

Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement

## Frémanezumab (Ajoovy)

Indication : Prévention de la migraine  
(Teva Canada Innovation)

Recommandation : Rembourser sous réserve de conditions

La recommandation a d'abord été émise le 26 mars 2021. Une version révisée a ensuite été publiée le 1<sup>er</sup> avril 2021; les prix annuels des comparateurs y sont corrigés et un point de discussion en est retiré.

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

Version :                      1.0

Date de publication :      Avril 2021

Longueur du rapport :    13 pages

**Technologie unique**

## Messages clés

- Les données probantes cliniques indiquent qu'Ajovy devrait être remboursé chez l'adulte dans la prévention de la migraine épisodique et chronique en l'absence de réponse à au moins deux antimigraineux oraux.
- Le prix d'Ajovy devrait diminuer de 61 % à 71 % pour que le médicament soit rentable.
- En l'absence d'une diminution de prix qui rendrait Ajovy abordable pour les payeurs publics, il se peut que les patients admissibles doivent attendre pour profiter de ce traitement. Il existe toutefois d'autres options dans la prévention de la migraine.

## Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Ajovy?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Ajovy (frémanezumab) dans la prévention de la migraine épisodique et chronique, sous réserve de certaines conditions.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Le prix d'Ajovy devrait être réduit de 61 % à 71 %.

### Quels sont les patients admissibles?

Ajovy est remboursé seulement chez les adultes dans la prévention de la migraine épisodique et chronique en l'absence de réponse à au moins deux antimigraineux oraux.

### Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

Des données probantes issues de trois essais cliniques montrent qu'Ajovy réduit le nombre mensuel moyen de jours de migraine et de céphalée comparativement au placebo. Le médicament réduit également l'incapacité associée à la migraine. Au prix soumis, Ajovy n'est toutefois pas rentable.

### Qu'est-ce que la migraine?

La migraine est une affection neurologique occasionnant des crises récurrentes de céphalées pulsatiles d'intensité au moins modérée. La migraine, qui peut être épisodique ou chronique, est considérée comme une affection répandue – elle touche au

moins 2,6 millions de femmes adultes et 1 million d'hommes adultes au Canada. Les patients doivent parfois essayer plusieurs pharmacothérapies préventives, en raison soit d'un manque d'efficacité clinique ou d'effets indésirables intolérables.

### Qu'est-ce qu'Ajovy?

Ajovy est un médicament autorisé par Santé Canada dans la prévention de la migraine chez l'adulte ayant au moins quatre jours de migraine par mois. Il s'agit d'un anticorps qui empêche une protéine appelée peptide lié au gène de la calcitonine (ou CGRP, de l'anglais *calcitonin gene-related peptide*) d'occasionner de l'inflammation et de la douleur au système nerveux des personnes souffrant de migraine.

### Combien coûte-t-il?

On s'attend à ce que le traitement par Ajovy coûte annuellement environ 7 020 \$ par patient.

### Quels sont les autres médicaments offerts dans la prévention de la migraine?

D'autres médicaments sont utilisés dans la prévention de la migraine, notamment d'autres anti-CGRP, les bêtabloquants, les antidépresseurs et les anticonvulsifs.

### Besoins non comblés dans la prévention de la migraine

La plupart des médicaments actuellement utilisés dans la prévention de la migraine n'ont pas été expressément approuvés à cette fin, s'accompagnent de nombreux effets indésirables difficiles à tolérer pour les personnes migraineuses. Bien qu'il existe plusieurs options, il persiste un besoin de médicaments efficaces ayant des effets indésirables minimes.

### Combien coûtent les autres traitements?

Aimovig, Botox, l'amitriptyline, le propranolol et le topiramate coûtent respectivement 6 384 \$, 3 105 \$, 32 \$ à 169 \$, 89 \$ à 149 \$, et 167 \$ par patient par année.

## FRÉMANEZUMAB (AJOVY – TEVA CANADA INNOVATION)

Domaine thérapeutique : la prévention de la migraine

### Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du frémanezumab dans la prévention de la migraine chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées dans le tableau 1.

### Justification

Trois essais cliniques randomisés (ECR), HALO EM, HALO CM et FOCUS, démontrent que, comparativement au placebo, le frémanezumab réduit le nombre mensuel moyen de jours de migraine et de céphalée entre le début de l'étude et la 12<sup>e</sup> semaine chez les patients atteints de migraine chronique ou épisodique. Ainsi, on constate une réduction du nombre mensuel de jours de migraine de 1 à 2 jours dans les essais HALO et de 3,1 à 3,5 jours dans l'essai FOCUS avec le frémanezumab. Les scores d'incapacité, mesurés à l'aide du questionnaire en six points HIT-6 (*Headache Impact Test*) chez les patients atteints de migraine chronique et du questionnaire MIDAS (*Migraine Disability Assessment*) chez ceux atteints de migraine épisodique, se sont améliorés dans les groupes traités par le frémanezumab. Par ailleurs, les critères d'évaluation concernant le travail et la vie quotidienne ainsi que la qualité de vie liée à la santé sont numériquement meilleurs dans les groupes recevant le frémanezumab. Aucun problème d'innocuité ou de tolérabilité ne ressort des trois ECR. Bien que l'importance clinique des différences observées par rapport au placebo soit difficile à déterminer vu l'absence d'une différence minimale d'importance établie pour plusieurs des critères d'évaluation, notamment l'évolution du nombre mensuel de jours de migraine, le nombre de jours de céphalée et le questionnaire MIDAS, le CCEM conclut que dans leur ensemble, les données probantes présentées prouvent la pertinence thérapeutique du frémanezumab à titre de traitement préventif contre la migraine chez l'adulte.

Le prix soumis par le promoteur est de 585 \$ la seringue préremplie (225 mg de frémanezumab). Le coût quotidien moyen est de 19,22 \$ et le coût annuel moyen est de 7 020 \$ par patient, ce qui est supérieur au coût annuel d'autres médicaments couramment utilisés dans la prévention de la migraine d'après les registres publics. Bien que le rapport coût/efficacité du frémanezumab soit incertain vu les limites des données probantes disponibles pour évaluer l'efficacité comparative du médicament par rapport à d'autres traitements utilisés dans la prévention de la migraine, on sait que le frémanezumab n'est pas rentable par rapport au traitement symptomatique optimal (TSO) à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification
<b>Instauration</b>	
<p>1. Le patient a un diagnostic confirmé de migraine épisodique ou chronique selon les critères de l'International Headache Society :</p> <p>1.1. Migraine épisodique : au moins 4 jours de migraine par mois, mais moins de 15 jours de céphalée par mois, durant plus de trois mois.</p> <p>1.2. Migraine chronique : au moins 15 jours de céphalée par mois, dont au moins 8 jours de migraine, durant plus de trois mois.</p>	<p>Les essais HALO EM et HALO CM portent sur des patients souffrant respectivement de migraine épisodique et chronique. L'essai FOCUS porte sur une population comprenant à la fois des personnes atteintes de migraine épisodique et des personnes atteintes de migraine chronique.</p> <p>D'après les trois ECR, le frémanezumab est supérieur au placebo pour ce qui est de la réduction du nombre mensuel moyen de jours de migraine et de céphalée chez les patients atteints de migraine épisodique et chronique.</p>
<p>2. Il y a eu réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication à au moins deux médicaments oraux de prévention de la migraine.</p>	<p>L'essai FOCUS porte sur des patients adultes souffrant de migraine épisodique ou chronique avec confirmation de réponse insuffisante à au moins deux classes de médicaments prophylactiques.</p>
<p>3. Le médecin indique le nombre de jours de céphalée et de migraine par mois dans la première demande de remboursement.</p>	<p>Voir la première condition d'instauration et la première condition de renouvellement.</p>
<p>4. La durée maximale de la première autorisation est de six mois.</p>	<p>Même si les ECR mesuraient les résultats après 12 semaines, une autorisation de six mois offre la latitude nécessaire pour répondre aux difficultés pratiques de mesurer la réponse thérapeutique après trois mois de traitement. La durée maximale concorde par ailleurs avec la durée recommandée pour d'autres médicaments prophylactiques contre la migraine examinés par le CCEM.</p>
<b>Renouvellement</b>	
<p>1. Le médecin doit produire une preuve de bénéfice clinique avec la demande de renouvellement du remboursement; ce bénéfice est défini comme étant une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel moyen de jours de migraine par rapport au départ. Pour les renouvellements suivants, le médecin doit produire une preuve confirmant que la réduction initiale est maintenue.</p>	<p>La réduction de 50 % du nombre mensuel de jours de migraine est un critère d'évaluation secondaire prédéfini des deux ECR inclus.</p>
<p>2. La durée maximale de toute autorisation après la première est de six mois.</p>	<p>Voir la quatrième condition d'instauration.</p>
<b>Prescription</b>	
<p>1. Le patient est suivi par un médecin possédant une expérience suffisante dans la prise en charge de la migraine.</p>	<p>Il est important que le diagnostic soit exact afin que le frémanezumab soit prescrit aux bonnes personnes. Le médecin devra envisager différentes options de traitement prophylactique et choisir celle qui convient le mieux aux patients qui sont réfractaires à une ou plusieurs options de première intention.</p>
<b>Prix</b>	
<p>1. Une baisse du prix.</p>	<p>Le frémanezumab coûte plus cher que le TSO chez tous les sous-groupes de patients (migraine épisodique ou chronique), quel que soit le nombre de traitements préventifs antérieurs (&lt; 2, ≥ 2). Une réduction du prix de 61 % à 71 % est nécessaire pour que le médicament soit considéré comme rentable par rapport au TSO à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.</p>

## Guide 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 d'au moins deux médicaments prophylactiques à une dose appropriée pendant une période raisonnable, les deux médicaments n'étant pas de la même classe.
- Les médicaments prophylactiques oraux dont il est question sont :
  - les bêtabloquants;
  - les antidépresseurs tricycliques;
  - le vérapamil ou la flunarizine;
  - le valproate de sodium (ou divalproex 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.
- Au moins un des médicaments prophylactiques antérieurs doit avoir été cessé pour cause de manque d'efficacité.
- Certaines autorités sanitaires pourraient ajouter une autre possible condition de renouvellement, soit la réduction d'au moins 30 % du nombre mensuel de céphalée et une amélioration d'au moins cinq points du score au questionnaire HIT-6 comparativement aux valeurs de départ. Le cas échéant, il faudrait demander que le médecin transmette le score au questionnaire HIT-6 avec la demande de remboursement initiale.
- Le modèle pharmacoéconomique du promoteur compare le rapport cout/efficacité du frémanezumab à celui de la toxine botulinique de type A et de l'éreumab, seulement chez les patients atteints de migraine chronique. Il conclut ce qui suit :
  - Si la toxine botulinique de type A ou l'éreumab sont remboursés dans la prévention de la migraine chronique, le cout du frémanezumab ne doit pas dépasser celui de l'option la moins couteuse des deux.
  - Si la toxine botulinique de type A et l'éreumab ne sont pas remboursés dans la prévention de la migraine chronique, une réduction de prix est nécessaire afin d'augmenter la probabilité que le frémanezumab soit rentable.
- Le frémanezumab ne doit pas être administré en combinaison avec la toxine botulinique de type A.

## Points de discussion

- La migraine est une affection neurologique courante chronique et débilante 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 soulignent que les médicaments prophylactiques offerts actuellement ne sont pas efficaces chez tous les patients et qu'ils occasionnent des effets indésirables qui les rendent parfois 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.
- Les études retenues portent sur des populations très restreintes du fait de leurs critères d'admissibilité stricts, ce qui pourrait limiter la généralisabilité des résultats à l'ensemble des gens qui souffrent de migraine. Aucun des patients n'avait fait récemment (dans les trois ou quatre mois précédents) un essai de traitement par la toxine botulinique de type A.
- Il n'y a pas de données issues d'études de grande qualité qui permettraient d'estimer l'effet du frémanezumab sur des paramètres importants pour les patients, dont l'état fonctionnel, la reprise du travail actif et de l'exercice des rôles dans la vie personnelle, et la réduction des visites aux urgences.
- Le manque de données probantes sur l'utilisation concomitante du frémanezumab et de la toxine botulinique de type A et d'autres prophylactiques contre la migraine constitue une importante lacune dans les données.
- Les seules données probantes comparatives disponibles sont issues de comparaisons indirectes du frémanezumab et d'autres prophylactiques contre la migraine. Étant donné les limites de ces données indirectes, notamment la petite taille des échantillons et les réseaux clairsemés, il n'y a pas d'analyse statistiquement robuste pouvant établir les effets comparatifs du frémanezumab.

## Contexte

Le frémanezumab a une indication autorisée par Santé Canada dans la prévention de la migraine chez l'adulte ayant au moins quatre jours de migraine par mois. Il s'agit d'un anticorps monoclonal entièrement humanisé qui se lie au récepteur du CGRP et l'inhibe. On croit que celui-ci joue un rôle dans la physiopathologie de la migraine, étant donné les effets vasculaires du CGRP et les effets sur la transmission des signaux de douleur dans le système nerveux central. Le frémanezumab est offert en injections sous-cutanées, et la posologie approuvée par Santé Canada est de 225 mg (une injection) une fois par mois, ou 675 mg (trois injections successives de 225 mg) tous les trois mois.

## Survol des données probantes

Pour formuler sa recommandation, le CCEM s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- L'examen clinique de l'ACMTS, notamment une revue systématique se penchant sur trois ECR de phase III, une évaluation de deux comparaisons indirectes (dont une fournie par le promoteur) et un examen de données d'une étude à long terme.
- Les points de vue des patients, réunis dans un exposé collaboratif de Migraine Canada et de Migraine Québec.
- Les commentaires d'un spécialiste clinique dans le diagnostic et le traitement de la migraine.
- L'évaluation faite par l'ACMTS du modèle pharmacoéconomique présenté par le promoteur.

## Résumé des observations de patients

Un exposé collectif d'observations des patients a été présenté par Migraine Canada et Migraine Québec dans le cadre de cet examen. L'information sur le point de vue des patients provient essentiellement de sondages en ligne et d'entretiens en personne. Voici le résumé des principales observations recueillies :

La migraine est une affection courante qui peut avoir d'importantes répercussions sur la vie des patients et de leurs proches. Durant une crise migraineuse, le patient a du mal à accomplir ses tâches, à travailler et à interagir avec d'autres personnes comme à l'habitude. Sa fonction cognitive est altérée, sa pensée est ralentie, et il a de la difficulté à se concentrer, à lire et à parler. Les répondants disent avoir déjà été invalides en raison de migraines, avoir été incapables de travailler et avoir dû demander de l'aide dans bien des activités de la vie quotidienne.

Beaucoup de patients se prêtent à de nombreux traitements médicamenteux en vain ou subissent des effets secondaires, et sont en quête d'autres formes de traitement.

Les traitements entraînent souvent des effets secondaires, notamment la somnolence, la fatigue, la prise de poids, les troubles gastro-intestinaux, la dépression, l'anxiété ou les troubles de l'humeur, les étourdissements, les problèmes cognitifs, une baisse de la pression artérielle, les évanouissements et l'intolérance à l'effort. Souvent, ces effets sont pénibles au point de mener à l'abandon du traitement médicamenteux.

Pour les patients, les aspects les plus importants du traitement sont, dans l'ordre, l'efficacité (réduction de la fréquence, de l'intensité et de la durée des migraines), les effets secondaires limités et l'amélioration de la qualité de vie.

## Essais cliniques

La revue systématique de l'ACMTS porte sur trois ECR de phase III, multinationaux, menés en double insu auprès de patients atteints de migraine chronique et de migraine épisodique, financés par le promoteur. Aucun essai comparant le médicament à un traitement de référence n'a été repéré. L'essai HALO CM (N = 1 130) porte sur des personnes atteintes de migraine chronique, et l'essai HALO EM (N = 875), sur des personnes atteintes de migraine épisodique. Dans ces deux essais, les patients sont répartis aléatoirement dans des groupes recevant soit le frémanezumab à administration mensuelle (migraine chronique : 675/225/225 mg; migraine épisodique : 225/225/225 mg), soit le frémanezumab à administration trimestrielle (675 mg/placébo/placébo), soit un placebo, durant une période de traitement en double insu de 12 semaines. L'essai FOCUS (N = 838) porte sur une population mixte

comprenant des patients atteints de migraine chronique et de migraine épisodique, répartis aléatoirement dans des groupes recevant soit le frémanezumab à administration mensuelle (migraine chronique : 675/225/225 mg; migraine épisodique : 225/225/225 mg), soit le frémanezumab à administration trimestrielle (675 mg/placébo/placébo), soit un placebo. L'essai comprend une période de traitement en double insu de 12 semaines, suivie d'une période de traitement en mode ouvert de 12 semaines; les patients sont suivis pendant 46 semaines.

Les études retenues portent sur des populations très restreintes du fait de leurs critères d'admissibilité stricts, ce qui pourrait limiter la généralisabilité des résultats à l'ensemble des gens qui souffrent de migraine. Les trois études excluent les patients ayant reçu la toxine botulinique de type A (en traitement de la migraine ou pour une autre indication) dans les trois ou quatre mois précédents ainsi que ceux ayant déjà reçu un anticorps monoclonal dont le mécanisme d'action passe par l'inhibition du CGRP. Sont également exclues les personnes ayant des affections majeures, cardiovasculaires ou autres, par exemple celles atteintes de troubles mentaux, courants chez les personnes migraineuses, ou encore celles ayant une mauvaise fonction hépatique d'après des analyses de laboratoire. Dans l'essai FOCUS, la présence de migraines épisodiques et chroniques au départ est évaluée à l'aide de l'utilisation de triptans ou de dérivés de l'ergot pour traiter une céphalée établie; il ne s'agit toutefois pas d'un critère de l'International Classification of Headache Disorders, 3<sup>e</sup> édition (ICHD-3). Enfin, les essais retenus ne permettent pas d'évaluer les effets comparatifs du frémanezumab après 12 semaines.

## Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation a priori dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné les suivants :

- L'évolution du nombre mensuel moyen de jours de migraine et de céphalée d'intensité au moins modérée par rapport au début de l'étude : Les données sont recueillies au moyen de journaux électroniques dans lesquels les patients consignent l'apparition et l'intensité des épisodes de migraine et de céphalée. On ne connaît pas la différence minimale d'importance (DMI) pour ces critères.
- L'évolution de l'utilisation mensuelle de médicaments visant le traitement aigu par rapport au début de l'étude : Il s'agit de la prise de médicaments pour soulager la céphalée (dans un mois). On ne connaît pas la DMI pour ce critère.
- Les résultats au questionnaire HIT-6 : Il s'agit d'une échelle servant à mesurer l'incapacité entraînée par la migraine. Ce questionnaire mesure la douleur, le fonctionnement social, l'exercice des rôles, la vitalité, la fonction cognitive et la détresse psychologique sur une échelle de Likert en cinq points. Le score total va de 36 à 78, un score élevé reflétant une grande incapacité dans la vie du répondant. Chez les personnes souffrant de migraine épisodique, la différence minimale d'importance au sein d'un groupe est de -2,5 points; entre les groupes, elle est de -1,5 point. Chez les personnes souffrant de migraine chronique, la DMI n'est pas établie; en ce qui concerne les céphalées quotidiennes chroniques, elle est de -2,3 points.
- Les résultats au questionnaire MIDAS : Il s'agit d'une échelle évaluant l'incapacité associée à la migraine au moyen de cinq questions sur le nombre de jours perdus et le nombre de jours où la personne est considérablement limitée au travail, à l'école, dans les tâches ménagères, et dans les activités familiales, sociales ou récréatives. Cet outil compte deux questions additionnelles qui n'entrent pas dans le calcul du score et portent sur la fréquence et l'intensité des céphalées. Aucune DMI n'est répertoriée pour cet outil.
- Les résultats au questionnaire sur la productivité au travail et la limitation des activités (WPAI, pour *Work Productivity and Activity Impairment*) : Ce questionnaire rempli par le patient mesure les conséquences de l'état de santé général ou d'un problème de santé particulier sur le travail et les activités au cours des sept jours précédents. Il recueille des renseignements sur le nombre de jours ou d'heures d'absentéisme, le nombre de jours ou d'heures travaillés, les journées où il était difficile d'accomplir son travail, et l'ampleur de la limitation au travail. Aucune DMI propre à la migraine n'est répertoriée pour cet outil.
- Les résultats au questionnaire MSQoL (Migraine-Specific Quality of Life) : Ce questionnaire (version 2.1) est utilisé pour évaluer l'effet de la migraine et du traitement antimigraineux sur la qualité de vie du patient au cours des quatre semaines précédentes en mesurant les limites dans les activités habituelles et l'incidence émotionnelle. Le score va de 0 à 100, un score élevé indiquant ici une qualité de vie liée à la santé (QVLS) supérieure. La DMI est fournie pour chaque section du questionnaire pour les personnes ayant au moins 15 jours de céphalée par mois, et pour les personnes souffrant de migraine chronique.
- Les résultats au questionnaire EQ-5D-5L (EuroQol à cinq dimensions à cinq niveaux) : Cet outil comprend un système descriptif de cinq dimensions et une échelle visuelle analogique, évalués aux visites mensuelles. Le système descriptif porte sur la mobilité, la capacité à prendre soin de soi, les activités habituelles, la douleur ou l'inconfort, et l'anxiété ou la dépression. Les

résultats du système descriptif peuvent être convertis en un score indiciel allant de 0 à 1,0, certains états de santé sociétaux pouvant être associés à un score négatif, à l'aide d'un algorithme tenant compte des préférences de la population et des patients locaux. La DMI non spécifique est de 0,056 pour la population canadienne.

- Les événements indésirables graves (EIG), les événements indésirables (EI) totaux, les abandons pour cause d'EI et les effets néfastes notables.

Le critère d'évaluation principal des essais HALO EM et FOCUS est l'évolution du nombre mensuel de jours de migraine par rapport au début de l'étude; celui de l'essai HALO CM est l'évolution du nombre mensuel moyen de jours de céphalée d'intensité au moins modérée par rapport au début de l'étude.

## Efficacité

Dans l'essai HALO CM, la différence par rapport au placebo pour ce qui est de l'évolution moyenne du nombre mensuel de jours de migraine entre le début de l'essai et la semaine 12 est de -1,8 jour (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -2,61 à -1,09;  $P < 0,0001$ ) chez les patients recevant le frémanezumab à administration mensuelle et de -1,7 jour (IC à 95 % de -2,48 à -0,97;  $P < 0,0001$ ) chez ceux recevant du frémanezumab à administration trimestrielle. Dans l'essai HALO EM, on note une réduction du nombre mensuel de jours de migraine entre le début de l'étude et la semaine 12 de -1,5 jour (IC à 95 % de -2,01 à -0,93;  $P < 0,0001$ ) chez les patients recevant le frémanezumab à administration mensuelle et de -1,3 jour (IC à 95 % de -1,79 à -0,72;  $P < 0,0001$ ) chez ceux recevant le frémanezumab à administration trimestrielle, comparativement au placebo. Dans l'essai FOCUS, la différence par rapport au placebo pour ce qui est de l'évolution moyenne du nombre mensuel de jours de migraine après 12 semaines durant la phase de traitement en double insu est de -3,5 jours (IC à 95 % de -4,19 à -2,78;  $P < 0,0001$ ) chez les patients recevant le frémanezumab à administration mensuelle, et de -3,1 jours (IC à 95 % de -3,84 à -2,42;  $P < 0,0001$ ) chez ceux recevant le frémanezumab à administration trimestrielle. La proportion de patients obtenant une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de migraine durant la phase de traitement en double insu de 12 semaines de l'essai FOCUS est de 34 % dans les groupes recevant le frémanezumab comparativement à 9 % dans le groupe placebo. Des proportions semblables sont observées dans l'essai HALO CM dans les groupes recevant le frémanezumab (de 31 % à 33 %); toutefois, la réponse au placebo est plus importante (20 %).

Dans l'essai HALO CM, le frémanezumab est supérieur au placebo pour ce qui est de la réduction moyenne du nombre de jours de céphalée d'intensité au moins modérée après 12 semaines, qu'on parle de l'administration trimestrielle (-1,8 jour; IC à 95 % de -2,46 à -1,15;  $P < 0,0001$ ) ou de l'administration mensuelle (-2,1 jours; IC à 95 % de -2,76 à -1,45;  $P < 0,0001$ ). Dans l'essai FOCUS, la réduction moyenne par rapport au placebo est de -3,2 jours (IC à 95 % de -3,93 à -2,52;  $P < 0,0001$ ) avec le frémanezumab à administration trimestrielle, et de -3,6 jours (IC à 95 % de -4,30 à -2,91;  $P < 0,0001$ ) avec le frémanezumab à administration mensuelle.

On constate dans l'étude HALO EM une amélioration pour ce qui est du score au questionnaire MIDAS : le changement moyen entre les valeurs de départ et les valeurs quatre semaines après la dernière dose du médicament à l'étude est de -5,4 points (IC à 95 % de -8,90 à -1,93;  $P = 0,0023$ ) avec le frémanezumab à administration trimestrielle et de -7,0 points (IC à 95 % de -10,51 à -3,53;  $P < 0,0001$ ) avec le frémanezumab à administration mensuelle comparativement au placebo. Dans l'essai HALO CM, on constate une amélioration des scores au questionnaire HIT-6 entre les valeurs de départ et les valeurs quatre semaines après la dernière dose du médicament à l'étude, cette amélioration étant de -1,9 point (IC à 95 % de -2,90 à -0,96;  $P < 0,0001$ ) avec le frémanezumab à administration trimestrielle et de -2,4 points (IC à 95 % de -3,32 à -1,38;  $P < 0,0001$ ) avec le frémanezumab à administration mensuelle comparativement au placebo. Dans l'essai FOCUS, des analyses exploratoires du changement moyen entre les valeurs de départ au questionnaire HIT-6 et les valeurs quatre semaines après la troisième dose du médicament à l'étude indiquent qu'il y aurait une atténuation de l'incapacité chez les patients de tous les groupes d'intervention en double insu durant la phase de traitement ouvert.

Dans l'essai HALO CM, on observe une diminution dans le nombre mensuel moyen de jours où doivent être utilisés des médicaments contre les céphalées aiguës entre le début de l'étude et la 12<sup>e</sup> semaine, la diminution par rapport au placebo étant de -1,8 jour (IC à 95 % de -2,43 à -1,12;  $P < 0,0001$ ) avec le frémanezumab à administration trimestrielle et de -2,3 jours (IC à 95 % de -2,61 à -1,09;  $P < 0,0001$ ) avec le frémanezumab à administration mensuelle. Dans l'essai HALO EM, la diminution par rapport au placebo pour ce qui est de ce critère d'évaluation est de -1,3 jour (IC à 95 % de -1,76 à -0,82;  $P < 0,0001$ ) avec le frémanezumab à



administration trimestrielle et de  $-1,4$  jour (IC à 95 % de  $-1,84$  à  $-0,89$ ;  $P < 0,0001$ ) avec le frémanezumab à administration mensuelle. Dans l'essai FOCUS, l'évolution moyenne par rapport au début de l'étude du nombre de jours où doivent être utilisés des médicaments contre les céphalées aiguës durant la phase de traitement en double insu de 12 semaines, comparativement au placebo, est de  $-3,1$  jours (IC à 95 % de  $-3,75$  à  $-2,41$ ) pour le frémanezumab à administration trimestrielle et de  $-3,4$  jours (IC à 95 % de  $-4,03$  à  $-2,69$ ) pour le frémanezumab à administration mensuelle.

La QVLS est mesurée à l'aide de divers outils, certains propres à la migraine (p. ex. l'outil MSQoL) et d'autres généraux (p. ex. le questionnaire EQ-5D-5L). Si le frémanezumab semble associé à des améliorations numériques dans les trois études, les critères d'évaluation de la QVLS ne sont évalués qu'à titre exploratoire; ils peuvent appuyer un bénéfice général, mais ne permettent pas de tirer de conclusion sur les effets comparatifs du frémanezumab à cet égard.

De même, d'autres critères d'évaluation importants aux yeux des patients, comme la satisfaction à l'égard du traitement (mesurée d'après l'impression globale du patient à propos de l'évolution de son état, l'échelle PGIC) et la productivité (mesurée d'après le questionnaire WPAI) sont évalués à titre exploratoire dans les essais et sont donc interprétés comme des données probantes complémentaires.

### Effets néfastes (innocuité)

La plupart des patients ayant reçu le frémanezumab (entre 66 % et 71 %) dans le cadre des essais HALO CM et HALO EM ont connu au moins un EI; il en va de même dans les groupes placebo, mais dans une proportion moindre (64 % dans l'essai HALO CM et 58 % dans HALO EM). La réaction au point d'injection, surtout de la douleur, est l'EI le plus fréquent. La plupart des réactions sont de gravité légère à modérée et surviennent dans les heures ou le mois suivant l'administration. Un patient du groupe placebo de l'essai HALO EM a subi une réaction grave au point d'injection. Durant la phase de traitement en double insu de l'essai FOCUS, de 45 % à 55 % des patients des groupes recevant le frémanezumab, et 48 % de ceux du groupe recevant le placebo ont signalé au moins un effet indésirable. En ce qui concerne les deux autres essais, les réactions au point d'injection sont l'EI le plus fréquent. D'autres EI dignes d'intérêt (formation d'anticorps contre le médicament, événements vasculaires, constipation, hypertension artérielle) sont survenus chez 1 % ou moins des patients au cours des trois essais.

Des EIG sont signalés chez 3 % ou moins des patients des trois essais. En tout, deux patients sont décédés : un patient du groupe 675 mg/placebo/placebo de l'essai HALO CM et un du groupe 675 mg/placebo/placebo de l'essai HALO EM. D'après les chercheurs, ces décès ne sont pas liés au médicament à l'étude. Aucun décès ne s'est produit dans le cadre de l'essai FOCUS.

Dans les trois essais, 2 % ou moins des patients se sont retirés en raison d'EI.

### Preuves indirectes

Deux comparaisons de traitements indirectes employant des métaanalyses en réseau (MR) sont résumées et évaluées : une MR présentée par le promoteur, et une réalisée par l'Institute for Clinical and Economic Reviews comparant le frémanezumab à d'autres traitements antimigraineux chez l'adulte souffrant de migraine chronique ou épisodique. Dans l'ensemble, les résultats des deux MR indiquent que le frémanezumab a une meilleure efficacité clinique que le placebo en ce qui concerne la plupart des critères d'évaluation à l'étude. En revanche, dans les différents réseaux des deux MR, le frémanezumab ne semble pas avoir un effet clairement supérieur ou inférieur aux autres traitements prophylactiques contre la migraine.

Seule la MR présentée par le promoteur comprend des études indiquant clairement la proportion des patients souffrant de migraine chronique et de migraine épisodique, et le nombre de traitements antérieurs auxquels la réponse a été insuffisante. Étant donné les divergences d'approches à l'égard de la synthèse de données, la MR présentée par le promoteur porterait sur une population plus homogène que celle de l'Institute for Clinical and Economic Reviews; or, les réseaux sont plus clairsemés, et les échantillons sont plus petits. Les échantillons petits sont synonymes d'une précision inférieure (intervalles de crédibilité à 95 % larges) et ne permettent pas de vérifier l'hypothèse de cohérence; on doit utiliser un modèle à effets fixes plutôt qu'un modèle à effets aléatoires, ce qui ajoute au modèle une couche d'hypothèses non vérifiables. La MR présentée par le promoteur comprend l'essai FOCUS dans des réseaux où les patients ont reçu deux traitements inefficaces ou plus, mais ne sont pas séparés selon qu'ils souffrent de migraine chronique ou épisodique. Cette approche viole toutefois les critères d'admissibilité de la MR du promoteur, nombre d'essais ayant été exclus parce que les données n'étaient pas séparées par type de migraine; encore plus préoccupant, cette approche

introduit une hétérogénéité clinique considérable dans les réseaux. Résultats : les observations sont vraisemblablement biaisées en faveur du frémanezumab dans les réseaux sur la migraine épisodique, et en défaveur de ce médicament dans les réseaux sur la migraine chronique, si l'on présume que l'effet thérapeutique est possiblement plus important chez cette dernière population.

### Autres données probantes pertinentes

L'étude à long terme HALO LTS (N = 1 890) est un essai contrôlé randomisé de phase III multicentrique à groupes parallèles, mené en double insu. Elle porte sur l'administration sous-cutanée du frémanezumab dans la prévention de la migraine chez l'adulte. Les patients ayant participé aux essais HALO CM et HALO EM jusqu'à la fin y sont admissibles, ainsi que de nouveaux patients (16,5 %). Les patients ayant reçu un placebo durant les essais pivots et les nouveaux patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans deux groupes, un recevant le frémanezumab à administration mensuelle, l'autre recevant le frémanezumab à administration trimestrielle. Ceux qui avaient reçu le frémanezumab durant les essais pivots ont continué le même schéma posologique durant 12 mois, puis ont fait l'objet d'un suivi de 6,5 mois.

Dans les deux groupes d'intervention, et pour les deux types de migraine, le nombre mensuel moyen de jours de migraine et de céphalée d'intensité au moins modérée a diminué par rapport au début de l'étude; il est demeuré stable tout au long de l'étude. L'utilisation de médicaments contre les céphalées aiguës suit le même genre de tendance durant l'étude HALO LTS.

Les scores au questionnaire HIT-6 pour les personnes atteintes de migraine chronique et au questionnaire MIDAS pour celles atteintes de migraine épisodique diminuent dans les deux groupes posologiques au fil du temps, ce qui signifie que les patients continuent de profiter d'une diminution de l'incapacité attribuable à la migraine après la période initiale de traitement de 12 semaines des études pivot HALO. Les paramètres évaluant la qualité de vie (outils MSQoL et EQ-5D-5L) et l'impression du patient à propos de son état après le traitement (outil PGIC) indiquent une amélioration chez la plupart des patients durant l'étude HALO LTS. Les scores au Questionnaire sur la santé du patient-9, ou PHQ-9 (qui évalue les symptômes dépressifs) et au questionnaire WPAI (qui évalue l'effet de la migraine sur le travail et la vie quotidienne) diminuent du début de l'étude à la fin du traitement, ce qui laisse entendre une amélioration de l'état de santé des patients durant l'étude à long terme.

La plupart des patients (85 %) subissent un EI, et 10 % subissent un EIG. L'induration, la douleur et l'érythème au point d'injection sont les trois EI les plus fréquents, touchant respectivement 619 (33 %), 580 (31 %) et 497 (26 %) patients. Les deux EIG les plus fréquents sont l'état de mal migraineux et le carcinome basocellulaire, survenus tous deux chez quatre patients (< 1 %). Soixante-six patients (4 %) ont abandonné l'étude en raison d'EI, la fréquence étant semblable dans les trois groupes (de 3 à 5 %). Une personne du groupe du frémanezumab 675 mg à administration trimestrielle est décédée environ 300 jours après la dernière dose du médicament à l'étude. La personne a subi un anévrisme cérébral et plusieurs AVC.

L'étude à long terme HALO LTS ne comprend pas de groupe placebo ou de comparateur actif. Près de 20 % de la population en intention de traiter a abandonné l'étude. Pour y être admissibles, les patients devaient avoir terminé un des essais pivots; par ailleurs, les patients ayant terminé les essais HALO n'ont pas tous été transférés dans l'étude HALO LTS. Les patients ayant abandonné les essais pivots en raison d'EI étaient exclus. Ainsi, l'étude HALO LTS porte vraisemblablement sur une population très restreinte.

### Coût et rapport coût/efficacité

Le frémanezumab est offert en seringue préremplie contenant 150 mg/ml de solution, au prix de 585 \$ la seringue. Le coût d'acquisition annuel par patient est de 7 020 \$.

Le promoteur a présenté une analyse coût/utilité évaluant le rapport coût/efficacité du frémanezumab dans la prévention de la migraine comparativement à l'éreñumab, au galcanézumab et au placebo (TSO) chez des patients adultes souffrant de migraine épisodique (< 15 jours de céphalée par mois, dont au moins 4 jours de migraine) ou chronique (≥ 15 jours de céphalée par mois, dont ≥ 8 jours de migraine), stratifiés selon le nombre de traitements préventifs antérieurs (< 2, ≥ 2). La toxine botulinique de type A est aussi considérée comme un comparateur dans des analyses portant sur des patients atteints de migraine chronique ayant déjà subi au moins deux traitements préventifs. L'analyse du promoteur adopte la perspective d'un payeur de soins de santé public au Canada et s'inscrit dans un horizon temporel de 10 ans. L'exposé pharmacoéconomique repose sur un modèle de Markov comprenant trois états de santé : traitement prophylactique, sans traitement prophylactique et décès. À leur entrée dans le modèle,

les patients connaissent un certain nombre de nombre mensuel de jours de migraine, qui reflète la fréquence au début des essais HALO CM, HALO EM et FOCUS. L'efficacité du traitement est définie comme étant une réduction du nombre mensuel de jours de migraine par rapport au placebo, les effets thérapeutiques relatifs découlant des MR fournies par le promoteur. Dans l'analyse de référence du promoteur, le frémanezumab est associé à un rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de 138 122 \$ à 348 676 \$ l'AVAQ gagnée, selon le sous-groupe (migraine épisodique ou chronique, < 2 ou ≥ 2 traitements préventifs antérieurs). Le frémanezumab est largement dominé par la toxine botulinique de type A et le galcanézumab chez les patients atteints de migraine chronique ayant reçu deux traitements préventifs antérieurs ou plus.

L'ACMTS a relevé des limites importantes dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- Le galcanézumab et l'éreunumab ne sont actuellement pas remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics du Canada.
- Il n'existe pas de données probantes comparant directement le frémanezumab à d'autres traitements préventifs actuellement offerts.
- L'efficacité des traitements est établie selon la réduction du nombre mensuel de jours de migraine ; toutefois, dans la pratique clinique, les décisions relatives au traitement dépendent aussi de l'intensité et de la fréquence des migraines, des aspects dont ne tient pas compte l'analyse économique du promoteur.
- L'analyse n'aborde pas les éventuels traitements préventifs suivant l'arrêt du traitement par le frémanezumab.
- On présume que les effets cliniques du frémanezumab observés dans les essais de 12 semaines sont maintenus durant 10 ans.
- L'utilisation des ressources de soins de santé repose sur des données américaines et pourrait ne pas refléter la prise en charge de la migraine au Canada.

L'ACMTS a entrepris sa propre analyse afin de répondre aux limites relevées; elle a notamment comparé le frémanezumab au TSO, réduit l'horizon temporel à cinq ans et retiré les coûts associés aux hospitalisations. Elle n'a cependant pas pu atténuer les limites structurelles découlant du fait que certaines issues importantes pour les patients ne sont pas abordées (p. ex. intensité des migraines). Voici les conclusions des réanalyses de l'ACMTS :

- Migraine épisodique
  - Moins de deux traitements préventifs antérieurs : RCED = 377 664 \$; réduction de prix nécessaire pour passer sous le seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée : 90 %
  - Deux traitements préventifs antérieurs ou plus : RCED = 164 243 \$; réduction de prix nécessaire pour passer sous le seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée : 71 %
- Migraine chronique
  - Moins de deux traitements préventifs antérieurs : RCED = 257 610 \$; réduction de prix nécessaire pour passer sous le seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée : 83 %
  - Deux traitements préventifs antérieurs ou plus : RCED = 128 950 \$; réduction de prix nécessaire pour passer sous le seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée : 61 %

Par rapport au TSO, et à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, le frémanezumab n'est rentable dans aucun des sous-groupes.

## Membres du CCEM

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre

## Réunion du 17 février 2021

### Absences

Aucune.

### Conflits d'intérêts

Aucun.

**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 lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**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.