 2020). Il convient de mentionner que certains patients sont atteints de migraine dite réfractaire, laquelle est définie par une céphalée persistante difficile à traiter ou qui ne répond pas à plusieurs traitements conventionnels (variant de 2 à 4 traitements; selon les références) (D’Antona 2019). Plusieurs définitions et critères ont été publiés pour la définir, mais aucune définition n’a été acceptée ou établie officiellement à ce jour, ce qui limite l’interprétation de données épidémiologiques sur le sujet. Parmi les patients ayant subi l’échec d’au moins 2 traitements, les cliniciens consultés estiment que 40 à 50 % sont des patients atteints de migraine chronique.

De nombreux médicaments inscrits sur les listes peuvent être utilisés afin de prévenir la migraine, notamment certains anticonvulsivants, antidépresseurs et antihypertenseurs. Toutefois, seuls le topiramate (Topamax^{MC} et versions génériques), le propranolol (Inderal^{MC} et versions génériques), le timolol (versions génériques), le flunarizine (version générique) et le pizotifène (Sandomigran DS^{MC}) sont indiqués pour traiter la migraine. En ce qui concerne les autres traitements, bien qu’ils n’aient pas l’indication de Santé Canada pour traiter cette condition, ils sont inscrits sur les listes dans la section régulière. Selon les lignes directrices américaines (AHS) les plus récentes (Ailani 2021), les traitements oraux ayant une efficacité établie sont, en autres, le topiramate, le propranolol, le divalproex de sodium (Epival^{MC} et versions génériques), le timolol, le métoprolol (Lopressor^{MC} et versions génériques) et le candesartan (Atacand^{MC} et versions génériques). Ceux avec une efficacité probable sont notamment l’amitriptyline (Elavil^{MC} et versions génériques), la venlafaxine (Effexor^{MC} et versions génériques), l’aténolol (Tenormin^{MC} et versions génériques), le nadolol (Corgard^{MC} et versions génériques) et le lisinopril (Zestril^{MC} et versions génériques). Il convient toutefois de mentionner que le topiramate est le traitement pharmacologique ayant la meilleure preuve clinique en migraine chronique. Les autres traitements ont des données limitées et leur utilisation est basée sur leur efficacité prophylactique sur 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 3 continue à prendre son médicament 6 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, qui peut causer dans certains cas une céphalée médicamenteuse (céphalée rebond), fait partie des facteurs de risques qui ont été associés au processus de chronicisation (Vandenbussche 2018). Il a été rapporté qu’environ la moitié des patients atteints de migraine chronique surconsomment ces médicaments (Natoli 2010).

Le galcanézumab est le 3^e agent ciblant le CGRP à être évalué par l’INESSS, après l’érénumab (Aimovig^{MC}) et frémanezumab (Ajovy^{MC}). En tenant compte de l’ensemble des aspects prévus par la loi, une recommandation de ne pas inscrire l’érénumab et le frémanezumab a été rendue en décembre 2019 ([INESSS 2019](#)) et en mars 2021 ([INESSS 2021](#)), respectivement. Par ailleurs, une recommandation favorable à l’ajout de l’onabotulinumtoxinA 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’érénumab et l’onabotulinumtoxinA ne sont pas inscrits, le ministre ayant sursis à sa décision. Quant au frémanezumab, il est inscrit sur les listes depuis le 2 février 2022.

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).

Besoin de santé

La migraine est un désordre neurologique incapacitant et serait l'une des principales causes mondiales d'invalidité. Les patients atteints de migraine vivent dans la douleur et l'angoisse, ce qui limite leur capacité à effectuer des activités ou à travailler et mène ainsi à l'isolement social ainsi qu'à une mauvaise qualité de vie. L'impact de la maladie serait plus important chez les patients ayant la forme chronique, épisodique à haute fréquence ou réfractaire, selon certains experts. Chez ces patients, les échecs thérapeutiques de plusieurs traitements prophylactiques oraux sont fréquents. En effet, bien que les médicaments traitant les crises aiguës de migraine (p. ex. triptans) aient une efficacité reconnue, les traitements prophylactiques pris par voie orale ont une efficacité globalement modeste et présentent des effets indésirables, ce qui limite l'adhésion thérapeutique. Le frémanezumab est une option de traitement qui a récemment été inscrite sur les listes pour les patients ayant subi l'échec thérapeutique (inefficacité, intolérance ou contre-indication) d'au moins 3 médicaments prophylactiques appropriés. Malgré les options disponibles, des patients conservent une fréquence élevée de migraines. Ainsi, il existe un besoin de nouveaux traitements efficaces, particulièrement des traitements présentant un nouveau mécanisme d'action, dont l'innocuité est favorable et l'administration facilitée.

Analyses des données

Parmi les publications analysées, l'étude CONQUER sur des patients réfractaires (Mulleners 2020), complétée par des données de prolongation de cette dernière à 6 mois (Detke 2020, Reuter 2021a) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. L'étude REGAIN (Detke 2018) en migraine chronique, les études EVOLVE-1 (Stauffer 2018) et EVOLVE-2 (Skljarevski 2018) en migraine épisodique, l'étude présentant des données d'innocuité à 12 mois (Camporeale 2018), l'étude HER-MES évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'érénumab comparativement au topiramate (Reuter 2021b) ainsi qu'une comparaison indirecte non publiée, réalisée par le fabricant, ont également été évaluées. Par ailleurs, 2 méta-analyses publiées ont également été considérées (Deng 2020, Institute for Clinical and Economic Review [ICER] 2018).

Efficacité

Utilisation du galcanézumab chez des patients atteints de migraine épisodique ou chronique et ayant déjà subi l'échec thérapeutique de 2 à 4 traitements prophylactiques (étude CONQUER)

Il s'agit d'un essai de phase IIIb multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du galcanézumab à celles d'un placebo. Elle a été réalisée sur 463 patients ayant eu un diagnostic de migraine. Pour être admis, les patients devaient être atteints de migraine épisodique (moins de 15 jours de céphalée par mois, dont au moins 4 jours de migraine) ou de migraine chronique (15 jours ou plus de céphalée par mois, dont au moins 8 jours de migraine), selon les critères diagnostics établis par l'IHS 2018. Suivant la moyenne des 3 derniers mois, ils devaient avoir eu au moins 4 jours de migraine par mois ainsi qu'au moins une journée par mois sans céphalée. De plus, les patients devaient avoir subi l'échec thérapeutique de 2 à 4 traitements prophylactiques au courant des 10 dernières années. Un échec thérapeutique est défini par une efficacité inadéquate malgré un traitement à la dose maximale tolérée pendant au moins 2 mois ou l'arrêt en raison d'effets indésirables. Les contre-indications ne sont pas considérées dans la définition. Les patients ayant subi l'échec thérapeutique de plus de 4 traitements prophylactiques étaient exclus.

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 répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la région et la classification de la migraine (épisode de basse fréquence, épisode de haute fréquence ou chronique). La migraine épisodique de basse fréquence est définie par 4 à moins de 8 jours de migraine par mois et celle de haute fréquence par 8 à moins de 15 jours de migraine par mois. L'utilisation de médicaments pour soulager la douleur aiguë, tels les triptans, était permise pendant l'étude et les patients en surconsommant étaient admissibles. Toutefois, la prise concomitante de traitements prophylactiques n'était pas permise. Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir, par voie S.C., du galcanézumab (dose de charge initiale de 240 mg, puis 120 mg toutes les 4 semaines) ou un placebo pendant 12 semaines.

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. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les paramètres d'évaluation secondaires ont été testés selon une approche hiérarchisée. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée définie par la population ayant reçu au moins une dose de traitement, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CONQUER (Mulleners 2020)

Paramètre d'évaluation (semaine 12)	Galcanézumab 120 mg ^a (n = 232)	Placebo (n = 230)	RC ou différence (IC95 %) Valeur p
PARAMÈTRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL			
Nombre de jours de migraine ^b	-4,1	-1,0	-3,1 ^c (-3,9 à -2,3) p < 0,0001
PARAMÈTRES SECONDAIRES CLÉS			
Taux de réponse d'au moins 50 % ^d	37,7 %	13,3 %	3,9 ^e (2,7 à 5,7) p < 0,0001
Score MSQ-RFR ^f	23,2	10,7	12,5 ^c (9,2 à 15,9) p < 0,0001
AUTRES PARAMÈTRES SECONDAIRES PERTINENTS			
Nombre de jours d'utilisation de médicament traitant les crises aiguës de migraine ^g	-4,2	-0,8	-3,4 ^c (-4,1 à -2,7) p < 0,0001 ^h
Score MIDAS ⁱ	-21,1	-3,3	-17,8 ^c (-25,6 à -10) p < 0,0001 ^h

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; MIDAS : *Migraine Disability Assessment Questionnaire*; MSQ : *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*; MSQ-RFR : *MSQ-Role Function Restrictive*; RC : Rapport de cote.

a Les patients ont reçu 240 mg de galcanézumab au jour 1 (consiste en 2 injections sous-cutanées consécutives de 120 mg), puis 120 mg toutes les 4 semaines pendant 12 semaines.

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

c Différence par rapport au placebo.

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

e Rapport de cote contre le placebo.

f Variation moyenne du score du domaine *Role Function Restrictive* (RFR) au questionnaire *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire* (MSQ) à la semaine 12, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours. Le MSQ est un questionnaire validé de 14 items rempli par le patient, qui évalue les répercussions physiques et émotionnelles de la migraine sur le fonctionnement durant une période de rappel de 4 semaines et compte 3 domaines, dont le MSQ-RFR. Ce dernier comprend 7 items mesurant les effets restrictifs de la migraine sur le travail ou les activités quotidiennes ainsi que les loisirs et les relations avec la famille et les amis. Les éléments MSQ sont évalués sur une échelle de 6 points et les scores de domaine sont additionnés et convertis sur une échelle de 0 à 100, où un score plus élevé indique un meilleur fonctionnement. La différence minimale cliniquement significative entre 2 groupes est de 3,2 points pour le domaine MSQ-RFR (Bagley 2012, Cole 2009).

g Variation moyenne du nombre moyen de jours d'utilisation mensuelle de n'importe quel médicament traitant les crises aiguës de migraine (p. ex. triptans) durant les 12 semaines suivant la 1^{re} injection, comparativement aux valeurs obtenues durant la période d'observation de 28 jours. Différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.

h L'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement de la multiplicité des analyses.

i Variation moyenne du score au questionnaire *Migraine Disability Assessment Questionnaire* (MIDAS) à la semaine 12, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours. Le MIDAS est un questionnaire validé de 5 items permettant d'évaluer l'incapacité liée 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 3 derniers mois. Plus le score est élevé, plus l'invalidité est importante. Bien qu'aucune différence minimale cliniquement significative n'ait été établie, une analyse préliminaire suggère une différence de 5 points entre 2 groupes sur période de rappel de 3 mois en tant que différence minimale cliniquement significative (Buse 2018, Lipton 2017).

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

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- L'étude comporte un nombre suffisant de sujets selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes et ils y ont été évalués de façon similaire.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Il aurait été cependant pertinent que la répartition des patients ait également été stratifiée selon le nombre d'échecs thérapeutiques antérieurs. Une analyse de sous-groupe préspecifiée selon l'échec de 2, 3 ou 4 traitements prophylactiques est toutefois disponible.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte de la migraine.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants. Cependant, le plan statistique ne comprenait que la population totale et le sous-groupe de patients atteints de migraine épisodique. Par conséquent, les résultats du sous-groupe de patients atteints de migraine chronique n'ont pas été ajustés pour contrôler la multiplicité des analyses.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient, en moyenne, âgés d'environ 46 ans et majoritairement des femmes (86 %). De plus, environ 23 ans se sont écoulés depuis le diagnostic initial de migraine. En moyenne, 42 et 58 % des patients sont atteints de migraine chronique et épisodique, respectivement, et chez ces derniers, 73,6 % étaient à haute fréquence, ce qui représente la pratique selon les experts. Environ 45 % des patients surconsommaient des médicaments pour soulager la douleur aiguë, ce qui reflète également le contexte clinique actuel.
- À l'inclusion, le score moyen au questionnaire MIDAS correspond à une très grave invalidité et les patients ont eu en moyenne 13 jours de migraine par période de 28 jours.
- On rapporte que 58, 30 et 10 % des patients ont eu une réponse inadéquate avec 2, 3 et 4 traitements prophylactiques, respectivement. Dans le courant des 10 années précédentes, les traitements prophylactiques ayant mené à une réponse inadéquate sont notamment le topiramate (71 %), l'amitriptyline (47 %), le propranolol ou le métoprolol (45 %), le valproate ou le divalproex sodique (27 %) et l'onabotulinumtoxinA ou B (17 %).
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, le choix du placebo est considéré comme adéquat, puisque la population à l'étude regroupe des patients ayant déjà subi l'échec thérapeutique de plusieurs agents prophylactiques.

Après 12 semaines de traitement, le galcanézumab entraîne une réduction statistiquement significative du nombre de jours de migraine mensuelle, comparativement à la valeur initiale, lorsque comparé au placebo. L'ampleur des différences de réponses entre le galcanézumab et le placebo est considérée comme cliniquement significative, bien que modeste. L'effet placebo est relativement bas, ce qui est attendu dans une population de patients ayant eu plusieurs réponses inadéquates aux traitements prophylactiques. En effet, ce phénomène a déjà été observé dans des études avec d'autres anticorps

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).

inhibiteurs du CGRP chez des patients ayant subi l'échec de plusieurs traitements préventifs (Ferrari 2019, Reuter 2018). La proportion de patients atteignant le seuil de 50 % de diminution du nombre de jours de migraine par mois est statistiquement supérieure dans le groupe galcanézumab, comparativement au groupe placebo. Selon les experts, il s'agit d'un paramètre d'évaluation pertinent et la proportion de patients atteignant ce niveau d'amélioration avec le galcanézumab est considérée comme cliniquement significative. Par ailleurs, des résultats exploratoires suggèrent qu'une plus grande proportion de patients atteints de migraine chronique ayant reçu du galcanézumab (54 %) ont atteint le seuil de 30 % de diminution du nombre de jours de migraine par mois, comparativement à ceux ayant reçu le placebo (24 %).

En ce qui a trait à l'utilisation de médicament traitant les crises aiguës de migraine (p. ex. les triptans), le galcanézumab entraîne une diminution du nombre de jours où les patients en ont fait l'usage, comparativement au groupe recevant le placebo. Toutefois, puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses, l'analyse statistique est exploratoire.

Par ailleurs, des analyses de sous-groupes préspecifiées selon, notamment, la classification de la migraine et une réponse inadéquate préalable à 2, 3 ou 4 traitements prophylactiques ont été réalisées. Les résultats de ces analyses de sous-groupes suggèrent que le galcanézumab est plus efficace que le placebo, et ce, peu importe la classification de la migraine; le test d'interaction suggère un effet homogène entre les sous-groupes de patients ayant une migraine épisodique à basse fréquence, épisodique à haute fréquence ou chronique. En ce qui a trait au nombre d'échecs antérieurs, les données suggèrent que le galcanézumab serait plus efficace chez les patients ayant subi l'échec de 4 traitements prophylactiques, comparativement à ceux ayant subi l'échec de 3 ou 2. Bien que le test d'interaction suggère un effet hétérogène, le faible nombre de patients dans chaque sous-groupe limite les conclusions pouvant être tirées. Selon les experts, ce phénomène d'efficacité différentielle selon le nombre d'échecs est difficilement explicable et est contraire à la pratique clinique où une réponse similaire est observée, peu importe le nombre d'échecs antérieurs. Par conséquent, un effet homogène entre les sous-groupes serait plus probable. De plus, les résultats d'une autre analyse de sous-groupe préspecifiée suggèrent que le galcanézumab est plus efficace que le placebo chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à au moins 3 traitements prophylactiques oraux.

Des données de prolongation à 6 mois de l'étude CONQUER suggèrent un maintien de l'efficacité du galcanézumab et, même, une poursuite de l'amélioration (Dekte 2020, Reuter 2021a). Par ailleurs, l'efficacité telle que mesurée par le paramètre principal à 6 mois, comparativement à la valeur initiale de la phase à double insu, est similaire entre les patients ayant reçu le placebo dans la phase à double insu et ayant transféré au galcanézumab (-5,2 jours) et les patients ayant toujours reçu du galcanézumab (- 5,6 jours). Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison du devis ouvert de l'étude et l'absence d'un groupe placebo.

Utilisation du galcanézumab en cas de migraine chronique (étude REGAIN)

L'étude REGAIN 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 galcanézumab à celles d'un placebo chez 1 117 adultes atteints de migraine chronique, selon les critères diagnostics établis par l'IHS 3 (IHS 2013). Les patients exclus de cette étude sont notamment ceux ayant subi l'échec thérapeutique de 3 classes ou plus de traitement prophylactique au courant des 5 dernières années

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).

parmi ceux listés dans les lignes directrices de l'AAN (Silberstein 2012); les échecs antérieurs de médicaments étaient toutefois permis. Jusqu'à un tiers des patients pouvaient poursuivre leur traitement prophylactique de façon concomitante, à certaines conditions. Les patients ont été répartis en 3 groupes pour recevoir selon un ratio 2:2:1, par voie S.C., du galcanézumab 120 mg (dose de charge initiale de 240 mg, puis 120 mg toutes les 4 semaines), du galcanézumab 240 mg toutes les 4 semaines ou un placebo pendant 12 semaines. Les résultats obtenus avec la posologie de 240 mg toutes les 4 semaines ne seront pas présentés, car elle n'a pas été approuvée par Santé Canada. Le paramètre d'évaluation principal est tel que celui de l'étude CONQUER.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les patients inclus avaient en moyenne 19 jours de migraine par mois ainsi qu'un score MIDAS correspondant à une très grave invalidité. Les résultats obtenus à 12 semaines montrent que le galcanézumab réduit davantage qu'un placebo la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine. Bien qu'un effet placebo non négligeable soit présent dans cette étude, la différence de 2,1 jours en faveur du groupe galcanézumab 120 mg est considérée comme statistiquement et cliniquement significative, bien que modeste. Il convient de mentionner que cet effet placebo plus élevé est attendu dans une population de patients ayant subi moins d'échecs thérapeutiques des traitements prophylactiques. De plus, 27,6 % des patients ayant reçu du galcanézumab 120 mg ont obtenu une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de migraine, comparativement aux patients ayant reçu le placebo (15,4 %).

Utilisation du galcanézumab en cas de migraine épisodique (études EVOLVE-1 et EVOLVE-2)

Les études EVOLVE-1 et EVOLVE-2 sont des essais de phase III au devis identique, multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 24 semaines. Elles ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du galcanézumab à celles d'un placebo chez 1 773 adultes (total des 2 études) atteints de migraine épisodique et ayant 4 à 14 jours de migraine par mois, selon les critères diagnostics établis par l'IHS 3 (IHS 2013). Tout comme dans l'étude REGAIN, les patients exclus de cet essai sont notamment ceux ayant subi l'échec thérapeutique de 3 classes ou plus de traitement prophylactique parmi ceux listés dans les lignes directrices de l'AAN. Les patients ont été répartis en 3 groupes pour recevoir, dans un ratio 2:1:1 par voie S.C., du galcanézumab 120 mg (dose d'attaque initiale de 240 mg, puis 120 mg toutes les 4 semaines), du galcanézumab 240 mg toutes les 4 semaines ou un placebo pendant 24 semaines. Le paramètre d'évaluation principal est tel que celui de l'étude CONQUER.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les patients inclus avaient en moyenne 9 jours de migraine par mois ainsi qu'un score correspondant à une grave invalidité. Les résultats d'EVOLVE-1 obtenus à 24 semaines montrent que le galcanézumab réduit davantage qu'un placebo la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine. Bien qu'un effet placebo non négligeable soit présent dans cette étude, la différence de 1,9 jour en faveur du groupe galcanézumab 120 mg est considérée comme statistiquement et cliniquement significative, bien que modeste. Comme mentionné ci-dessus, cet effet placebo plus élevé est attendu dans une population de patients ayant subi moins d'échecs thérapeutiques des traitements prophylactiques. De plus, 62,3 % des patients ayant reçu du galcanézumab 120 mg ont obtenu une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de migraine, comparativement aux patients ayant reçu le placebo (38,6 %). Des résultats similaires ont été obtenus dans EVOLVE-2.

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

Innocuité

Dans l'étude CONQUER, la proportion de patients ayant rapporté au moins un effet indésirable lié au traitement est similaire entre ceux ayant reçu le galcanézumab et le placebo. Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés incluent notamment les réactions au site d'injection (douleur, induration et érythème), les nasopharyngites et l'influenza. Il est à noter qu'aucun cas d'anaphylaxie n'a été rapporté. Par ailleurs, peu de patients ont eu des effets indésirables graves, tous considérés comme non liés au traitement (2 patients dans chaque groupe). Un seul patient du groupe galcanézumab a abandonné cette étude en raison d'un rash généralisé modéré indicatif d'une hypersensibilité.

Par ailleurs, le profil d'innocuité des études REGAIN et EVOLVE-1 et 2 est cohérent avec ce qui est rapporté dans l'essai CONQUER. De plus, les données d'innocuité issues d'une étude de 12 mois à devis ouvert (Camporeale 2018), dans laquelle tous les sujets recevaient du galcanézumab une fois par mois, appuient un profil d'innocuité favorable et aucun nouveau signal n'a été rapporté.

La suppression de l'effet vasodilatateur du CGRP pourrait, en théorie, augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Cependant, les sujets ayant eu des événements cardiovasculaires récents avaient été exclus des études pivots. Des données de vie réelle avec le galcanézumab (Vernieri 2021a) et l'érénumab (Barbanti 2021, Lambru 2020, Ornello 2020) sont rassurantes et montrent que le traitement n'a pas entraîné d'événements cardiovasculaires ou cérébrovasculaires. Une étude rétrospective (n = 77) qui a évalué l'innocuité du galcanézumab, de l'érénumab et du frémanézumab abonde dans le même sens (Alex 2020). Il est à noter toutefois que la monographie du galcanézumab, tout comme celle du frémanézumab, contient une mise en garde pour les patients atteints de maladie cardiovasculaire.

Somme toute, le profil d'innocuité du galcanézumab est favorable et similaire à ce qui a été rapporté avec les autres anticorps inhibiteurs du CGRP.

Qualité de vie (étude CONQUER)

Le travail, les activités quotidiennes ainsi que les loisirs et les relations avec la famille et les amis ont été mesurés à l'aide du questionnaire validé *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire* (MSQ). Le galcanézumab entraîne une augmentation (amélioration) statistiquement significative du score du domaine *Role Function Restrictive* (RFR) comparativement au placebo et la différence minimale cliniquement significative observée entre les deux groupes a été atteinte (Bagley 2012, Cole 2009). Les experts mentionnent toutefois que ce questionnaire n'est pas utilisé en pratique. Quant au questionnaire *Migraine Disability Assessment Questionnaire* (MIDAS), qui évalue la capacité fonctionnelle et la qualité de vie, les résultats suggèrent que le galcanézumab entraîne une réduction (amélioration) du score lorsque comparé au placebo. La différence minimale cliniquement significative entre les 2 groupes, comme suggérée par une analyse préliminaire (Buse 2018, Lipton 2017), a été atteinte. Selon les experts consultés, l'amélioration du score MIDAS, 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. Toutefois, puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses pour ce dernier, l'analyse statistique est exploratoire.

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

Il est à noter que les données de qualité de vie des études REGAIN et EVOLVE sont cohérentes avec ce qui est rapporté dans l'étude CONQUER.

Comparaisons indirectes

Le fabricant a soumis une comparaison indirecte non publiée qui a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du galcanézumab à celles de l'éreunumab chez des patients atteints de migraine épisodique ou chronique et ayant présenté l'échec d'au moins 2 ou 3 traitements prophylactiques oraux, ou une intolérance à ces derniers. Cette comparaison indirecte utilise la méthode de Bucher apparié selon une approche fréquentiste afin de tenir compte des différences entre les devis et les populations des différentes études retenues. Conséquemment à l'indication demandée par le fabricant, le sous-groupe retenu pour l'appréciation de la comparaison indirecte est celui ayant présenté l'échec d'au moins 3 traitements prophylactiques, ou une intolérance à ces derniers.

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

- La stratégie de recherche est bien détaillée et le choix des études incluses est approprié. Cependant, un faible nombre d'études a été relevé dans la population de patients réfractaires ayant présenté l'échec de plusieurs traitements prophylactiques, ou une intolérance à ces derniers.
- Les données cliniques concernant le galcanézumab ont été obtenues chez les patients atteints de migraine épisodique et chez les patients atteints de migraine chronique et ayant présenté l'échec d'au moins 3 traitements prophylactiques, ou une intolérance à ces derniers. Les données proviennent de l'étude CONQUER et de l'analyse de sous-groupe exploratoire de l'étude REGAIN (Ruff 2019).
- Quant aux données cliniques sur le comparateur, elles ont été obtenues chez des patients ayant présenté l'échec d'au moins 3 traitements prophylactiques, ou une intolérance à ces derniers, et étant atteints de migraine épisodique (étude LIBERTY; Reuter 2018) et chez des patients étant atteints de migraine chronique (analyse de sous-groupe préspecifiée de l'étude 295 de phase II; Ashina 2018).
- En général, bien qu'il y ait quelques différences observées entre les études incluses dans cette comparaison indirecte, il est peu probable que ces différences influencent les résultats.
- Les populations des différentes études semblent globalement similaires sur les caractéristiques disponibles.
- Les paramètres d'évaluation de l'efficacité sont adéquats et incluent notamment la variation moyenne du nombre de jours de migraine mensuelle, le taux de réponse (50 % ou plus et 75 % ou plus) et le nombre moyen de jours de migraine par mois avec l'utilisation de n'importe quel traitement aigu de la migraine.
- L'innocuité comparative n'est disponible que chez les patients ayant présenté l'échec d'au moins 2 traitements prophylactiques, ou une intolérance à ces derniers. Les paramètres d'évaluation incluent les abandons de toutes causes ainsi que ceux liés aux effets indésirables.

Globalement, les résultats indiquent que le galcanézumab et l'éreunumab auraient une efficacité relativement similaire chez les patients atteints de migraine épisodique ou chronique et ayant subi l'échec d'au moins 3 traitements prophylactiques. À titre informatif, bien que l'appréciation des résultats ait été faite chez des patients qui ont subi l'échec d'au moins 3 traitements prophylactiques, des

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 d'efficacité similaires ont également été obtenus chez des patients qui ont subi l'échec d'au moins 2 traitements prophylactiques.

Quant à l'innocuité, les seules données sont chez les patients ayant subi l'échec d'au moins 2 traitements prophylactiques. Le taux d'abandons de toutes causes et liés aux effets indésirables semblent similaires entre le galcanézumab et l'érénumab chez cette population. Selon les cliniciens consultés, ces résultats peuvent être extrapolés à la population ayant subi l'échec d'au moins 3 thérapies prophylactiques.

Dans le contexte où le seul autre anticorps inhibiteur du CGRP actuellement inscrit sur les listes est le frémanézumab, il est difficile de considérer l'érénumab en tant que comparateur pertinent pour la présente évaluation. Toutefois, dans le cadre de l'évaluation par l'INESSS du frémanézumab ([INESSS 2021](#)), il avait été jugé, à partir d'une méta-analyse en réseau non publiée, que l'efficacité et l'innocuité étaient relativement similaires entre les anticorps inhibiteurs du CGRP, notamment le frémanézumab et l'érénumab, et ce, peu importe le nombre d'échecs thérapeutiques préalables des traitements prophylactiques oraux). Ainsi, il est plausible d'extrapoler les résultats obtenus dans la comparaison indirecte non publiée de la présente évaluation aux autres anticorps inhibiteurs du CGRP, dont le frémanézumab. Ces conclusions sont également appuyées par 2 méta-analyses publiées (Deng 2020, ICER 2018).

Perspective du patient

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

Le sondage a été effectué auprès de 258 patients qui résident actuellement au Québec et dont une majorité des répondants provenaient de la communauté en ligne de Migraine Québec afin d'évaluer l'utilisation des anticorps inhibiteurs du CGRP et les obstacles liés à leur utilisation. La majorité des patients sont des femmes âgées de 26 à 64 ans et 66 % sont atteints de migraine chronique (au moins 15 jours de migraine par mois). Chez les patients atteints de migraine épisodique, 24 % sont atteints de migraine épisodique à haute fréquence (8 à 14 jours de migraine par mois). Les migraines affectent significativement tous les aspects de la vie des patients qui en sont atteints. En ce qui a trait aux relations personnelles et familiales, certains rapportent notamment avoir de la difficulté à planifier des activités par crainte de la prochaine crise, tandis que d'autres peuvent être contraints à l'isolement social. La vie professionnelle est aussi affectée. Certains répondants sont en congé de maladie à court ou long terme (13 %) tandis que d'autres sont en invalidité permanente (13 %). Quant à l'utilisation des anticorps inhibiteurs du CGRP, 40, 18 et 8 % des répondants prenaient de l'érénumab, du galcanézumab et du frémanézumab, respectivement, au moment du sondage, tandis que 46, 14 et 2 % avaient déjà pris de l'érénumab, du galcanézumab et du frémanézumab, respectivement. Parmi les répondants, 76 % n'avaient essayé qu'un seul de ces traitements, alors que certains autres ont fait l'essai séquentiel des 3 traitements. À titre d'exemple, 1 utilisateur d'érénumab sur 5 est subséquentement passé au galcanézumab. Plus de la moitié des répondants ayant utilisé un anticorps inhibiteur du CGRP ont signalé une réduction de la fréquence des migraines. Une diminution de l'intensité des crises a également été rapportée avec le galcanézumab dans une proportion de 73 % pour la migraine épisodique et de 53 % pour la migraine chronique. Par ailleurs, 1 utilisateur sur 5 d'érénumab ou du

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).

galcanézumab l'utilise en concomitance avec l'onabotulinumtoxinA et la majorité d'entre eux ont constaté une certaine réduction du nombre de jours de migraine par mois.

Les témoignages des patients ayant reçu un anticorps inhibiteur du CGRP ou étant toujours en traitement (certains depuis la commercialisation de l'érénumab) abondent tous dans le même sens, à savoir que leur qualité de vie (personnelle, familiale et professionnelle) s'est grandement améliorée avec une baisse significative du nombre de jours de migraine par mois ainsi qu'une baisse de l'intensité des crises et des visites à l'urgence. Selon leur expérience, l'efficacité des anticorps inhibiteurs du CGRP est incomparable et plusieurs rapportent que ces traitements ont changé leur vie. Plusieurs patients ont rapporté une augmentation de leur productivité et certains ont même pu recommencer à travailler. De plus, les médicaments traitant les crises aiguës de migraine sont plus efficaces lors d'une crise. Les anticorps inhibiteurs du CGRP sont bien tolérés. Les patients ont rapporté peu ou pas d'effet indésirable et il n'y a eu aucun abandon en raison d'effet indésirable. De plus, les patients trouvent que les injections à la maison sont pratiques et faciles à faire. Par ailleurs, il a été souligné par certains que le parcours pour arriver à recevoir un anticorps inhibiteur du CGRP a été ardu.

En conclusion, les patients souhaitent par-dessus tout atténuer leur douleur, poursuivre leurs activités de la vie personnelle et professionnelle et améliorer leur qualité de vie.

Perspective du clinicien

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

Bien que plusieurs traitements prophylactiques de différentes classes puissent être utilisés, plusieurs ne sont pas officiellement indiqués en migraine. Les traitements prophylactiques oraux utilisés en migraine chronique sont présumés efficaces et sont les mêmes que ceux utilisés en migraine épisodique. Cependant, à l'exception du topiramate, il demeure que les données actuellement disponibles sur l'efficacité des traitements prophylactiques oraux en migraine chronique proviennent d'études de plus faible qualité. En plus de leur efficacité modeste, les nombreux effets indésirables associés à ces traitements oraux sont décriés (p. ex. prise de poids avec les antidépresseurs tricycliques, problèmes cognitifs avec le topiramate) et responsables de leur faible taux d'adhésion. Certains cliniciens mentionnent aussi que pendant cette période d'essais et d'erreurs avec les traitements conventionnels, la relation de confiance avec le professionnel de la santé est parfois écorchée par l'exigence de les soumettre à des traitements souvent inefficaces ou occasionnant des effets indésirables. Ils ajoutent que certains patients vont développer des comorbidités, dont la céphalée médicamenteuse liée à la surconsommation d'un traitement symptomatique (analgésiques simples ou combinés, triptans, opiacés) et une invalidité, avec ou sans arrêt de travail, résultant de la migraine, accompagnées ou non de troubles anxio-dépressifs secondaires. Par ailleurs, bien que l'onabotulinumtoxinA, qui s'administre par voie intramusculaire péricrânienne, ait de bonnes données d'efficacité en migraine chronique, plusieurs facteurs limitent son utilisation, dont son inefficacité en migraine épisodique et le fait qu'il y a peu d'injecteurs au Québec.

En ce qui concerne le besoin de santé, il se situe surtout chez les patients atteints de migraine réfractaire. En s'appuyant notamment sur les lignes directrices actuelles qui recommandent 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).

anticorps inhibiteurs du CGRP chez les patients ayant fait l'essai d'au moins 2 traitements prophylactiques (Ailani 2021, Sacco 2019), sur la médecine factuelle ainsi que sur les risques de morbidité associés à la durée de l'intervalle nécessaire pour réaliser ces essais, les experts sont d'avis que les anticorps inhibiteurs du CGRP constituent ainsi une alternative aux traitements prophylactiques oraux usuels et pourraient être envisagés chez les patients ayant subi l'échec de quelques-uns de ces traitements. Selon les experts, seuls les patients atteints de migraine épisodique à haute fréquence (moins de 15 jours de céphalée par mois, dont au moins 8 jours de migraine) ou de migraine chronique (15 jours ou plus de céphalée par mois, dont au moins 8 jours de migraine) devraient recevoir des anticorps inhibiteurs du CRGP.

Toujours selon les lignes directrices actuelles, bien qu'une réponse favorable au traitement corresponde à une réduction d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois (ou la diminution du nombre de jours de céphalée par mois), certains patients peuvent avoir des réponses variables au traitement et l'intensité des migraines ainsi que le niveau d'invalidité doivent également être pris en compte. Ce dernier propos est également soutenu par l'énoncé de position de l'*International Headache Society* (Diener 2021). Par ailleurs, certains cliniciens pourraient vouloir utiliser une réduction d'au moins 30 % du nombre de jours de migraine par mois comme paramètre d'évaluation de la réponse chez les patients atteints de migraine chronique. En effet, ce pourcentage alternatif proposé en migraine chronique est appuyé par certains auteurs (Dodick 2015, Tassorelli 2018).

Quant aux anticorps inhibiteurs du CGRP, malgré l'absence d'études comparatives directes les incluant tous, les experts sont d'avis qu'outre des différences marginales (p. ex. effets indésirables, demi-vie), leur efficacité et leur innocuité sont globalement similaires. Le choix sera adapté selon les circonstances individuelles du patient. Bon nombre de leurs patients ayant reçu un anticorps inhibiteur du CGRP ont rapporté une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine, outre une réduction de la consommation quotidienne de médicament de secours et une amélioration la qualité de vie. De plus, les cliniciens ont mentionné qu'une utilisation de plusieurs anticorps inhibiteurs du CGRP en séquence pourrait être bénéfique chez certains patients gravement malades ayant une réponse partielle. Bien qu'aucun essai à répartition aléatoire n'ait examiné la question, une étude de cas (Ziegeler 2020) et 2 petites études rétrospectives (Overeem 2021, Robbins 2019) sur des patients ayant eu notamment une réponse partielle ou des effets indésirables d'un premier anticorps inhibiteur du CGRP suggèrent que certains patients obtiennent une réponse après avoir transféré à un 2^e anticorps inhibiteur du CGRP. Toutefois, les patients n'ayant eu aucune réponse à un anticorps inhibiteur du CGRP risquent d'avoir une absence de réponse aux autres. Quant à l'innocuité, les experts sont d'avis qu'ils ne prescriront pas un anticorps inhibiteur du CGRP chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire (p. ex. accident vasculaire cérébral, infarctus, problème vasculaire périphérique) active ou récente (dans les 3 derniers mois), par prudence.

En pratique, les cliniciens consultés ont mentionné que l'évaluation de la réponse aux anticorps inhibiteurs du CGRP est effectuée après un essai de 3 et 6 mois chez les patients atteints de migraine épisodique ou chronique, respectivement. Quant à l'arrêt des anticorps inhibiteurs du CGRP chez les patients qui y répondent, les experts mentionnent que cette possibilité sera discutée individuellement avec chaque patient 6 à 12 mois après le début du traitement, comme suggéré par les lignes directrices européennes actuelles (Sacco 2019). En se basant sur leur pratique clinique, les experts sont d'avis qu'il est difficile de sevrer les patients, puisqu'une bonne proportion des personnes auront une récurrence dans

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 6 mois suivant l'arrêt de l'anticorps inhibiteur du CGRP. Ce constat est étayé notamment par 3 études longitudinales récentes (Raffaelli 2021, Terhart 2021, Vernieri 2021b), ainsi que par une étude rétrospective (Gantenbein 2021) et des données de vie réelle (De Matteis 2021).

Les cliniciens consultés ont mentionné que selon eux, les anticorps inhibiteurs du CGRP sont modestement plus efficaces que le topiramate et qu'ils ont un profil d'innocuité nettement supérieur. Cela est d'ailleurs appuyé par l'étude HER-MES (Reuter 2021b), qui est le premier essai à formellement faire une comparaison entre l'érenumab et le topiramate chez des patients atteints de migraine épisodique. Ils sont d'avis que ces avantages des anticorps inhibiteurs du CGRP par rapport au topiramate favoriseraient la persévérance au traitement, ce qui laisse supposer qu'ils permettent un maintien du soulagement des patients à long terme.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- La migraine est la 2^e cause d'invalidité dans le monde et la première chez les femmes de 15 à 49 ans. La prise en charge de la maladie consiste notamment à réduire le nombre de jours de migraine par mois, le niveau d'intensité des crises ainsi que le niveau d'invalidité fonctionnelle.
- Après l'inscription récente du frémanezumab sur les listes de médicaments, le besoin de santé est actuellement comblé par ce traitement après l'essai d'au moins 3 médicaments prophylactiques appropriés. Toutefois, de nouveaux traitements sont toujours souhaités pour les patients atteints de migraine épisodique et chronique, notamment dotés d'un mécanisme d'action différent et d'une voie d'administration plus accommodante.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité du galcanézumab repose sur des études de bonne qualité méthodologique.
- Les données montrent que le galcanézumab réduit davantage le nombre de jours de migraine par rapport au placebo chez des patients atteints de migraine épisodique ou chronique et ayant présenté l'échec thérapeutique de 2 à 4 traitements prophylactiques, ou une intolérance à ces derniers (étude CONQUER). L'efficacité du galcanézumab semble se maintenir, et même s'améliorer chez certains patients, jusqu'à 12 mois.
- Les experts sont d'avis que ce sont ces patients réfractaires appartenant à une sous-population plus malade qui seront les plus susceptibles de se faire prescrire un anticorps inhibiteur du CGRP.
- Les données des études REGAIN et EVOLVE chez des patients ayant eu une efficacité inadéquate avec un maximum de 2 traitements prophylactiques sont cohérentes avec ce qui est rapporté dans l'étude CONQUER.
- Le galcanézumab améliore la qualité de vie et réduit l'incapacité fonctionnelle.
- Des données indirectes appuient une efficacité et innocuité similaires entre les anticorps inhibiteurs du CGRP, et ce, peu importe le nombre d'échecs thérapeutiques préalables des traitements prophylactiques oraux.
- Le profil d'innocuité est acceptable et similaire à ce qui a été rapporté avec les autres anticorps inhibiteurs du CGRP.
- Les cliniciens consultés sont d'avis que les anticorps inhibiteurs du CGRP sont modestement plus efficaces et ont un profil d'innocuité favorable par rapport au topiramate; cela est appuyé par l'étude HER-MES.

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 experts consultés mentionnent que ce sont les patients réfractaires appartenant à une sous-population plus malade qui seront les plus susceptibles de se faire prescrire un anticorps inhibiteur du CGRP.
- Un sondage effectué chez des personnes avec migraine épisodique ou chronique révèle que les patients ayant été traités par un ou des anticorps inhibiteurs du CGRP, dont le galcanézumab, témoignent de leur satisfaction quant à l'efficacité, l'innocuité et l'amélioration de la qualité de vie.

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 galcanézumab est reconnue pour le traitement prophylactique de la migraine chez des adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

Motifs de la position unanime

- L'évaluation de la valeur thérapeutique du galcanézumab repose sur plusieurs études de bonne qualité.
- Les données évaluées permettent de reconnaître que le galcanézumab est efficace comparativement au placebo pour le traitement prophylactique de la migraine chez des adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois, et ce, peu importe le nombre d'échecs thérapeutiques préalables des traitements prophylactiques oraux. Il améliore aussi la fonctionnalité et la qualité de vie des patients par rapport à l'absence de soin.
- Le galcanézumab est bien toléré.
- Des données indirectes appuient une efficacité et innocuité similaires entre les anticorps inhibiteurs du CGRP, et ce, peu importe le nombre d'échecs thérapeutiques préalables des traitements prophylactiques oraux.
- Chez les adultes ayant au moins 4 migraines par mois, les membres jugent que le galcanézumab comble un besoin de santé considéré comme important, particulièrement chez les patients avec une atteinte plus grave. Avec l'inscription récente du frémanézumab, le galcanézumab représente une option supplémentaire en cas d'intolérance ou de contre-indication à au moins 3 traitements prophylactiques appropriés, ou d'inefficacité de ces derniers.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti du galcanézumab et de ses comparateurs pour la prévention de la migraine chez les adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois se trouve dans le tableau suivant.

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

Coûts d'acquisition du galcanézumab et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par année ^c
Galcanézumab Emgality ^{MC}	240 mg, puis 120 mg tous les mois, par voie sous-cutanée	554,88 \$ par stylo ou seringue préremplie de 120 mg/ml (1 ml)	An 1 : 7 213 \$ An 2 et plus : 6 659 \$
COMPARATEURS			
Frémanézumab Ajovy ^{MC}	225 mg par mois ou 675 mg tous les 3 mois, par voie sous-cutanée	585,00 \$ par stylo ou seringue préremplie de 225 mg/ml (1 ml)	7 020 \$
Antidépresseurs tricycliques ^d	Posologie et prix variables selon l'agent, par voie orale		175 à 657 \$
Anticonvulsivants ^d			197 à 336 \$
Bêta-bloquants ^d			37 à 285 \$
Inhibiteurs des canaux calciques ^d			506 à 526 \$
Antagoniste de la sérotonine ^d			1 380 \$

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

b Ces prix proviennent des prix soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (février 2022).

c Ce calcul présume une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les antidépresseurs tricycliques désignent l'amitriptyline et la nortriptyline. Les anticonvulsivants désignent le divalproex, la gabapentine et le topiramate. Les bêta-bloquants désignent l'aténolol, le métoprolol, le nadolol, le propranolol et le timolol. Les inhibiteurs des canaux calciques désignent la flunarizine et le vérapamil. L'antagoniste de la sérotonine désigne le pizotifène. À tous ces traitements pourraient également s'ajouter des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, mais cela ne viendrait pas changer les constats généraux sur les coûts.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Afin d'évaluer l'efficacité du galcanézumab pour le traitement prophylactique des patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois, l'INESSS distingue deux sous-populations de patients, soit ceux ayant subi moins de 3 échecs d'agents prophylactiques antérieurs et ceux en ayant subi 3 ou plus. Cette façon de procéder découle du fait que le traitement standard retenu pour chacune de ces populations diffère, ce qui peut significativement affecter les différences de coûts et de bénéfices de santé résultant de l'usage du galcanézumab.

- Pour les patients ayant subi moins de 3 échecs d'agents prophylactiques antérieurs, les traitements oraux sont considérés comme les meilleurs comparateurs; ils constituent les seules options inscrites sur les listes des médicaments pouvant être utilisées pour cette indication.
- Pour les patients ayant subi 3 échecs ou plus, il est jugé raisonnable de considérer que les patients sont généralement à court d'options. Les soins de soutien seuls, composés notamment des médicaments pour traiter les crises aiguës (triptans, anti-inflammatoires, etc.) seraient alors considérés comme l'option de traitement actuellement privilégiée. Toutefois, comme mentionné précédemment, le frémanézumab est inscrit sur les listes depuis le 2 février 2022, suite à l'essai d'agents prophylactiques issus d'au moins 3 classes thérapeutiques différentes. Il est donc également considéré comme une alternative au galcanézumab méritant une analyse pharmacoéconomique pour cette sous-population.

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).

Patients ayant subi moins de 3 échecs antérieurs d'agents prophylactiques

Aucune analyse pharmacoéconomique n'a été réalisée par le fabricant pour cette population, puisqu'elle n'était pas ciblée par l'indication de paiement demandée. L'INESSS propose donc une analyse coût-conséquences, similaire à celles réalisées lors des évaluations de l'érenumab ([INESSS 2019](#)) et du frémanezumab ([INESSS 2021](#)), lesquelles s'étaient limitées au topiramate, à l'amitriptyline et au propranolol comme comparateurs à des fins de concision. Il formule les constats suivants :

- Sur la base des données de l'étude HER-MES (Reuter), d'une comparaison indirecte et des méta-analyses en réseau précitées, il apparaît que, pour les patients atteints de migraine épisodique, les anticorps inhibiteurs du CGRP sont modestement plus efficaces que le topiramate après 3 mois de traitement. Selon les cliniciens, ils comporteraient un profil d'innocuité plus avantageux qui favoriserait la persévérance au traitement, ce qui laisse supposer que le soulagement des symptômes des patients serait maintenu à plus long terme. Les données disponibles ne permettent toutefois pas d'extrapoler ces constats aux patients atteints de migraine chronique. Aucune comparaison n'est disponible par rapport à d'autres traitements communs issus d'autres classes thérapeutiques, comme le propranolol (bêta-bloquant) ou encore l'amitriptyline (antidépresseur tricyclique). Globalement, l'INESSS ne peut conclure sur l'efficacité et l'innocuité comparative entre le galcanézumab et les agents prophylactiques oraux.
- En ce qui concerne les modalités d'administration, le galcanézumab est administré mensuellement à l'aide d'un stylo ou d'une seringue préremplie. Certains patients pourraient préférer une injection mensuelle à la prise quotidienne de comprimés, et inversement. Par ailleurs, aucune donnée comparant ces alternatives thérapeutiques au regard de la qualité de vie des patients lié à l'administration n'est disponible. Conséquemment, aucun avantage net basé sur ce constat n'est 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 galcanézumab (7 793 \$, puis 7 202 \$ les années subséquentes) est supérieur à celui du topiramate (469 \$ pour 200 mg par jour), de l'amitriptyline (298 \$ pour 150 mg par jour) et du propranolol (150 \$ pour 160 mg par jour).

Patients ayant subi 3 échecs antérieurs ou plus des traitements prophylactiques

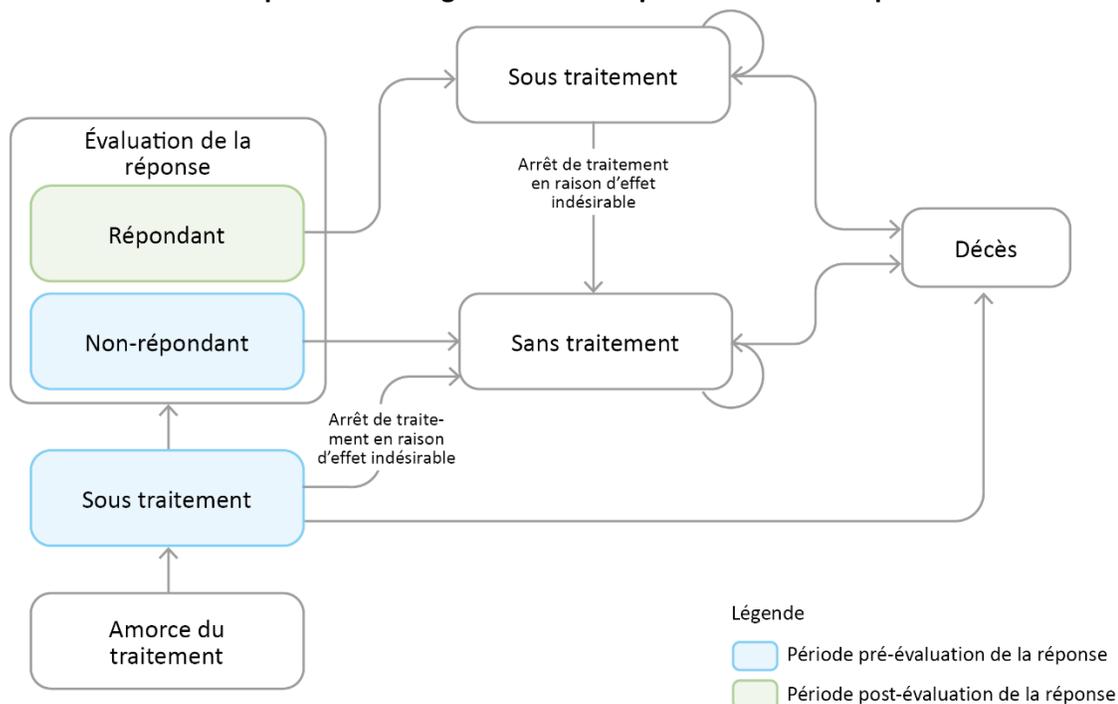
Galcanézumab en ajout aux soins de soutien comparé aux soins de soutien seuls

Deux analyses sont soumises par le fabricant elles ont entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du galcanézumab comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement préventif de la migraine chez les patients ayant subi l'échec antérieur d'au moins 3 traitements prophylactiques. La première analyse porte sur les patients atteints de migraine épisodique, alors que la deuxième porte sur ceux atteints de migraine chronique. Ces analyses :

- se basent sur le modèle de Markov décrit 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).

Adaptation de la figure du modèle pharmacoéconomique



La distribution du nombre moyen de migraines par mois dans la population sous étude est estimée pour chaque état de santé.

- portent sur un horizon temporel de 20 ans;
- s'appuient notamment sur les données de l'étude CONQUER pour estimer les caractéristiques des patients à l'instauration du traitement ainsi que l'effet sur la fréquence des migraines. Pour tout patient répondant au traitement et en maintenant l'usage, l'effet est présumé stable sur tout l'horizon temporel. Une perte progressive de l'effet est présumée chez les patients cessant le traitement;
- ne modélisent pas explicitement les effets indésirables. Cette démarche est justifiée par la rareté de leur occurrence, leur caractère transitoire et l'impact limité qu'ils devraient avoir sur la qualité de vie du patient et l'usage des ressources du système de santé. Par ailleurs, on considère que la modélisation des abandons de traitement reflète l'incidence des effets indésirables importants;
- retiennent des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues selon une transformation en score EQ-5D des données collectées avec le MSQ dans l'étude CONQUER;
- sont réalisées selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments ainsi que les coûts associés au suivi médical (visites de routine, visites à l'urgence et hospitalisations). À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité.

Selon le fabricant, chez les patients atteints de migraine épisodique, le RCUI du galcanézumab selon une approche déterministe est estimé à 9 057 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné), comparativement aux meilleurs soins de soutien. Selon une approche probabiliste, son RCUI est

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).

estimé en moyenne à 11 423 \$/QALY gagné et la probabilité qu'il soit inférieur ou égal 50 000 \$/QALY gagné est de 100 %.

En ce qui concerne les patients atteints de migraine chronique, selon une approche déterministe, le galcanézumab est considéré comme une option dominante comparativement aux soins de soutien, en apportant un gain de QALY tout en réalisant des économies. Selon une approche probabiliste, les constats sont les mêmes et la probabilité qu'il soit inférieur ou égal 50 000 \$/QALY gagné est de 99,4 %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate, bien qu'il déplore qu'elle ne soit pas structurée de façon à pouvoir faire une analyse qui homogénéise les patients atteints de migraine chronique et épisodique, sachant que l'indication de paiement demandée par le fabricant ne discrimine pas ces populations. Il a cependant relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et effectué des analyses en apportant les modifications suivantes :

- **Ampleur de l'effet :** Diverses modifications ont été apportées pour mieux modéliser l'ampleur de l'effet du galcanézumab jugée vraisemblable à la lumière des données actuellement disponibles. Ces modifications sont présentées dans le tableau ci-dessous. Les données utilisées sont issues de la publication de l'étude CONQUER ainsi que de tableaux disponibles dans son rapport sommaire clinique. Notons que, pour un patient atteint de migraine chronique, la réponse au traitement se définit par une diminution d'au moins 50 % de la fréquence (nombre de jours de migraine par mois), selon l'INESSS, alors qu'une diminution d'au moins 30 % est reconnue par le fabricant, ce qui explique certaines différences. Pour les patients atteints de migraine épisodique, une diminution d'au moins 50 % est retenue comme définition de la réponse, tant pour l'INESSS que pour le fabricant.

Taux de réponse et variation moyenne du nombre de jours de migraines du modèle pharmacoéconomique

	Fabricant		INESSS	
	Épisodique	Chronique	Épisodique	Chronique
TAUX DE RÉPONSE				
Galcanézumab	█ %	█ %	38 %	38 %
Soins de soutien seuls	█ %	█ %	17 %	17 %
VARIATION MOYENNE DU NOMBRE DE JOURS DE MIGRAINE PAR MOIS CHEZ LES RÉPONDANTS				
Galcanézumab	█	█	-6,57	-13,63
Soins de soutien seuls	█	█	-6,46	-11,72
VARIATION MOYENNE DU NOMBRE DE JOURS DE MIGRAINE PAR MOIS CHEZ LES NON-RÉPONDANTS				
Galcanézumab	█	█	-0,98	-2,81
Soins de soutien seuls	█	█	0,49	-1,32

- **Valeurs d'utilité :** Le fabricant argumente qu'il est improbable que les variations de la qualité de vie des patients découlant de l'usage du galcanézumab soient exclusivement attribuables à la variation de la fréquence des migraines. Son analyse tient donc compte d'une valeur d'utilité qui, non seulement se distingue selon la fréquence mensuelle des migraines, mais également selon le traitement reçu. Cela admet l'hypothèse selon laquelle le galcanézumab apporterait des bénéfices autres que sur la fréquence des migraines, par exemple sur l'intensité ou encore sur la durée des migraines. Bien que cela soit jugé plausible selon l'INESSS, cette démonstration n'est pas faite dans les données cliniques évaluées. Conséquemment, aucune différence expliquée par

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

l'intervention n'est retenue dans le scénario de base, mais elle est explorée en analyse de sensibilité.

- Perspective : L'analyse du fabricant tient compte des pertes de productivité qui découlent des migraines. Il est présumé que chaque addition d'un jour de migraine 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 portant spécifiquement sur la productivité, tirées du questionnaire MIDAS soumis aux sujets de l'étude CONQUER. 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. Il considère qu'en raison du peu de documentation disponible à ce sujet, une incertitude demeure sur le fait que le galcanézumab puisse permettre d'atténuer les pertes de productivité occasionnées par des migraines fréquentes. Enfin, notons qu'une analyse de la productivité des patients atteints de migraine chronique inclus dans l'étude HALO-CM suggère que le frémanézumab, autre anticorps inhibiteur du CGRP aux effets similaires, ne réduit pas de façon statistiquement significative l'absentéisme chez ceux-ci (Lipton 2020). Les experts consultés relèvent toutefois que, selon leur pratique, la capacité à vaquer à des activités est nettement améliorée chez plusieurs patients prenant un anticorps inhibiteur du CGRP. Dans l'ensemble, compte tenu du fait qu'un gain de productivité dépendant du nombre de jours de migraine évités est plausible, mais incertain, l'INESSS explore ce bénéfice en analyse de sensibilité. Le scénario de base est donc réalisé selon la perspective du système public de santé et de services sociaux. Par ailleurs, l'effet sur le présentéisme est exclu de tous les scénarios.
- Horizon temporel : L'INESSS retient un horizon temporel de 20 ans dans son scénario de base, comme retenu par le fabricant. Bien que celui-ci ne permette pas d'estimer l'ensemble des coûts et des bénéfices de santé qui pourraient être observés, il est jugé adéquat. En effet, étant donné les domaines d'incertitudes importants, tel 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. Une analyse sur un horizon temporel plus court, soit de 2 ans, a également été réalisée; ce dernier correspond à celui retenu dans le rapport de l'ICER lors de son évaluation des anticorps inhibiteurs du CGRP (ICER 2018). Notons qu'un horizon temporel plus long améliore l'efficacité en diluant progressivement les bénéfices inférieurs obtenus chez les non-répondants durant la période de traitement empirique.

De plus, des limites importantes ont été relevées. Celles-ci sont discutées ci-dessous.

- Histoire naturelle : Le modèle disponible ne vient pas considérer explicitement l'histoire naturelle de la maladie. Or, la fréquence moyenne des jours de migraine peut subir au cours d'une vie des fluctuations qui sont indépendantes des traitements utilisés. D'ailleurs, plusieurs patients seront éventuellement complètement remis. Ainsi, l'évolution naturelle des patients devant recevoir les soins de soutien devrait vraisemblablement prévoir une diminution graduelle des migraines, ou encore une diminution se produisant après un certain âge. La considération de la rémission naturelle de certains patients viendrait diminuer les bénéfices attribuables au traitement. Une réévaluation fréquente de l'état du patient en l'absence de traitement permettrait de mitiger ce risque, mais les experts consultés relèvent qu'il est très difficile d'entreprendre des pauses thérapeutiques chez les patients.
- Effet du traitement après l'abandon : Peu de données sont disponibles pour apprécier l'évolution de la fréquence des migraines après l'arrêt du traitement. Le fabricant s'appuie sur le changement

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).

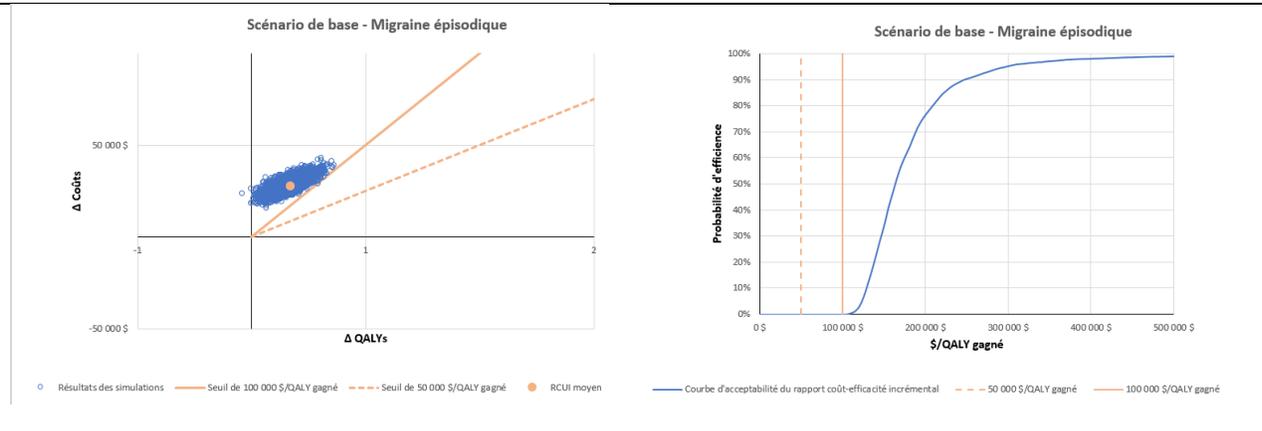
moyen observé dans la fréquence mensuelle des migraines sur une période de 4 mois après l'arrêt du traitement. Ce taux a ensuite été annualisé et présumé constant sur tout l'horizon temporel de la modélisation. Pour ceux atteints de migraine épisodique, l'effet se résorberait sur environ 1 an (Stauffer 2019). En s'appuyant sur des données non publiées issues d'un addendum du rapport sommaire clinique de l'étude CONQUER, ce délai serait plus long chez ceux atteints de migraine chronique. Tout raccourcissement de ce délai affecterait défavorablement l'efficacité. L'analyse utilise cette hypothèse pour les patients qui cessent le traitement pour une raison autre qu'une non-réponse, tandis que l'effet du traitement est instantanément retiré pour les non-répondants.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le galcanézumab aux soins de soutien seuls pour les patients ayant au moins 4 jours de migraines par mois et ayant subi l'échec d'au moins 3 traitements prophylactiques

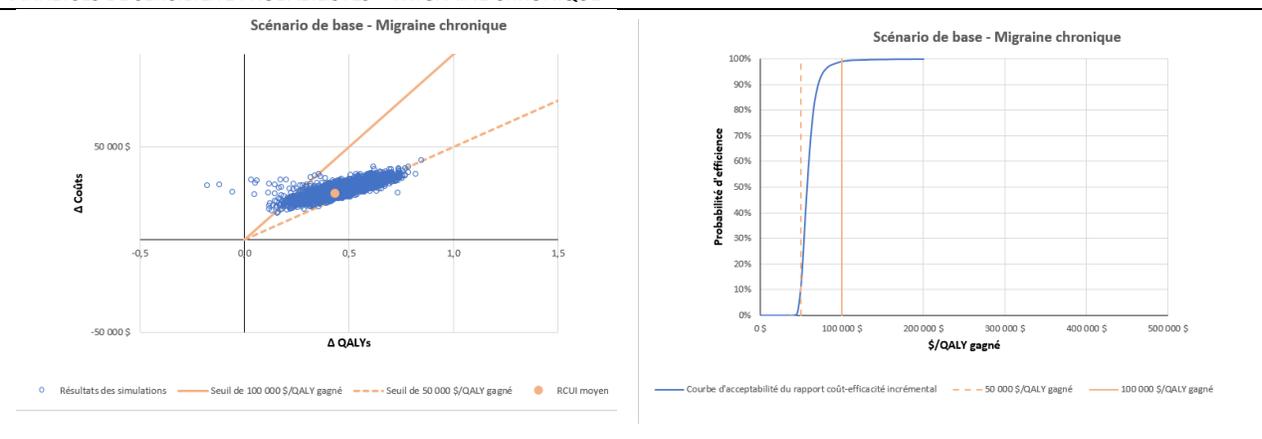
		Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)	Épisodique	0,72	6 554	9 057
	Chronique	2,07	-6 828	Dominant
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^a	Épisodique	0,69	7 882	11 423
	Chronique	1,42	-5 463	Dominant
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^b				
1. Ampleur de l'effet	Épisodique	0,39	22 403	57 290
	Chronique	0,92	13 433	14 626
2. Valeurs d'utilité	Épisodique	0,39	14 875	38 142
	Chronique	1,08	14 354	13 242
3. Perspective	Épisodique	0,66	24 095	36 753
	Chronique	1,89	44 763	23 739
4. Horizon temporel	Épisodique	0,11	4 183	36 743
	Chronique	0,30	4 411	14 858
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^a				
1+2+3	Épisodique	0,17	28 118	163 446 ^c
	Chronique	0,46	26 625	57 401 ^c
ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES : SCÉNARIO INFÉRIEUR				
1+3	Épisodique	0,48	26 275	54 667
	Chronique	0,90	20 535	22 844
ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES : SCÉNARIO SUPÉRIEUR				
1+2+3+4	Épisodique	0,03	6 357	207 000
	Chronique	0,09	6 048	67 802

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).

ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES – MIGRAINE ÉPISODIQUE



ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES – MIGRAINE CHRONIQUE



Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- L'analyse du fabricant repose sur 1 000 tirages aléatoires de valeurs tirées de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse. Celle de l'INESSS repose sur 5 000 tirages.
- D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant, notamment quant à l'effet modélisé des soins de soutien au-delà de la période empirique de traitement, ainsi qu'à l'égard de l'effet sur les visites médicales et des hospitalisations.
- Le scénario de base, selon une approche déterministe, est de 165 377 \$/QALY gagné pour les patients avec migraine épisodique et de 56 009 \$/QALY gagné pour les patients avec migraine chronique.

Pour les patients atteints de migraine épisodique, à la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 163 446 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il varie de 54 667 à 207 000 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité que le RCUI soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 0 %. Pour obtenir un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, un prix de vente garanti inférieur de 68 et 38 %, respectivement, doit être présumé.

Pour les patients atteints de migraine chronique, à la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 57 401 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il varie de 22 844 à 67 802 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit

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).

inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est de 14 ou 99 %, respectivement. Pour obtenir un RCUI de 50 000 \$/QALY gagné, un prix de vente garanti inférieur de 10 % doit être présumé.

Comme relevé précédemment, il est estimé que, parmi les patients ayant subi l'échec de 3 traitements, 40 à 50 % sont atteints de migraine chronique. En s'appuyant sur la proportion la plus proche de celle observée dans l'étude CONQUER (60 % épisodique et 40 % chronique), la moyenne pondérée du RCUI serait de 121 028 \$/QALY gagné. Une analyse probabiliste tenant compte en amont de la distribution de ces 2 sous-groupes dans la population ne peut être réalisée. En repondérant les diminutions du prix attendues dans chacun des sous-groupes, un prix de vente garanti inférieur de 45 % permettrait d'atteindre la moyenne pondérée d'un RCUI de 50 000 \$/QALY gagné. Pour obtenir une moyenne pondérée de 100 000 \$/QALY gagné, la diminution du prix de vente garanti à présumer est de 23 %.

Galcanézumab comparé au frémanézumab

Le fabricant n'a pas soumis d'analyse comparativement aux autres anticorps inhibiteurs du CGRP. Puisque le frémanézumab a récemment été inscrit sur les listes, il est appelé à devenir le standard de soin dans la population ciblée par le galcanézumab et une analyse d'efficacité comparativement à celui-ci est réalisée. L'appréciation d'un ensemble de comparaisons indirectes précitées appuie l'hypothèse selon laquelle les anticorps inhibiteurs du CGRP comportent une efficacité et une innocuité globalement similaires. Sur cette base, une analyse de minimisation des coûts est retenue. Celle-ci tient compte d'une période de traitement empirique de 6 mois, d'un taux de réponse de 37 % et d'un horizon temporel d'au plus 10 ans.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le galcanézumab au frémanézumab pour le traitement préventif de la migraine (INESSS)

Durée de l'horizon temporel	Coût différentiel ^a
1 an	133 \$
2 ans	-62 \$
5 ans	-463 \$
10 ans	-1 132 \$

a Les estimations incluent les coûts d'acquisition en médicament, ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Il en ressort que, dès la 2^e année de traitement, le galcanézumab est une option moins coûteuse que le frémanézumab selon leurs prix de vente garantis soumis à l'INESSS, pour des bénéfices de santé similaires. Notons que le frémanézumab peut être administré tous les 3 mois ou tous les mois, tandis que le galcanézumab est administré exclusivement mensuellement.

Rappelons que lors de l'évaluation du frémanézumab ([INESSS 2021](#)), son efficacité n'a pas été établie comparativement aux agents prophylactiques oraux et il a été réputé inefficace comparativement aux soins de soutien pour les patients ayant subi au moins 3 échecs antérieurs.

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

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

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).

galcanézumab pourrait augmenter les capacités et la productivité des patients atteints de migraine, bien qu'une démonstration reste à être réalisée.

Par ailleurs, selon les cliniciens consultés, pour des patients disposant d'une assurance privée ou couverts par la mesure de la RAMQ du *patient d'exception*, les anticorps inhibiteurs du CGRP sont en très grande majorité prescrits par un faible nombre de spécialistes ou de médecins de famille ayant une bonne connaissance de la migraine. Or, si cette tendance se maintient après l'inscription du galcanézumab, des problèmes d'accès à ces traitements sont à prévoir. Cela s'explique notamment par la capacité de suivi limitée des neurologues ainsi que par la perception par certains cliniciens des produits biologiques comme étant des produits de spécialité. Les cliniciens consultés sont d'avis que la prescription des anticorps inhibiteurs du CGRP devrait être encouragée auprès de non-spécialistes, notamment compte tenu de leur profil d'innocuité favorable par rapport à certains traitements oraux.

Les cliniciens, en accord avec les consensus d'experts, considèrent le galcanézumab 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 ayant au moins 4 jours de migraines par mois (estimé à environ 50 000 patients selon des hypothèses épidémiologiques), il serait raisonnable de recommander l'essai de 3 classes de traitement prophylactique oral, dont l'usage est notamment basé sur un plus grand recul clinique.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant pour évaluer l'incidence budgétaire du galcanézumab dans la prévention de la migraine chez les adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant subi l'échec d'au moins 3 traitements prophylactiques. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans les tableaux 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).

Patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois, sans égard au nombre d'échecs de traitements prophylactiques

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre d'adultes assurés par le RPAM	■	3 182 961
Prévalence de la migraine	■ %	s. o.
Proportion des patients diagnostiqués	■ %	s. o.
Prévalence de la migraine diagnostiquée	s. o.	6,8 %
Fréquence selon la classification		
Épisodique	■ %	89 %
Chronique	■ %	11 %
Proportion de patients ≥ 4 jours de migraine par mois et recevant une prophylaxie, respectivement		
Épisodique	■ et ■ %	21 et 85 %
Chronique	■ et ■ %	100 et 100 %
Nombre annuel de patients qui reçoivent ou devraient recevoir une prophylaxie	■	58 194, 58 775 et 59 363 (sur 3 ans)
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du galcanézumab (sur 3 ans)	s. o.	6, 8 et 11 %
Provenance de ses parts de marché		
Antidépresseurs tricycliques		30 %
Anticonvulsivants	s. o.	46 %
Bêta-bloquants		15 %
Inhibiteurs des canaux calciques		9 %
Intégration des patients dans l'analyse	s. o.	Au milieu de l'année
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût annuel de traitement par patient		
Galcanézumab	■ (An 1), puis ■ \$	7 213 (An 1), puis 6 659 \$
Frémanézumab	■ \$	7 020 \$
Antidépresseurs tricycliques	■ \$	175 à 657 \$
Anticonvulsivants	■ \$	197 à 336 \$
Bêta-bloquants	■ \$	37 à 285 \$
Inhibiteurs des canaux calciques	■ \$	506 à 526 \$

RPAM : Régime public d'assurance médicaments; s. o. : Sans objet.

En cohérence avec la demande formulée à l'INESSS, le fabricant n'a pas réalisé d'analyse portant sur l'ensemble des patients atteints de migraine et ayant au moins 4 jours de migraine par mois. Toutefois, puisque ses analyses portent spécifiquement sur les patients présentant l'échec de 3 traitements antérieurs, un sous-groupe de patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois, quelques-unes de ses hypothèses ont été présentées ci-dessus.

Globalement, selon les hypothèses retenues, des coûts de 90 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du galcanézumab, pour le traitement de 6 400 patients. Ces résultats ne tiennent pas compte de l'inscription du frémanézumab, lequel pourrait

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).

être donné à environ 3 100 patients d'ici 3 ans compte tenu de son inscription pour le traitement des personnes ayant subi l'échec de 3 traitements antérieurs.

Patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant subi l'échec d'au moins 3 traitements antérieurs

En ce qui concerne le sous-groupe de patients ayant subi l'échec d'au moins 3 traitements antérieurs, les hypothèses additionnelles portant sur cette population sont présentées dans le tableau ci-dessous. Notons que celles concernant les coûts et la provenance des parts de marché sont identiques.

Paramètre	Valeurs (valeurs alternatives)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois qui reçoivent ou devraient recevoir une prophylaxie	■	58 194
Proportion de patients expérimentés à au moins 3 agents prophylactiques		
Patients avec 4 à 14 migraines par mois	■ %	23 %
Patients avec 15 migraines ou plus par mois	■ %	33 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	15 817, 15 975 et 16 134
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du galcanézumab (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	11, 15 et 19 % (±30 %)
Provenance de ses parts de marché		<u>Scénario 1</u> <u>Scénario 2</u>
Frémanezumab	■ %	0 % 100 %
Antidépresseurs tricycliques	■ %	30 % 0 %
Anticonvulsivants	■ %	46 % 0 %
Bêta-bloquants	■ %	15 % 0 %
Inhibiteurs des canaux calciques	■ %	9 % 0 %
Intégration des patients dans l'analyse	Au début de l'année	Au milieu de l'année

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet de représenter adéquatement l'impact budgétaire attendu à la lumière des hypothèses formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement, de l'utilisation relative des comparateurs et des parts de marché attendues du galcanézumab. Néanmoins, il ne peut adhérer à toutes les hypothèses formulées. Les modifications ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées plus bas.

- Nombre de patients admissibles au traitement : L'INESSS estime un nombre de sujets ayant au moins 4 jours de migraine par mois inférieur à celui du fabricant. Il s'appuie sur un calcul interne dérivé d'une table de catégorisation rapportée dans une étude épidémiologique de Lipton (2007), alors que le fabricant s'appuie sur son appréciation globale de diverses études. En ce qui concerne la proportion de patients qui auront subi l'échec de 3 traitements antérieurs au cours des 3 prochaines années, elle se révèle difficile à estimer, puisque les proportions issues de la documentation scientifique dépendent du milieu de soin. Le fabricant s'est basé sur les études

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).

CONQUER et EVOLVE 1 et 2. Cependant, l'INESSS rappelle que les études EVOLVE 1 et 2 excluaient les patients ayant subi l'échec de 3 traitements ou plus, alors que CONQUER excluait ceux ayant subi l'échec de plus de 4 traitements. Conséquemment, la proportion de ceux ayant fait l'essai d'au moins 3 traitements est nécessairement sous-estimée en s'appuyant sur ces études. C'est pourquoi il a plutôt retenu les estimations utilisées antérieurement, lesquelles avaient été dérivées d'avis d'expert. Dans l'ensemble, les modifications apportées rehaussent l'impact budgétaire.

- Parts de marché du galcanézumab : L'INESSS estime qu'elles seront supérieures à celles prévues par le fabricant. Pour obtenir ses estimations, il s'est appuyé sur l'observation du nombre de patients ayant reçu un anticorps inhibiteur du CGRP couvert par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Il est noté que les conditions dans lesquelles les patients ont reçu un anticorps inhibiteur du CGRP sont similaires à celles prévues par l'indication attendue pour le paiement du galcanézumab. En 2 ans, environ 1 000 patients ont fait l'essai d'un anticorps inhibiteur du CGRP, dont près de 800 sont toujours traités par ces derniers. L'interprétation de ces données est limitée par la faible rétrospective et par le caractère restrictif de l'accès en patient d'exception, lequel exige des cliniciens de remplir un formulaire de demande à la RAMQ sans critère spécifique préétabli. Il est remarqué que la grande majorité des demandes sont réalisées par des neurologues. Comme mentionné précédemment, cela est cohérent avec les avis des experts, lesquels notent que les médecins de famille pourraient être réticents à prescrire les anticorps inhibiteurs du CGRP avant que leur patient consulte un neurologue. À la lumière de ces constats, en tenant notamment compte du fait qu'un formulaire de médicament d'exception standardisé serait dorénavant disponible pour les médecins de famille, et que les experts consultés jugent que la prescription devrait être encouragée chez les non-spécialistes, il a été jugé raisonnable de prévoir que 3 000 patients recevraient un anticorps inhibiteur du CGRP d'ici 3 ans. Notons que cette estimation est inférieure à ce qui avait été calculé à partir d'une autre approche lors de l'évaluation du frémanézumab (INESSS 2021). De ces constats, les parts de marché attendues du galcanézumab seraient alors de 19 % après 3 ans, plutôt que ■ %.
- Cette modification rehausse l'impact budgétaire.

Ces analyses comportent une limite, car ne permettent pas d'estimer le nombre de patients distincts qui auront reçu le galcanézumab après 3 ans, puisque le taux de réponse au traitement n'est pas explicitement modélisé. En effet, il est présumé que les parts de marché signifiées chaque année tiennent compte des arrêts de traitement qui se produiront entre chacune des années.

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).

Impacts budgétaires de l'inscription d'Emgality^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement préventif de la migraine chez les patients ayant subi l'échec thérapeutique (inefficacité, intolérance ou contre-indication) d'au moins trois traitements prophylactiques (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	6 161 160 \$	14 329 962 \$	24 838 468 \$	45 329 590 \$
Nombre de personnes	1 708	2 396	3 098	3 098 ^c
RAMQ ^d	1 540 290 \$	4 878 901 \$	10 199 637 \$	16 618 828 \$
Nombre de personnes ^d	427	959	1 549	1 549 ^c
IMPACT NET^e				
RAMQ	5 947 322 \$	13 816 158 \$	23 936 866 \$	43 700 345 \$
RAMQ ^f	3 314 971 \$	3 821 910 \$	6 011 026 \$	13 147 906 \$
RAMQ ^d	41 305 \$	15 529 \$	-100 586 \$	-43 751 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^g			30 590 242 \$
	Scénario supérieur ^h			62 235 851 \$

- a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Ce nombre indique le nombre total de patients toujours en traitement après 3 ans.
- d Les estimations tiennent compte de l'inscription du frémanézumab et de l'hypothèse selon laquelle le galcanézumab prendrait 25, 40 et 50 % des parts de marché des anticorps inhibiteurs du CGRP.
- e Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- f Les estimations déduisent de l'impact budgétaire les coûts qui découleraient du traitement des patients traités par un anticorps inhibiteur du CGRP, remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ dans les 3 prochaines années.
- g Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de 30 % des parts de marché du galcanézumab (8, 11 et 13 % sur 3 ans).
- h Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 30 % des parts de marché du galcanézumab (14, 20 et 25 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 44M \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du galcanézumab, pour le traitement d'environ 3 100 patients. Cela étant, sachant que le frémanézumab a été inscrit au cours de cette évaluation, et que le galcanézumab compétitionnera pour le même marché que ce dernier, il est attendu que des économies soient observées en réalité, de l'ordre de 44 000 \$ (scénario 2). Cela s'appuie sur l'hypothèse selon laquelle environ 1 550 de ces patients recevraient spécifiquement le galcanézumab après 3 ans.

À partir de l'analyse pharmacoéconomique, selon l'estimation voulant que 40 % des patients ciblés par cette sous-population soient atteints de migraine chronique, un prix de vente garanti inférieur de 44 et 23 % permettrait d'atteindre un RCU de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, respectivement. Lorsque ces réductions du prix de vente garanti sont appliquées aux estimations budgétaires, il appert que des coûts additionnels respectifs de l'ordre de 23,8 et 33,3 M\$ seraient plutôt présumés sur le budget de la RAMQ après l'inscription du galcanézumab.

Incidence budgétaire de l'inscription d'Emgality^{MC}, traduite en autres ressources médicales

Sans égard à l'inscription récente du frémanézumab, l'inscription du galcanézumab pour le traitement préventif des patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant subi l'échec thérapeutique

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).

(inefficacité, intolérance ou contre-indication) d'au moins 3 traitements prophylactiques antérieurs représente un coût important pour le système de santé québécois, estimé à 44 M\$ pour le traitement de 3 098 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts sur 3 ans et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

Coûts en soins de santé équivalant à 43 700 345 \$ sur trois ans (INESSS)

Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	85 \$/heure	171 764 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	84 400 \$/place	173 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	194 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	256 \$/jour	56 901 jours

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- La migraine entraîne un fardeau pour la personne qui en est atteinte et pour son entourage. Ainsi, pour les patients réfractaires aux traitements usuels, de nouveaux médicaments sont souhaités, notamment dotés d'un mécanisme d'action différent et d'une voie d'administration plus accommodante.
- L'ensemble des données suggère que le galcanézumab est plus efficace que le placebo chez des patients atteints de migraine épisodique ou chronique, et ce, peu importe le nombre d'échecs antérieurs des traitements prophylactiques oraux. De plus, le galcanézumab améliore la qualité de vie et réduit l'incapacité fonctionnelle des patients, comparativement au placebo.
- Les cliniciens consultés sont d'avis que les anticorps inhibiteurs du CGRP sont modestement plus efficaces et ont un profil d'innocuité favorable par rapport au topiramate; cela est appuyé par l'étude HER-MES.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le galcanézumab est administré de façon sous-cutanée, mensuellement, pour un coût annuel de traitement de 7 213 \$ l'an 1, puis de 6 659 \$ les années subséquentes. Le coût annuel des autres traitements prophylactiques oraux varie de 37 à 1 380 \$.
- Le frémanézumab, autre inhibiteur des anticorps du CGRP, a un coût annuel de 7 020 \$.

Ensemble des patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois

- L'efficacité du galcanézumab ne peut être évaluée comparativement au topiramate ou à d'autres agents prophylactiques oraux, en raison de l'impossibilité de formuler un constat fiable et suffisamment étayé sur l'efficacité et l'innocuité comparative.

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).

Patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant subi l'échec de 3 prophylaxies

- Comparativement aux soins de soutien seuls, le galcanézumab a un RCUI moyen estimé à 163 446 \$/QALY gagné pour les patients atteints de migraine épisodique et de 57 401 \$/QALY gagné pour les patients atteints de migraine chronique. L'usage du galcanézumab est donc plus efficient chez les patients atteints de migraine chronique que chez les patients atteints de migraine épisodique.
- En tenant compte de la distribution relative attendue des patients atteints de migraine chronique (40 %) et de migraine épisodique (60 %) dans ce sous-groupe, le galcanézumab a un RCUI moyen estimé à 121 028 \$/QALY gagné.
- Ces ratios s'appuient sur l'estimation du gain cumulatif en qualité de vie, sur un horizon temporel de 20 ans, attribuable à la diminution moyenne de la fréquence mensuelle des migraines dans la population traitée. Seuls les aspects économiques ayant un impact sur le système de santé sont considérés. De plus, ils tiennent compte d'un remboursement du traitement qui serait uniquement soutenu pour les patients répondant au traitement, à savoir ceux obtenant une réduction d'au moins 50 % de la réduction de la fréquence de leur migraine après 6 mois. De plus, la modélisation ne permet pas de tenir compte du fait que la fréquence des migraines se résorbera naturellement avec le temps chez certains patients, sans égard au traitement, ce qui diminuerait l'ampleur des bénéfices attribuables à ce dernier à long terme. Cette limite structurelle fait que les ratios sont vraisemblablement sous-estimés.
- Comparativement au frémanézumab, le galcanézumab est moins coûteux à long terme, et ce, pour une efficacité et une innocuité jugée globalement similaires.

Effets sur la santé de la population

- En raison de son coût de traitement différentiel significatif et du nombre très important de patients ayant au moins 4 jours de migraines par mois (estimés à environ 50 000 patients, selon des hypothèses épidémiologiques), il serait raisonnable de recommander l'essai d'au moins 3 classes de traitements prophylactiques oraux appropriés, dont l'usage est notamment basé sur un plus grand recul clinique.

Capacité organisationnelle

- À ce jour, pour les patients disposant d'une assurance privée ou étant couverts par la mesure de la RAMQ du *patient d'exception*, les anticorps inhibiteurs du CGRP sont principalement prescrits par des spécialistes. Or, si cette tendance se maintient advenant l'inscription du galcanézumab, un important problème d'accessibilité est à prévoir, en raison notamment de la capacité de suivi limitée des neurologues et du fait que certains médecins de famille moins familiarisés avec la migraine puissent percevoir les produits biologiques comme étant des produits de spécialité. Les cliniciens consultés sont d'avis que la prescription des anticorps inhibiteurs du CGRP devrait être encouragée auprès de non-spécialistes, notamment compte tenu de leur profil d'innocuité favorable par rapport à certains traitements oraux.

Fardeau budgétaire

Ensemble des patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois

- L'INESSS estime qu'entre 50 000 et 60 000 patients, couverts par le régime public d'assurance-médicaments (RPAM) et ayant au moins 4 jours de migraine par mois seraient admissibles au galcanézumab. En présumant une indication reconnue pour le paiement de toute cette

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).

population, environ 6 300 patients recevraient le galcanézumab après 3 ans, ce qui aurait un impact budgétaire net de 90 M\$, réparti sur cette période. Ces estimations ne tiennent pas compte de l'inscription récente du frémanézumab.

Patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant subi l'échec de 3 prophylaxies

- L'INESSS estime que, dans cette niche plus spécifique, 15 000 à 16 000 patients sont couverts par le RPAM et admissibles au galcanézumab.
- Il a été jugé raisonnable de considérer, d'après les consultations effectuées, que 19 % des patients admissibles seraient traités au galcanézumab 3 ans après son inscription.
- Des analyses ne tenant pas compte de l'inscription récente du frémanézumab ni des remboursements attendus d'anticorps inhibiteurs du CGRP par la mesure du patient d'exception de la RAMQ suggèrent un impact budgétaire net sur 3 ans de l'ordre de 44 M\$ pour le traitement de 3 100 patients.
- En tenant compte de l'inscription récente du frémanézumab, l'inscription du galcanézumab occasionnerait des économies sur 3 ans de l'ordre de 44 000 \$ pour le traitement d'environ 1 500 patients.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Emgality^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique de la migraine chez des adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant fait l'essai d'au moins 3 traitements prophylactiques appropriés.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que le galcanézumab a démontré son efficacité contre le placebo pour le traitement prophylactique des migraines en plus d'avoir un profil d'innocuité favorable et un impact positif sur la fonctionnalité et la qualité de vie.
- Les membres considèrent que les anticorps inhibiteurs du CGRP ont une efficacité et une innocuité similaires.
- Le galcanézumab représente une possibilité de traitement chez les patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant subi l'échec thérapeutique (y compris intolérances ou contre-indications) d'au moins 3 traitements prophylactiques appropriés.
- Pour les patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois, le galcanézumab est beaucoup plus coûteux que les traitements prophylactiques oraux. En l'absence de données comparatives fiables avec ces derniers, l'INESSS n'est cependant pas en mesure d'évaluer adéquatement l'efficacité du galcanézumab pour cette indication.
- L'impact budgétaire attendu pour le traitement des patients ayant au moins 4 jours de migraines par mois est jugé trop élevé.
- Les membres jugent qu'il serait plus raisonnable de rembourser le galcanézumab pour les patients ayant fait l'essai d'au moins 3 traitements prophylactiques, en raison de son coût de traitement différentiel significatif et du nombre très important de patients ayant au

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).

moins 4 jours de migraine par mois.

- Pour les patients ayant eu une réponse inadéquate à 3 traitements prophylactiques selon l'analyse jugée la plus plausible, comparativement aux soins de soutiens seuls, le ratio coût-utilité du galcanézumab administré en ajout à ces derniers est jugé élevé, ce qui en fait une option non efficiente. Il est toutefois jugé être un traitement efficient, comparativement au frémanézumab, à la lumière de ses bénéfices similaires, pour un coût inférieur. Cela étant, les membres soulèvent que le frémanézumab a précédemment été jugé non efficient ([INESSS 2021](#)). Dans l'ensemble, le galcanézumab est jugé non efficient pour ces patients.
- L'impact budgétaire pour ce même sous-groupe de patients est considéré comme élevé, mais il est reconnu que sa validité externe est compromise, puisqu'il ne tient pas compte de l'inscription récente du frémanézumab sur les listes pour cette indication reconnue de paiement.
- Lorsque l'inscription récente du frémanézumab est prise en considération, il appert que des économies seraient occasionnées par l'inscription du galcanézumab, ce qui est jugé favorable pour le budget de la RAMQ.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement d'Emgality^{MC}, pour le traitement prophylactique de la migraine chez des adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant fait l'essai d'au moins 3 traitements prophylactiques appropriés, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉE

- **Alex A, Vaughn C, Rayhill M.** Safety and tolerability of 3 CGRP monoclonal antibodies in practice: A retrospective cohort study. *Headache*. 2020;60(10):2454-62.
- **Ailani J, Burch RC, Robbins MS, et coll.** The American Headache Society consensus statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021 (7):1021-39.
- **Ashina M, Tepper S, Brandes JL, et coll.** Efficacy and safety of erenumab (AMG 334) in chronic migraine patients with prior preventative treatment failure: a subgroup analysis of a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2018;38(10):1611-21.
- **Bagley CL, Rendas-Baum R, Maglente GA, et coll.** Validating Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1 in episodic and chronic migraine. *Headache*. 2012;52(3):409-21.
- **Barbanti P, Aurilia C, Cevoli S, et coll.** Long-term (48 weeks) effectiveness, safety, and tolerability of erenumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine in a real world: Results of the EARLY 2 study. *Headache*. 2021;61(9):1351-63.
- **Buse DC, Lipton RB, Hallström Y, et coll.** Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. *Cephalalgia*. 2018;38(10):1622-31.
- **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.
- **Camporeale A, Kudrow D, Sides R, et coll.** A phase 3, long-term, open-label safety study of galcanézumab in patients with migraine. *BMC Neurol* 2018;18(1):188.
- **Chalmer MA, Hansen TF, Lebedeva ER, et coll.** Proposed new diagnostic criteria for chronic migraine. *Cephalalgia*. 2020;40(4):399-406.
- **Cole JC, Lin P, Rupnow MF.** Minimal important differences in the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) version. *Cephalalgia*. 2009;29(11):1180-7.

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).

- **D'Antona L, Matharu M.** Identifying and managing refractory migraine: barriers and opportunities? *J Headache Pain* 2019;20(1):89.
- **De Matteis E, Affaitati G, Frattale I, et coll.** Early outcomes of migraine after erenumab discontinuation: data from a real-life setting. *Neurol Sci* 2021;42(8):3297-303.
- **Deng H, Li GG, Nie H, et coll.** Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2020;20(1):57.
- **Detke H.** Galcanezumab in patients with treatment-resistant migraines: Results from the open-label phase of the CONQUER Phase 3 Trial. 72nd American Academy of Neurology 2020. [En ligne. Page consultée le 26 janvier 2022] Disponible à : <https://www.aan.com/MSA/Public/Events/Details/13333>
- **Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et coll.** Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018;91(24):e2211-21.
- **Diener HC, Ashina M, Durand-Zaleski I, et coll.** Health technology assessment for the acute and preventive treatment of migraine: A position statement of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 2021;41(3):279-93.
- **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.
- **Eli Lilly Canada Inc.** Monographie de produit Emgality^{MC}. Toronto; révisée en septembre 2020.
- **Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et coll.** Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394(10203):1030-40
- **Gantenbein AR, Agosti R, Gobbi C, et coll.** Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment - a real-life cohort study. *Cephalalgia*. 2021;41(11-12):1181-86.
- **GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators.** Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22
- **Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).** The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
- **Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).** The International Classification of Headache Disorders: 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
- **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.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Aimovig^{MC}-Migraine. Québec. Qc :INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2019/Aimovig_2019_11.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Ajovy^{MC}-Migraine. Québec. Qc :INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2021/Ajovy_2021_03.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Botox^{MC}-Migraine chronique. Québec. Qc :INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2019/Botox_migraine_2019_04.pdf
- **Institute for Clinical Economic Review (ICER).** 3 juillet 2018. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) inhibitors as preventive treatments for patients with episodic or chronic migraine: Effectiveness and value. Disponible à : https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Migraine_Final_Evidence_Report_070318.pdf
- **Lambru G, Hill B, Murphy M, et coll.** A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *J Headache Pain* 2020;21(1):61.

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).

- **Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et coll.** Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9.
- **Lipton RB, Serrano D, Pavlovic, JM, et coll.** Improving the classification of migraine subtypes: an empirical approach based on factor mixture models in the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache*. 2014;54(5): 830–49.
- **Lipton RB, Silberstein SD.** Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 2015;55 Suppl 2:103-22.
- **Lipton, RB, Desai, P, Sapra, S.** How much change in headache-related disability is clinically meaningful? Estimating minimally important difference (MID) or change in MIDAS using data from the AMPP study. *Headache*. 2017; 57: S113–226. Abstract PF52.
- **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).
- **Mulleners WM, Kim BK, Lainez MJA, et coll.** Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020;19:814-25.
- **Natoli J, Manack A, Dean B, et coll.** Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia*. 2010;30(5):599–609.
- **Ornello R, Casalena A, Frattale I, et coll.** Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J Headache Pain* 2020;21(1):32.
- **Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, et coll.** Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2021 13:3331024211048765.
- **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.
- **Raffaelli B, Terhart M, Overeem LH, et coll.** Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. *Cephalalgia*. 2021:3331024211046617.
- **Ramage-Morin PL, Gilmour H.** Prevalence of migraine in the Canadian household population. *Health Rep* 2014;25(6):10-6.
- **Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, et coll.** Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia*. 2021 Nov 7b:3331024211053571.
- **Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et coll.** Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*. 2018;392(10161):2280-87.
- **Reuter U, Lucas C, Dolezil D, et coll.** Galcanezumab in patients with multiple previous migraine preventive medication category failures: Results from the open-label period of the CONQUER trial. *Adv Ther* 2021a;38(11):5465-83.
- **Robbins L.** CGRP monoclonal antibodies for chronic migraine: Year 1 of clinical use. *Pract Pain Manag* 2019;19(6):58-62.
- **Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, et coll.** Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure. *Cephalalgia*. 2019;39(8):931-44.
- **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.
- **Scher AI, Buse DC, Fanning KM, et coll.** Comorbid pain and migraine chronicity: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Study. *Neurology* 2017;89:461-8.
- **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Février 2018. Pharmacological management of migraine. Edinburgh (SIGN publication no. 155). Disponible à : <https://www.sign.ac.uk/media/1091/sign155.pdf>

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).

- **Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et coll.** Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337-45.
- **Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et coll.** Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*.2018;38(8):1442-54.
- **Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et coll.** Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018;75(9):1080-88.
- **Stauffer VL, Wang S, Voulgaropoulos M et coll.** Effect of Galcanezumab Following Treatment Cessation in Patients With Migraine: Results From 2 Randomized Phase 3 Trials. *Headache*, 2019;59(6):834-47.
- **Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et coll.** Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain* 2020;21(1):137.
- **Stokes M, Becker WJ, Lipton RB, et coll.** Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Headache* 2011;51:1058-77.
- **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.
- **Terhart M, Mecklenburg J, Neeb L, et coll.** Deterioration of headache impact and health-related quality of life in migraine patients after cessation of preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies. *J Headache Pain* 2021;22(1):158.
- **Teva Canada Limitée.** Monographie de produit Ajovy^{MC}. Toronto; avril 2020.
- **Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, et coll.** Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. *J Headache Pain* 2018;19(1):50.
- **Vernieri F, Altamura C, Brunelli N, et coll.** Galcanezumab for the prevention of high frequency episodic and chronic migraine in real life in Italy: a multicenter prospective cohort study (the GARLIT study). *J Headache Pain* 2021a;22(1):35.
- **Vernieri F, Brunelli N, Messina R, et coll.** Discontinuing monoclonal antibodies targeting CGRP pathway after one-year treatment: an observational longitudinal cohort study. *J Headache Pain* 2021b;22(1):154.
- **Wachholtz A, Bhowmick A, Herbert LB, et coll.** More is not always better: an epidemiological assessment of migraine frequency and the impact on relationships. *J Pain Manag Med*. 2017;3(2):126.
- **Ziegeler C, May A.** Non-responders to treatment with antibodies to the CGRP-receptor may profit from a switch of antibody class. *Headache*. 2020;60(2):469-70.

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

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