

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

(finale)

ÉRÉNUMAB (AIMOVIG — NOVARTIS PHARMA CANADA)

Indication : Prévention de la migraine

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement de l'érénumab dans la prévention de la migraine chronique chez les adultes, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Le patient a reçu un diagnostic confirmé de migraine chronique conformément aux critères de l'International Headache Society, à savoir un minimum de 15 jours de céphalée par mois, dont au moins 8 jours de migraine, durant plus de trois mois.
2. Le patient a présenté une réponse insuffisante, une intolérance ou une contre-indication à deux ou trois médicaments administrés par voie orale en prophylaxie des migraines.
3. Les patients qui n'ont pas obtenu de réponse thérapeutique à au moins quatre médicaments administrés par voie orale en prophylaxie des migraines ne sont pas admissibles au remboursement.
4. Le médecin doit indiquer le nombre de jours de céphalée et de migraine par mois au moment de la demande initiale de remboursement.
5. La durée maximale de l'autorisation initiale est de six mois.

Critères de renouvellement

1. Le médecin doit prouver que le médicament procure un bénéfice clinique pour renouveler la demande de remboursement. Ce bénéfice est défini par une réduction d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois au moment du premier renouvellement comparativement au départ. Lors des renouvellements subséquents, le médecin doit prouver que la réduction initiale de 50 % du nombre de jours de migraine par mois a été maintenue.
2. La durée maximale des autorisations subséquentes est de six mois.

Condition de prescription

1. Le patient doit être traité par un médecin qui possède les qualifications et l'expérience nécessaires à la prise en charge des céphalées de type migraineux.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : Juillet 2020

Longueur du rapport : 11 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Common Drug Review Confidentiality Guidelines.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

ÉRÉNUMAB (AIMOVIG — NOVARTIS PHARMA CANADA)

Indication : Prévention de la migraine

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'érénumab dans la prévention de la migraine chronique chez les adultes, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Le patient a reçu un diagnostic confirmé de migraine chronique conformément aux critères de l'International Headache Society, à savoir un minimum de 15 jours de céphalée par mois, dont au moins 8 jours de migraine, durant plus de trois mois.
2. Le patient a présenté une réponse insuffisante, une intolérance ou une contre-indication à deux ou trois médicaments administrés par voie orale en prophylaxie des migraines.
3. Les patients qui n'ont pas obtenu de réponse thérapeutique à au moins quatre médicaments administrés par voie orale en prophylaxie des migraines ne sont pas admissibles au remboursement.
4. Le médecin doit indiquer le nombre de jours de céphalée et de migraine par mois au moment de la demande initiale de remboursement.
5. La durée maximale de l'autorisation initiale est de six mois.

Critères de renouvellement

1. Le médecin doit prouver que le médicament procure un bénéfice clinique pour renouveler la demande de remboursement. Ce bénéfice est défini par une réduction d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois au moment du premier renouvellement comparativement au départ. Lors des renouvellements subséquents, le médecin doit prouver que la réduction initiale de 50 % du nombre de jours de migraine par mois a été maintenue.
2. La durée maximale des autorisations subséquentes est de six mois.

Condition de prescription

1. Le patient doit être traité par un médecin qui possède les qualifications et l'expérience nécessaires à la prise en charge des céphalées de type migraineux.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation

1. Le CCEM croit que l'érénumab pourrait répondre au besoin non comblé signalé par les groupes de patients d'avoir un médicament sécuritaire et efficace qui prévient les migraines chroniques chez les patients qui n'ont pas bien répondu à deux ou trois médicaments prophylactiques contre la migraine. Une analyse par sous-groupes prédéterminés de cette population de patients dans l'essai 295 (N = 667; durée de 12 semaines) a montré que l'érénumab, comparativement au placebo, réduit le nombre de jours de migraine mensuel de 2,7 jours (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -4,2 à -1,2; P < 0,001) avec la dose de 70 mg et de 4,3 jours (IC à 95 % de -5,8 à -2,8; P < 0,001) avec la dose de 140 mg. L'étude exclut les patients qui n'ont pas obtenu de réponse thérapeutique à la prise d'au moins quatre médicaments prophylactiques contre la migraine. Par conséquent, l'efficacité clinique de l'érénumab n'a pas pu être déterminée chez ces patients.
2. Le prix soumis par le promoteur est de 532 \$ l'auto-injecteur de 70 mg ou de 140 mg d'érénumab, pour un coût annuel de 6 384 \$ par patient. Ce montant est plus élevé que le coût annuel des autres médicaments couramment utilisés dans la prévention des migraines. Le modèle pharmacoéconomique fourni par le promoteur compare le rapport coût/efficacité de l'érénumab à celui du traitement symptomatique optimal (TSO), c'est-à-dire les traitements utilisés contre la migraine aiguë et la toxine botulinique de type A (chez les patients atteints de migraine chronique seulement). En raison du manque de données de grande qualité sur l'efficacité comparative de l'érénumab et des autres traitements préventifs de la migraine, on ignore le rapport coût/efficacité du médicament.

Considérations de mise en œuvre

- La réponse insuffisante à un traitement prophylactique oral s'entend d'une réduction du nombre de jours de céphalée inférieure à 30 % après administration de deux ou trois médicaments prophylactiques à la dose appropriée pendant une période suffisamment longue, deux des médicaments n'étant pas de la même classe de médicaments.
- Les médicaments prophylactiques oraux dont il est question sont :
 - les bêtas bloquants;
 - les antidépresseurs tricycliques;
 - le vérapamil ou la flunarizine;
 - le valproate de sodium (ou divalproate de sodium);
 - le topiramate;
 - la gabapentine.
- Le médecin demandant l'autorisation de remboursement fournit la liste des médicaments prophylactiques oraux reçus par le patient et précise la posologie, la durée de traitement et les motifs de cessation du traitement.
- La contreindication ou l'intolérance en raison d'effets indésirables motivant l'arrêt d'un traitement prophylactique oral seront retenues pour un des trois médicaments seulement.
- Le médecin demandant le remboursement du traitement par l'érenumab produit une pièce justificative confirmant sa formation dans le domaine du traitement des céphalées.
- Certaines provinces et certains territoires pourraient vouloir inclure comme critère additionnel de renouvellement du remboursement une réduction d'au moins 30 % du nombre de jours de céphalée par mois accompagnée d'une amélioration d'au moins cinq points au score du Headache Impact Test (HIT-6) comparativement au départ. Les provinces et territoires qui choisissent d'inclure ce critère devraient aussi demander que le médecin fournisse le score obtenu au HIT-6 au moment de la demande initiale de remboursement.
- Le modèle pharmacoéconomique fourni par le promoteur compare le rapport cout/efficacité de l'érenumab à celui de la toxine botulinique de type A seulement chez la population de patients atteints de migraine chronique. Par conséquent :
 - Si la toxine botulinique de type A est remboursée dans la prévention de la migraine chronique, le cout de l'érenumab ne devrait pas dépasser celui de cette première.
 - Si la toxine botulinique de type A n'est pas remboursée dans la prévention de la migraine chronique, une réduction du prix serait nécessaire afin que l'érenumab soit rentable.
- L'érenumab ne devrait pas être utilisé en combinaison avec la toxine botulinique de type A.

Points de discussion

- La migraine chronique est un type de céphalées courant et débilitant qui peut entraîner la détérioration de la qualité de vie, l'isolement social et l'incapacité à accomplir les activités de la vie quotidienne. Les patients et les cliniciens remarquent que les médicaments prophylactiques offerts actuellement ne sont pas efficaces chez tous les patients atteints de migraine chronique et occasionnent des effets indésirables qui les rendent difficilement tolérables, de sorte que le patient est peu enclin à être fidèle au régime thérapeutique et que les résultats souhaités ne sont pas au rendez-vous.
- Selon l'International Headache Society, les cas de migraines récurrentes sont classés dans deux catégories, soit la migraine épisodique (de 4 à 24 jours de migraine par mois et moins de 15 jours de céphalée par mois) et la migraine chronique (au moins 15 jours de céphalée par mois, dont au moins huit sont des jours de migraine).
- Le CCEM a examiné les données de quatre essais contrôlés randomisés (ECR) : les études STRIVE, ARISE et LIBERTY, qui ont été menées auprès de patients atteints de migraine épisodique, et l'étude 295, menée auprès de patients atteints de migraine chronique. Ces essais, sont d'une durée de 12 à 24 semaines, sont représentatifs de la population de patients visée par l'indication approuvée par Santé Canada. Les ECR montrent que l'érenumab réduit la fréquence des jours de migraine d'environ 1,0 à 2,5 jours par mois comparativement au placebo chez les patients atteints de migraine épisodique ou chronique. La différence minimale importante sur le plan clinique (DMIC) pour la fréquence des céphalées et des migraines n'a pas été établie avec certitude. Par conséquent, on ignore la valeur thérapeutique de la différence absolue d'environ 1,0 à 2,5 jours de céphalée et de migraine entre l'érenumab et le placebo dans toute la population analysée des études.

- Comme le CCEM ne connaît pas avec certitude l'ampleur du bénéfice clinique du médicament chez toutes les populations analysées dans les ECR, il a examiné les effets de l'érénumab dans les sous-groupes de patients qui n'avaient pas obtenu de réponse satisfaisante à la prise de médicaments prophylactiques contre la migraine. Il conclut que le sous-groupe de patients de l'étude 295 atteints de migraine chronique qui n'ont pas bien répondu à deux médicaments prophylactiques contre la migraine (en raison de l'efficacité insuffisante ou de la tolérabilité inacceptable) correspond à la sous-population chez qui l'érénumab a été le plus bénéfique, comparativement au placebo. Ce sous-groupe est aussi le seul groupe prédéterminé qui correspond à la demande de remboursement du promoteur, qui vise les patients ayant au moins huit jours de migraine par mois et n'ayant pas obtenu de réponse satisfaisante à au moins deux traitements préventifs. Bien que le CCEM ait remarqué des limites importantes dans les analyses (comme les petites tailles d'échantillons par groupe, l'absence d'ajustements pour les comparaisons statistiques multiples, et l'exclusion dans l'étude 295 des patients n'ayant pas répondu à plus de trois traitements antérieurs), il considère que la différence d'effet thérapeutique entre l'érénumab et le placebo est suffisante pour indiquer un bénéfice clinique quant à la réduction des jours de migraine et pour recommander le remboursement chez ce sous-groupe de patients.
 - Il n'y a pas suffisamment de données provenant d'études de grande qualité pour estimer l'effet de l'érénumab sur les résultats d'importance pour les patients, dont la capacité fonctionnelle, la reprise du travail et des activités personnelles, et la réduction des visites à l'urgence.
 - Le CCEM ne peut pas appuyer l'inclusion des patients atteints de migraine chronique qui n'ont pas obtenu de réponse thérapeutique à quatre médicaments prophylactiques contre la migraine ou plus dans une recommandation de remboursement en raison de l'absence de données sur cette sous-population (ces patients ont été exclus de l'étude menée auprès de patients atteints de migraine chronique, soit l'étude 295).
 - Le Comité a discuté des données provenant des phases à plus long terme des études 295 et STRIVE. En raison des limites de ces données, particulièrement l'absence de groupe comparateur et les taux élevés d'abandon, le CCEM considère que les résultats sont trop incertains pour tirer des conclusions concernant l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'érénumab.
 - Les données comparatives se limitent aux comparaisons de traitements indirectes de l'érénumab et des autres médicaments utilisés dans la prévention de la migraine. Les limites de ces données indirectes et l'absence de données directes sur les traitements de référence empêchent de tirer des conclusions concernant l'efficacité de l'érénumab comparativement aux autres traitements prophylactiques disponibles.
 - Des patients ont décrit leur expérience avec l'érénumab en combinaison avec la toxine botulinique de type A. L'absence de données probantes concernant la combinaison de ces traitements et d'autres médicaments utilisés dans la prévention des migraines est une lacune importante.
- Les données sur l'efficacité de l'érénumab chez les patients ayant déjà reçu la toxine botulinique de type A sont limitées. Dans une analyse par sous-groupes de l'étude 295, chez les patients ayant déjà reçu la toxine botulinique de type A, l'érénumab à 70 mg et à 140 mg ont été associés à environ un jour de migraine de moins par mois comparativement au placebo.
- Le rapport cout/efficacité de l'érénumab comparativement à celui de la toxine botulinique de type A dépendra du prix négocié de cette dernière. Étant donné l'absence de données étayant la supériorité de l'un ou l'autre des médicaments, le cout payé pour chacun des deux traitements devrait être équivalent.

Contexte

L'érénumab est indiqué par Santé Canada dans la prévention des migraines chez les patients qui ont au moins quatre jours de migraine par mois. Il s'agit d'un anticorps monoclonal qui se lie au peptide lié au gène de la calcitonine et qui l'inhibe; il est administré par injection sous-cutanée à une dose de 70 mg ou de 140 mg une fois par mois. L'érénumab est offert sous forme d'auto-injecteur de 70 mg ou de 140 mg.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR sur l'érénumab, des critiques de comparaisons de traitements indirectes (CTI) et d'études non randomisées et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également tenu compte de l'avis et des

commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de la migraine, et des commentaires de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Un groupe de patients de Migraine Canada et de Migraine Québec (appuyés par de nombreuses autres organisations de patients) a transmis des commentaires (en deux parties) pour cet examen. Le point de vue des patients a été recueilli à l'aide de deux sondages. Voici le résumé des principaux commentaires du groupe de défense des patients :

- Les migraines sont courantes et peuvent avoir des répercussions importantes sur la vie des patients et de leurs proches. Au cours des crises migraineuses, le patient a du mal à accomplir ses tâches, à travailler ou à interagir avec d'autres personnes. Sa fonction cognitive est altérée, sa pensée est ralentie, et il a de la difficulté à se concentrer, à lire et à parler. Des patients se disent invalides en raison de leurs migraines : incapables de travailler et dépendants des autres pour de nombreuses activités de la vie quotidienne.
- Les patients essaient souvent de nombreux médicaments sans succès, ou ressentent des effets secondaires et recherchent des options de rechange.
- Les patients subissent souvent des effets secondaires associés aux traitements, entre autres la somnolence, la fatigue, la prise de poids, les affections gastro-intestinales, la dépression, l'anxiété ou les troubles de l'humeur, les étourdissements, les troubles cognitifs, l'hypotension artérielle, les évanouissements et l'intolérance à l'exercice. Ces effets secondaires sont souvent suffisamment problématiques pour mener à l'arrêt du médicament.
- Pour les patients, l'aspect le plus important d'un traitement est son efficacité (réduire la fréquence, la gravité et la durée des migraines), suivi des effets secondaires limités et de l'amélioration de la qualité de vie.

Essais cliniques

La revue systématique comprend quatre ECR menés à double insu, contrôlés par placebo et multinationaux fournis par le promoteur. Les essais STRIVE (N = 955), LIBERTY (N = 246) et ARISE (N = 577) ont été menés chez des patients atteints de migraines épisodiques, définies par une moyenne d'au moins 4 migraines par mois, mais moins de 15, et de moins de 15 céphalées par mois, durant les trois mois précédant l'évaluation de sélection. L'étude 295 a été menée auprès de patients atteints de migraine chronique, caractérisée par au moins 15 jours de céphalée par mois pendant plus de trois mois, dont au moins huit jours de migraine. Dans l'étude 295 (N = 667), les patients ont reçu soit l'érénumab par voie sous-cutanée une fois par mois à une dose de 70 mg ou de 140 mg, ou un placebo correspondant. L'essai STRIVE était doté d'une période de traitement à double insu de 24 semaines, alors que celle des autres essais était de 12 semaines. La phase de traitement à double insu de l'étude 295 était suivie d'une période de traitement de 28 semaines lors de laquelle tous les patients ont reçu l'érénumab à une dose soit de 70 mg ou de 140 mg selon une nouvelle répartition aléatoire. Après la fin de toutes les phases de traitement, il y a eu un suivi sur l'innocuité de 12 semaines. Dans l'essai STRIVE, de 9 % à 10 % des patients prenant l'érénumab ont abandonné l'étude, alors que ce fut le cas pour 12 % des patients recevant le placebo. Dans l'étude 295, 4 % des patients recevant l'érénumab et 7 % des patients recevant le placebo ont abandonné l'étude. Dans l'essai LIBERTY, de 2 % à 3 % des patients ont abandonné l'étude, alors que dans l'essai ARISE, ce fut le cas de 5 % à 6 % des patients. Il n'y a pas de différence manifeste entre les groupes.

Les principaux problèmes de l'évaluation critique comprennent le suivi relativement court (phase de traitement à double insu de 12 ou 24 semaines) étant donné qu'il s'agit d'un premier médicament doté d'un nouveau mode d'action utilisé dans le traitement d'une maladie chronique. La méthodologie des études est également limitée par l'absence de traitement de référence et le fait que le questionnaire HIT-6 (une mesure établie des symptômes de céphalées et des dimensions fonctionnelles) et la qualité de vie liée à la santé (QVLS) soient seulement des critères d'évaluation exploratoires dans les essais inclus. Le promoteur n'a pas effectué d'analyse de la population en intention de traiter dans le cadre de son analyse primaire des résultats continus, mais a plutôt imputé les données des analyses de sensibilité, dont les résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse primaire.

Critères d'évaluation

L'ACMTS a déterminé les critères d'évaluation d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné ceux que voici :

- Réduction de la fréquence des jours de migraine mensuels : les données ont été recueillies au moyen de journaux électroniques dans lesquels les patients consignaient l'apparition et la gravité des épisodes de migraine et de céphalée. Dans l'essai LIBERTY, ces données sont présentées en pourcentage de patients présentant une réduction de 50 % des jours de migraine mensuels à la semaine 12, et dans les autres études, en variation du nombre de jours de migraine mensuels entre le début de l'étude et la fin de la période de traitement à double insu. On ne connaît pas la DMIC pour la réduction du nombre de jours de migraine mensuels.

■ Le journal des répercussions de la migraine sur le fonctionnement physique (MPFID pour *Migraine Physical Function Impact Diary*) : le MPFID est un critère d'évaluation secondaire dans toutes les études incluses, sauf dans l'étude 295, où il s'agit d'un critère d'évaluation exploratoire. Le MPFID a été conçu par le promoteur et comprend des questions aux patients sur les répercussions physiques, fonctionnelles et globales de leurs migraines. Il est noté sur une échelle de cinq points, et un score élevé indique des répercussions négatives plus importantes sur le fonctionnement. Les scores ont été transformés et adaptés à un score de 100 points, et on a fait la moyenne du MPFID quotidien sur une période de 28 jours.

- Questionnaire sur la qualité de vie propre à la migraine (MSQ pour *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*) : le MSQ est un instrument d'autodéclaration propre à la maladie qui évalue les répercussions des migraines sur la QVLS des patients. Le questionnaire comprend trois dimensions : limitation des activités, interruption des activités et émotions. Dans chaque domaine, le score va de 0 à 100. Plus le score est haut, meilleure est la QVLS. La notation peut également s'effectuer à l'inverse, et alors plus le score sera bas, meilleur sera l'état fonctionnel. En ce qui concerne la limitation des activités, la DMIC du groupe était de 3,2 pour ce qui est des migraines épisodiques et de 10,9 pour ce qui est des migraines chroniques; en ce qui a trait à l'interruption des activités, la DMIC était de 4,6 et de 8,3; et quant à la dimension des émotions, la DMIC était de 7,5 et de 12,2. Le MSQ est un critère d'évaluation exploratoire dans les études.
- Questionnaire HIT-6 : le questionnaire HIT-6 comprend six composantes qui mesurent la douleur, les activités sociales, les activités quotidiennes, la vitalité, le fonctionnement cognitif et la détresse psychologique. Le score total au HIT-6 varie de 36 à 78. Plus le score est élevé, plus les répercussions de la maladie sont grandes sur la vie quotidienne du répondant. Le questionnaire HIT-6 était un critère d'évaluation exploratoire dans les études. En ce qui concerne les patients atteints de migraine épisodique, la DMIC au sein des groupes était de -2,5 et la DMIC entre les groupes était de -1,5, et de -2,3 points pour les céphalées quotidiennes chroniques.
- Instrument de productivité au travail et de limitation des activités (WPAI pour *Work Productivity and Activity Impairment Instrument*) : le WPAI est un questionnaire autoadministré qui mesure les limitations au travail et dans les activités au cours des sept derniers jours en raison de l'état de santé général ou d'un problème de santé particulier. Le questionnaire recueille des renseignements sur le nombre de jours ou d'heures d'absence du travail, de jours ou d'heures travaillés et de jours durant lesquels l'accomplissement du travail était difficile, et sur l'ampleur des limitations du patient au travail. Aucune DMIC propre à la migraine n'a été trouvée pour cet instrument. Le WPAI est un critère d'évaluation exploratoire dans l'essai LIBERTY et a été administré chaque semaine au moyen d'un journal électronique.
- Usage de médicaments pour soulager la douleur liée à une migraine ou à une céphalée aiguë : il est défini par la prise de médicaments (par mois) pour traiter les douleurs liées aux céphalées.
- Les événements indésirables graves (EIG), les événements indésirables totaux (EI), les retraits en raison des EI et les effets néfastes notables.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans trois des essais est la réduction à partir du début de l'étude des jours de migraine mensuels. Dans l'autre étude, on fait état de la réduction de 50 % des jours de migraine mensuels.

Efficacité

En général, comparativement au placebo, on a observé une réduction de un à deux jours des jours de migraine mensuels sur les huit à neuf jours de migraine mensuels au début de l'étude, durant une période de traitement de trois à six mois chez les patients atteints de migraine épisodique (STRIVE, LIBERTY et ARISE). Chez les patients atteints de migraine chronique, la réduction était

d'environ 2,5 jours sur 18 jours de migraine par mois au début de l'étude (étude 295). D'après les études, il n'y a pas de différence dans la réduction moyenne des jours de migraine mensuels entre l'érenumab à 70 mg et à 140 mg. Les études ont aussi évalué le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction de 50 % des jours de migraine mensuels, et ce pourcentage était constamment plus élevé chez les patients traités par l'érenumab que par le placebo.

Dans la revue systématique, les sous-groupes d'intérêt sont déterminés selon l'absence de réponse satisfaisante aux médicaments prophylactiques oraux (c.-à-d. inefficacité, intolérance ou contre-indication clinique), le nombre de jours de migraine par mois au début de l'étude, et la présence ou non de signes de céphalées associées à une surutilisation des médicaments. Le sous-groupe ciblé par la demande de remboursement du promoteur (adultes ayant au moins huit jours de migraine par mois et présentant une réponse insuffisante, une intolérance ou une contre-indication à au moins deux traitements prophylactiques contre la migraine) n'a été analysé dans aucune des études. Une analyse par sous-groupes des patients n'ayant pas répondu à au moins deux médicaments prophylactiques antérieurs dans l'étude 295 (patients atteints de migraine chronique) est la seule analyse par sous-groupes prédéterminés similaires à la population visée par la demande de remboursement du promoteur. Dans cette analyse, l'érenumab à 70 mg a été associé à une réduction de 2,7 jours de migraine mensuels (IC à 95 % de -4,2 à -1,2; $P < 0,001$), et la dose de 140 mg à une réduction de -4,3 jours (IC à 95 % de -5,8 à -2,8; $P < 0,001$) comparativement au placebo à 12 semaines. L'étude 295 exclut les patients qui n'ont pas répondu à quatre médicaments prophylactiques contre la migraine chronique ou plus. Une analyse ultérieure des patients de l'étude STRIVE (population atteinte de migraine épisodique) qui n'ont pas répondu à au moins deux médicaments prophylactiques laisse croire que le traitement par l'une ou l'autre des deux doses d'érenumab entraîne de plus grandes réductions du nombre de jours de migraine mensuels aux mois quatre à six que le placebo (-1,3 [IC à 95 % de -2,6 à 0,0] pour la dose de 70 mg et -2,7 [IC à 95 % de -4,0 à 1,4] pour la dose de 140 mg). D'autres analyses par sous-groupes appuient la supériorité statistique de l'érenumab comparativement au placebo dans la réduction de la fréquence des migraines dans les sous-groupes; cependant, toutes ces analyses sont limitées par la petite taille des échantillons, les déséquilibres potentiels entre les caractéristiques des patients et l'absence de contrôle pour les comparaisons multiples.

L'érenumab a réduit l'utilisation de médicaments d'urgence pour traiter les migraines de 0,6 à 1,5 jour, partant d'une valeur de départ de trois à cinq jours sur trois à six mois pour la migraine épisodique, et de 2,0 à 2,5 jours, partant d'une valeur de neuf jours sur trois mois pour la migraine chronique.

La capacité fonctionnelle a été évaluée au moyen des dimensions portant sur les activités physiques et quotidiennes du MPFID. L'érenumab a entraîné une amélioration statistiquement significative de ces deux dimensions dans les études, et cette différence est majoritairement significative sur le plan clinique; toutefois, la fourchette de DMIC possible est large, ce qui rend l'analyse incertaine.

D'autres capacités fonctionnelles et la QVLS du patient sont évaluées à titre de critères d'évaluation exploratoires dans chacune des études. Bien que les résultats appuient généralement les analyses primaires, les limites associées à la méthodologie des études et aux analyses statistiques pour ces critères d'évaluation empêchent de tirer des conclusions fermes concernant les effets de l'érenumab sur les capacités fonctionnelles et la QVLS.

Effets néfastes (innocuité)

Il n'y a eu aucun décès dans les études.

Dans l'essai STRIVE, des EI ont été rapportés chez 57 % et 56 % des patients des groupes de l'érenumab et chez de 63 % des patients du groupe du placebo. Dans l'étude 295, 44 % et 47 % des patients recevant l'érenumab et 39 % des patients recevant le placebo ont subi des EI. Dans l'essai LIBERTY, des EI sont survenus chez 55 % des patients recevant l'érenumab et chez 54 % des patients recevant le placebo, et dans l'essai ARISE, chez 48 % des patients recevant l'érenumab et 55 % des patients recevant le placebo.

Des EIG sont survenus chez de 1 % à 3 % des populations à l'étude et il n'y a pas de différence manifeste et constante entre les groupes dans les études examinées. Dans l'essai STRIVE, 2,5 % des patients recevant 70 mg d'érenumab et 1,9 % des patients recevant 140 mg d'érenumab contre 2,2 % des patients recevant le placebo ont subi un EIG durant la phase de traitement à double insu de 24 semaines. Dans l'étude 295, 3,2 % des patients recevant 70 mg d'érenumab et 1,6 % des patients recevant 140 mg d'érenumab contre 2,5 % des patients recevant le placebo ont subi un EIG durant la phase de traitement à double insu de 12 semaines. Dans l'essai LIBERTY, 1,7 % des patients recevant 140 mg d'érenumab contre 0,8 % des patients recevant le placebo

ont subi un EIG, alors que dans l'essai ARISE, 1,1 % des patients recevant 70 mg d'érénumab contre 1,7 % des patients recevant le placebo ont subi un EIG durant la phase de traitement à double insu de 12 semaines de ces études.

Dans l'essai STRIVE, 2,2 % des patients de chacun des deux groupes recevant l'érénumab se sont retirés en raison d'un EI contre 2,5 % des patients du groupe du placebo. Dans les autres études, les retraits en raison des EI sont survenus chez de 0 % à 2 % des patients, et il n'y a pas de différence manifeste entre les groupes au sein des études.

L'hypersensibilité et les autres réactions au site d'injection sont un effet néfaste notable, mais ces événements sont rares dans les études, et il n'y a pas de différence manifeste et constante entre les groupes au sein des études. Les EI vasculaires sont aussi un effet néfaste notable, si on se fie aux effets vasculaires du peptide lié au gène de la calcitonine; cependant, il n'y a pas de différence manifeste ou constante quant aux bouffées de chaleur, à l'hypertension ou à l'hypotension entre les groupes des différentes études.

Comparaison de traitements indirecte

La comparaison de traitement indirecte soumise par le promoteur n'a relevé aucune différence statistiquement significative entre l'érénumab à 140 mg et la toxine botulinique de type A pour ce qui est de l'atteinte de la réduction de 50 % des jours de migraine mensuels chez les patients souffrant de migraine chronique qui ont reçu trois traitements antérieurs sans succès. Cette analyse comporte de nombreuses limites méthodologiques. Une méta-analyse en réseau publiée sur la migraine chronique a révélé que l'érénumab n'est pas supérieur au topiramate ou à la toxine botulinique de type A en ce qui a trait au nombre de jours de migraine mensuels, à l'utilisation de médicaments d'urgence et à l'arrêt du traitement toutes causes confondues. Quant aux migraines épisodiques, l'érénumab est seulement supérieur au topiramate, mais pas au propranolol ou à l'amitriptyline pour la réduction du nombre de jours de migraine mensuels. Pour la réduction de la prise de médicament d'urgence, seule la dose la plus élevée d'érénumab (140 mg) est supérieure au topiramate à faible dose (50 mg). Pour les abandons toutes causes confondues, les deux doses d'érénumab (70 mg et 140 mg) sont supérieures à la dose la plus élevée de topiramate (200 mg), mais à aucun autre traitement comparateur.

Coût et rapport coût/efficacité

Au prix soumis par le promoteur de 532 \$ l'auto-injecteur de 70 mg ou de 140 mg, le coût annuel moyen du traitement est de 6 384 \$ par patient.

L'analyse coût/utilité soumise par le promoteur s'inscrit dans la perspective d'un payeur public de soins de santé et compare l'érénumab au TSO dans la prévention des migraines chez les adultes ayant au moins quatre jours de migraine par mois (indication, scénario de référence) et dans la prévention des migraines chez les adultes ayant au moins huit jours de migraine par mois et qui présentent une réponse insuffisante, une intolérance ou une contre-indication à au moins deux traitements prophylactiques contre la migraine (demande de remboursement du promoteur). La population du scénario de référence et celle de la demande de remboursement comprennent toutes deux des patients atteints de migraines épisodiques et de migraines chroniques. La migraine épisodique se définit par la présence de moins de 15 jours de céphalées par mois, dont de 4 à 14 sont des jours de migraine. La migraine chronique se définit par la présence d'au moins 15 jours de céphalées par mois, dont au moins 8 sont des jours de migraine. L'érénumab a été comparé à la toxine botulinique de type A dans une analyse de cas menée sur des patients atteints de migraine chronique. Le promoteur a soumis un modèle formé d'un arbre décisionnel visant à déterminer la réponse du patient au traitement durant une période d'évaluation de 12 semaines et d'un modèle de Markov servant à évaluer les coûts et les bienfaits du traitement à long terme en se fondant sur la réponse du patient au traitement durant la période d'évaluation sur un horizon temporel de cinq ans. La réponse est définie par une réduction de 50 % des jours de migraine mensuels entre le début de l'étude et la fin de la période d'évaluation. Les données sur l'efficacité pour le TSO et l'érénumab sont dérivées de données de l'étude 295 menée chez des patients atteints de migraine chronique et des résultats groupés des essais STRIVE et LIBERTY menés chez des patients atteints de migraine épisodique. Les données sur l'efficacité pour la comparaison avec la toxine botulinique de type A sont dérivées d'une comparaison de traitements indirecte de l'érénumab à 140 mg et de la toxine botulinique de type A chez les patients atteints de migraine chronique qui n'ont pas répondu à au moins trois traitements antérieurs. Les valeurs d'utilité de l'état de santé sont dérivées d'une cartographie des données du MSQ de l'étude 295 et de l'essai STRIVE aux valeurs d'utilité de l'EuroQol 5-Dimensions. Les coûts liés à l'état de santé dépendent de la fréquence des jours de migraine mensuels et ont été estimés à partir

des réponses des patients canadiens à un sondage en ligne et des résultats canadiens de l'International Burden of Migraine Study portant sur des patients atteints de migraine.

Dans le scénario de référence, le promoteur fait état de rapports cout-utilité différentiels (RCUD) de 89 773 \$ et de 84 204 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour l'érénumab à 70 mg et à 140 mg. Dans la demande de remboursement, le promoteur fait état de RCUD de 63 152 \$ et de 46 704 \$ par AVAQ.

L'ACMTS a relevé plusieurs limites importantes dans l'évaluation économique du promoteur :

- Le promoteur a seulement inclus la toxine botulinique de type A dans l'analyse de cas portant sur les patients atteints de migraine chronique. De plus, les traitements comparateurs pertinents comme le topiramate, le pizotifène et la flunarizine ont été exclus de l'analyse. Par conséquent, on ne connaît pas le rapport cout/efficacité de l'érénumab comparativement à ces traitements.
- Les limites de la comparaison de traitements indirecte restreignent la validité des résultats.
- On ne connaît pas l'efficacité thérapeutique à long terme de l'érénumab.
- Les états de santé dans le modèle ne dressent pas un portrait complet puisque l'effet de l'érénumab sur la gravité de la migraine n'a pas été intégré dans le modèle.
- Les données d'essais non homogènes ont été groupées pour orienter les données du modèle sans que des ajustements soient apportés relativement à la taille de l'échantillon et aux caractéristiques initiales.
- Puisqu'aucun changement naturel à la gravité ou à la fréquence des migraines n'a été intégré dans l'analyse, l'évolution naturelle des migraines n'a pas été prise en compte.
- La fréquence de l'utilisation des ressources de soins de santé estimée par le promoteur et celle fournie par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS divergent.
- L'incertitude du paramètre n'a pas été explorée adéquatement dans l'analyse probabiliste.
- Les valeurs d'utilité de l'état de santé sont orientées par la répartition des jours de migraine mensuels tributaire du traitement. De plus, la cartographie n'est pas recommandée par l'ACMTS, et ladite approche avait des limites. Un décrétement de l'utilité du mode d'administration de la toxine botulinique de type A a aussi été jugé inapproprié par les cliniciens experts.
- L'abandon du traitement à long terme ne repose pas sur les données les plus récentes de l'étude de prolongation ouverte en cours (étude 178) sur l'érénumab.
- Les résultats n'ont pas été rapportés de manière stratifiée par sous-groupes (c.-à-d. migraine épisodique et migraine chronique).

Dans le scénario de référence de l'ACMTS, la fréquence estimée de l'utilisation des ressources et les taux d'abandon négatifs à long terme toutes causes confondues ont été révisés; la répartition des jours de migraine mensuels propre au traitement a été retirée lors du calcul des utilités de l'état de santé; le paramètre d'abandon pour la toxine botulinique de type A a été retiré de l'analyse probabiliste afin de s'harmoniser aux données sur l'érénumab. Aussi, le décrétement d'utilité du mode d'administration de la toxine botulinique de type A a été retiré. Toutes les analyses de l'ACMTS sont présentées sous forme d'analyse stratifiée (c.-à-d. populations distinctes de migraine épisodique et de migraine chronique).

En ce qui concerne le scénario de référence, l'érénumab à 70 mg a été largement dominé à la fois pour la migraine épisodique et pour la migraine chronique. Comparativement au TSO, l'érénumab à 140 mg a été associé à un RCUD de :

- 153 635 \$ par AVAQ pour la migraine épisodique
- 66 359 \$ par AVAQ pour la migraine chronique

En ce qui concerne la demande de remboursement, l'érénumab à 70 mg a été largement dominé. Comparativement au TSO, l'érénumab à 140 mg a été associé à un RCUD de :

- 105 695 \$ par AVAQ pour la migraine épisodique
- 39 840 \$ par AVAQ pour la migraine chronique

L'ACMTS n'a pas pu aborder les limites associées à l'exclusion de traitements comparateurs clés, à la gravité des migraines, à l'évolution naturelle des migraines, au groupement inapproprié des données des essais, à l'efficacité à long terme incertaine et aux limites de la comparaison de traitements indirecte. Les limites de la comparaison de traitements indirecte entraînent un rapport cout/efficacité hautement incertain.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Rakesh Patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre..

Réunion du 16 octobre 2019 (premier examen)

Absences

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Réunion du 18 mars 2020 (première reconsidération)

Absences

Aucune.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Réunion du 15 juin 2020 (deuxième reconsidération)

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun.