



(20880) EMGALITY, Eli Lilly (Suisse) SA

Admission pour une durée limitée dans la liste des spécialités (LS) au 1^{er} juin 2024

1 Autorisation Swissmedic

EMGALITY a été autorisé par Swissmedic le 29 mars 2019 avec l'indication suivante :

„ *Traitement prophylactique de la migraine chez l'adulte, pour autant qu'il soit indiqué.* ”

2 Évaluation de l'efficacité

Le médicament est considéré comme efficace sur la base des considérations suivantes :

Le galcanezumab est un anticorps monoclonal IgG4 recombinant humanisé. Il se lie au peptide relié au gène de la calcitonine (calcitonin gene-related peptide, CGRP) et empêche ainsi son activité biologique, sans bloquer le récepteur du CGRP. Des concentrations sanguines élevées de CGRP ont été associées à la migraine. En outre, chez certaines personnes qui ont des antécédents de migraine, des perfusions de CGRP peuvent déclencher des crises de type migraineux.

L'érénumab, le frémanezumab et l'eptinézumab sont trois autres anticorps monoclonaux qui agissent au niveau du CGRP et qui sont utilisés par voie parentérale. Ils ont été admis dans la LS (également avec une limitation dans le temps).

D'autres traitements prophylactiques de la migraine sont récemment arrivés sur le marché (rimegepant et atogepant) et ont la caractéristique d'être des thérapies orales. Ces médicaments ont également une action au niveau du CGRP.

Médicaments utilisés dans cette indication (thérapie standard) :

Une distinction est faite entre les thérapies aiguës et les thérapies prophylactiques.

Pour la prophylaxie de la migraine, on utilise des bêta-bloquants, des antagonistes du calcium et des médicaments antiépileptiques et certains antidépresseurs comme l'amitriptyline.

Depuis la fin de l'année 2018 et l'arrivée sur le marché Suisse du premier anticorps anti-CGRP, il est possible d'utiliser cette nouvelle classe de traitement. Toutefois, il est à préciser que cette classe ne représente qu'une 3^{ème} ligne de traitement. Il est nécessaire que les patients aient déjà effectué une tentative infructueuse avec au moins 2 autres médicaments « traditionnels ».

Études :

Le programme d'études de phase 3 pour le galcanezumab comprenait deux études chez des patients atteints d'EM, EVOLVE-1 et EVOLVE-2 ; une étude chez des patients atteints de CM, REGAIN, et une étude d'innocuité ouverte qui suivait des patients atteints d'EM ou de CM jusqu'à un an : les quatre

études cliniques de phase 3 ont évalué l'utilisation du galcanezumab chez plus de 3100 adultes migraineux (18-65 ans). Les études EVOLVE-1 & 2 ainsi que l'étude REGAIN avaient été soumises lors de l'admission initiale.

Lors de la réévaluation des critères EAE en 2021, le titulaire de l'autorisation avait également soumis les résultats de l'étude CONQUER (phase menée en double-aveugle sur 3 mois), étude menée chez des patients souffrant de migraine (EM ou CM) résistante au traitement (échec de deux à quatre substances utilisées pour la prévention de la migraine).

Dans le cadre de cette demande d'admission, le titulaire a soumis de nouvelles données d'efficacité (Open-Label-Phase de l'étude CONQUER et étude observationnelle post-marketing de TRIUMPH).

Étude 1 – Reuter, U. (2021). Galcanezumab in Patients with Multiple Previous Migraine Preventive Medication Category Failures: Results from the Open-Label Period of the CONQUER Trial. *Advances in Therapy*, 38(11), 5465 – 5483.

Design	<p>Etude de phase 3b, multicentrique (64 centres), randomisée, contrôlée versus placebo, en double-aveugle durant 3 mois et 3 mois en Open-Label.</p> <p>Les patients remplissant les critères d'inclusion (n=462, dont 269 (58%) souffrant de migraine épisodique et 193 (42%) souffrant de migraine chronique) ont été randomisés en 2 groupes (1:1).</p> <p>L'objectif de cette étude a été d'évaluer la sécurité et l'efficacité du galcanezumab chez les patients souffrant de migraine qui n'avaient au préalable pas tiré de bénéfice d'autres traitements préventifs (de 2 à 4 autres catégories de traitement).</p>
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Âge compris entre 18 et 75 ans. • Diagnostic de migraine avec ou sans aura ou de migraine chronique selon la classification internationale ICHD-3. • Antécédents de maux de têtes de type migraineux datant d'au moins 1 année avant le screening et début des migraines étant survenu avant l'âge de 50 ans. • Les participants devaient avoir un historique en moyenne d'au moins 4 jours de migraines par mois et au moins 1 jour par mois sans maux de têtes. • Participants avec un antécédent documenté d'échec de 2 à 4 catégories différentes de traitements préventifs de la migraine au cours des 10 dernières années en raison d'une efficacité insuffisante et/ou de manque de tolérance, soit : <ul style="list-style-type: none"> ○ Propranolol ou métoprolol ○ Topiramate, valproate ou divalproex ○ Amitriptyline ○ Flunarizine ○ Candésartan ○ Toxine botulinique A ou B ○ Médicaments locaux utilisés autorisés pour le traitement des migraines <p>Les co-médications suivantes étaient permises :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - AINS, triptans, ergotamine et dérivés, dichloralpenazone et associations contenant du paracétamol. - Opioides et barbituriques : pas plus de 4 jours par mois - Stéroïdes injectables mais uniquement 1 fois durant l'étude lors d'une situation d'urgence. 																																								
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Les participants étaient exclus s'ils avaient eu, au cours de leur vie, des antécédents de céphalées en grappes ou de sous-types de migraines tels que la migraine hémiplégique, la migraine ophtalmoplégique et la migraine avec aura du tronc cérébral. - Les participants étaient exclus si antécédents de blessure à la tête ou au cou dans les 6 mois précédant la visite de dépistage, ou antécédents de blessure traumatique à la tête associée à un changement significatif de la qualité ou de la fréquence des maux de tête. - Événements cv aigus et/ou risque cv élevé basé sur les résultats d'un ECG durant la visite de screening, IM, anigine instable, PCI, CABG ou AVC au cours des 6 derniers mois avant le screening. - Maladies hépatiques - Participants avec conditions médicales ou psychiatrique instable 																																								
Intervention	<p>Les patients remplissant les critères d'inclusion ont été randomisés dans l'un des deux groupes pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Galcanezumab 120mg (n=232) en injection sous-cutanée 1 fois par mois sur une durée de 3 mois • Placebo (n=230) en injection sous-cutanée 1 fois par mois sur une durée de 3 mois. <p>Lors de la 1^{ère} injection, les patients du groupe galcanezumab ont reçu une dose de charge de 240mg, soit 2 injections. Les patients du groupe placebo ont également reçu 2 injections à cette occasion.</p> <p>L'étude comprenait quatre phases :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. une période de dépistage de 3 à 30 jours 2. une période de référence prospective d'un mois pour établir l'éligibilité des patients sur la base des réponses concernant les maux de tête telles que rapportées dans un journal électronique (eDiary) 3. une phase de traitement de 3 mois randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo 4. une phase de traitement de 3 mois en open-label. <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"> <p style="font-size: small;">Screening Baseline Double-Blind Treatment Open-Label Treatment</p> <table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">3-30 Days</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">1 Month</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">3 Months</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">3 Months</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>Month:</td> <td style="text-align: center;">-1</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Visit:</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">9</td> </tr> <tr> <td>Dosing:</td> <td></td> <td style="text-align: center;">⚡⚡</td> <td style="text-align: center;">⚡</td> <td style="text-align: center;">⚡</td> <td style="text-align: center;">⚡</td> <td style="text-align: center;">⚡</td> <td style="text-align: center;">⚡</td> <td style="text-align: center;">⚡</td> <td></td> </tr> </table> <p style="font-size: small;">Randomization (1:1)²</p> </div>		3-30 Days	1 Month	3 Months	3 Months						Month:	-1	0	1	2	3	4	5	6		Visit:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Dosing:		⚡⚡	⚡	⚡	⚡	⚡	⚡	⚡	
	3-30 Days	1 Month	3 Months	3 Months																																					
Month:	-1	0	1	2	3	4	5	6																																	
Visit:	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																
Dosing:		⚡⚡	⚡	⚡	⚡	⚡	⚡	⚡																																	

Les résultats de la période de 3 mois en open-label sont nouvellement soumis et présentés ci-dessous (en bleu).

Critère d'évaluation primaire

Le critère primaire était la comparaison entre galcanézumab versus placebo sur l'évolution moyenne du nombre de jours de céphalée migraineuse mensuelle pendant la période de traitement de **3 mois** en double aveugle dans la **population totale (migraine épisodique et migraine chronique)** par rapport aux valeurs initiales.

Résultats :

Les patients qui ont reçu le galcanézumab dans la **population totale** ont eu une réduction statistiquement significative du **nombre de jours mensuels de migraines** en comparaison aux patients sous placebo. La différence dans les moindres carrés par rapport au placebo : -3.1 [IC 95% -3.9 à -2.3] ; p<0.0001

Ces résultats étaient similaires dans l'analyse de sous-groupes. Soit chez les patients avec **migraine épisodique** : -2.6 [IC 95% -3.4 à -1.7] ; p<0.0001 et chez les patients avec **migraine chronique** : -3.7 [IC 95% -5.2 à -2.2] ; p<0.0001

	Total population (n=462)		Episodic migraine population (n=269)		Chronic migraine population (n=193)	
	Placebo (n=230)	Galcanézumab 120 mg (n=232)	Placebo (n=132)	Galcanézumab 120 mg (n=137)	Placebo (n=98)	Galcanézumab 120 mg (n=95)
Primary endpoint						
Number of monthly migraine headache days						
Change from baseline	-1.0 (0.3)	-4.1 (0.3)	-0.3 (0.3)	-2.9 (0.3)	-2.2 (0.6)	-6.0 (0.7)
Difference	..	-3.1 (-3.9 to -2.3)	..	-2.6 (-3.4 to -1.7)	..	-3.7 (-5.2 to -2.2)
p value	..	p<0.0001	..	p<0.0001	..	p<0.0001

Résultats avec prise en compte de la phase en open-label :

Adv Ther (2021) 38:5465–5483

5473

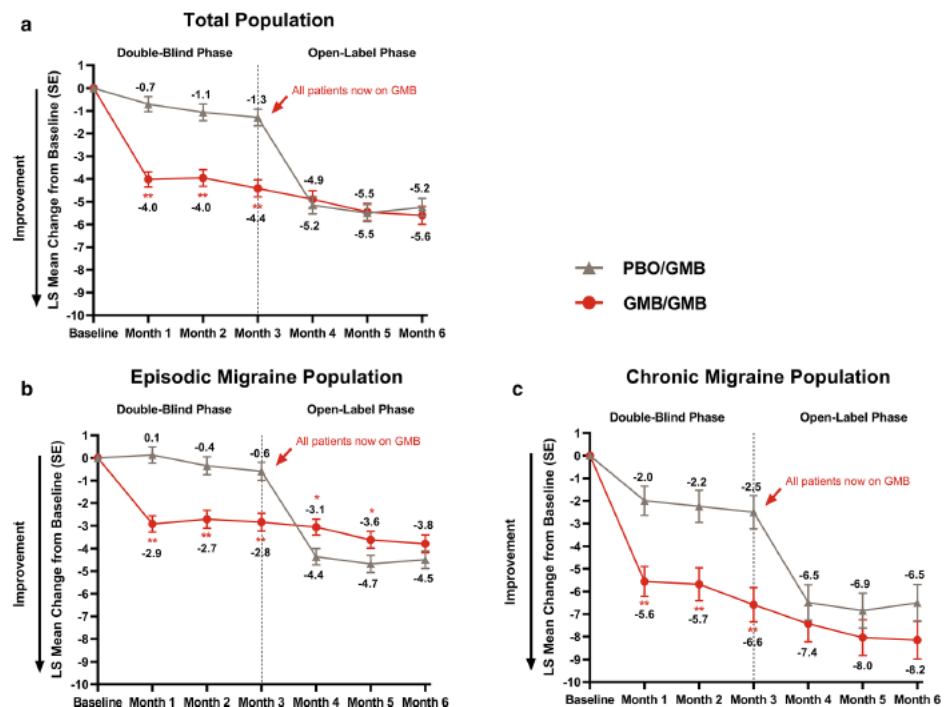


Fig. 2 Mean change from baseline in monthly migraine headache days: Mean changes in monthly migraine headache days for the 3-month double-blind and 3-month open-label periods are shown for all patients (a), patients with episodic migraine (b), and patients with chronic migraine (c). GMB galcanézumab, GMB/GMB

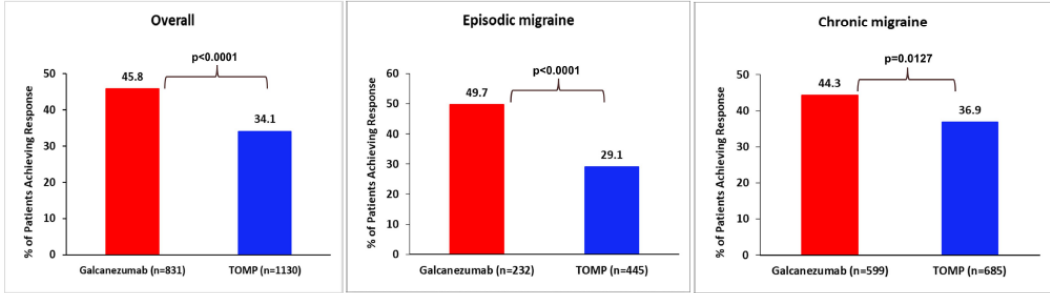
galcanézumab treatment in double-blind and open-label periods, LS least squares, PBO/GMB placebo treatment in double-blind and galcanézumab treatment in open-label periods, SE standard error. **p < 0.001, *p < 0.05 compared to PBO/GMB

	Le galcanezumab s'est avéré efficace et sûr après 3 mois de traitement en double aveugle et 3 mois supplémentaires de traitement en ouvert chez patients souffrant de migraine épisodique ou chronique qui avaient connu 2 à 4 échecs dans la catégorie des médicaments préventifs de la migraine.
--	--

Étude 2 - TRIUMPH (Preventive Treatment of migraine: Outcomes for Patients in Real-world Healthcare Systems) study.

- Tassorelli, C (2023) The Burden Of Migraine: **3-month** Findings From TRIUMPH (Preventive Treatment of migraine: Outcomes for Patients in Real-world Healthcare Systems) Study. 65th Annual Scientific Meeting - American Headache Society (AHS); Austin, Texas; June 15-18, 2023. → Poster & presentation
- Lipton, R. (2023) Effectiveness of Galcanezumab vs. Traditional Oral Migraine Preventive Medications: Interim **3-Month** Results from Real-World TRIUMPH Study. 65th Annual Scientific Meeting - American Headache Society (AHS); Austin, Texas; June 15-18, 2023. → Poster & presentation

Design & Intervention	<p>TRIUMPH est une étude prospective, multicentrique, internationale, non interventionnelle, en deux étapes, d'une durée de 24 mois. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité réelle d'EMGALITY par rapport à d'autres traitements préventifs de la migraine</p> <p>Au total, 2'573 patients ont participé à l'étude TRIUMPH. Parmi eux, n=1'322 patients des États-Unis, n=473 patients du Japon, n=397 patients d'Allemagne, n=195 patients d'Italie, n=72 patients des Émirats arabes unis (EAU), n=62 patients du Royaume-Uni (UK) et n=52 patients d'Espagne ont été inclus.</p> <p>Sur ces 2'573 patients, 1'961 ont été inclus dans les analyses primaires après le troisième mois. Parmi eux, 831 patients ont été traités par galcanezumab et 1'130 patients ont été traités par des médicaments oraux conventionnels pour la prévention de la migraine (TOMP*).</p> <p>*TOMP : Traditional oral migraine preventive medications (qui comprennent : β-bloquants, anticonvulsivants, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs des canaux calciques, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)</p> <p>L'objectif était de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - comparer l'efficacité à 3 mois du galcanezumab par rapport aux médicaments oraux traditionnels de prévention de la migraine (TOMP) chez les patients souffrant de migraine. - décrire les changements dans le fardeau de la migraine chez les patients qui ont commencé/changé pour un nouveau traitement de la migraine, en particulier le galcanezumab, d'autres AcM CGRP, des médicaments oraux traditionnels de prévention de la migraine (TOMP), et la toxine botulique A/B, après une période de 3 mois.
Critères d'inclusion et d'exclusion	<p>Critère d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 ans - Diagnostic de migraine selon ICHD-3, 2018 - En cours de traitement par le médecin de l'étude avant l'entrée dans l'étude, - Selon le médecin de l'étude, capable de fournir des informations fiables sur la fréquence des DMS mensuelles au cours du mois écoulé. - Patients qui ont commencé un nouveau traitement préventif ou qui sont passés à un tel traitement. Dans ce contexte, le traitement d'introduction ne peut pas être celui que le patient a reçu au cours des 12 derniers mois. - Par traitement préventif, on entend les thérapies suivantes : <ul style="list-style-type: none"> o TOMP : β-bloquants, anticonvulsivants, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs des canaux calciques, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Anticorps ciblant le CGRP ○ Toxine botulique A ou B ○ Un traitement concomitant pour la prévention de la migraine, y compris des préparations pharmacologiques, non pharmacologiques et en vente libre, prises spécifiquement pour prévenir la migraine, est autorisé, à condition que le(s) traitement(s) existant(s) ait(aient) été administré(s) à une dose constante pendant une période de ≥ 3 mois avant la participation à l'étude 																
<p>Critère d'évaluation primaire</p>	<p>Le critère d'évaluation primaire de l'étude TRIUMPH était la réponse à 3 mois basée sur la réduction du nombre de jours de céphalées migraineuses mensuelles rapportées par le médecin :</p> <p>KEY RESULTS</p> <p style="text-align: center;">Weighted Response Rate at 3-months in Monthly Migraine Headache Days</p>  <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>Galcanezumab (n)</th> <th>TOMP (n)</th> <th>% of Patients Achieving Response</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall</td> <td>831</td> <td>1130</td> <td>45.8</td> </tr> <tr> <td>Episodic migraine</td> <td>232</td> <td>445</td> <td>49.7</td> </tr> <tr> <td>Chronic migraine</td> <td>599</td> <td>685</td> <td>44.3</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center; background-color: #f8d7da; padding: 5px;">At 3 months, the weighted response rate for galcanezumab was significantly greater than that of TOMP medications</p> <p><small>Note: Response rate was calculated in patients that had completed the 3-month assessment or dropped out prior to 3 months (and considered as non-responders). Abbreviations: TOMP: Traditional oral migraine preventive</small></p> <p>Résumé des résultats de l'étude TRIUMPH :</p> <ul style="list-style-type: none"> – La réponse à 3 mois dans les soins médicaux de routine (basée sur la réduction des jours de céphalées migraineuses mensuelles rapportées par le médecin) était statistiquement plus élevée chez les patients traités par galcanezumab que chez ceux traités par TOMP. – Des avantages du galcanezumab ont également été constatés en ce qui concerne la moyenne mensuelle des jours de céphalées migraineuses ainsi que la prise de médicaments en phase aiguë. 	Category	Galcanezumab (n)	TOMP (n)	% of Patients Achieving Response	Overall	831	1130	45.8	Episodic migraine	232	445	49.7	Chronic migraine	599	685	44.3
Category	Galcanezumab (n)	TOMP (n)	% of Patients Achieving Response														
Overall	831	1130	45.8														
Episodic migraine	232	445	49.7														
Chronic migraine	599	685	44.3														

Sécurité / Tolérance

Selon l'information professionnelle : « Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des douleurs au site d'injection et des réactions au site d'injection avec 240 mg. La majorité des événements liés au site d'injection (érythème, prurit, ecchymose, gonflement) ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement avec Emgality. La majorité des réactions au site d'injection ont été rapportées le premier jour de traitement et ont généralement disparu en quelques jours. Chez la plupart des patients ayant rapporté une douleur au site d'injection, l'événement est survenu dans l'heure suivant l'injection et a disparu le même jour.

Des cas sévères d'urticaire ont été rarement rapportés dans les études cliniques avec le galcanezumab (voir «Mises en garde et précautions»).

Au total, 2586 patients ont reçu Emgality pour la prophylaxie des migraines dans des études cliniques, ce qui correspond à une exposition de 1250.6 patients-années. Au total, 1647 patients ont reçu ≥ 6 doses mensuelles (120 ou 240 mg) de galcanezumab; 279 patients ont reçu 12 doses mensuelles (120 ou 240 mg).

Trois études de phase 3 contrôlées avec placebo sur la prophylaxie de la migraine ont été évaluées de façon combinée afin d'examiner la sécurité d'Emgality par rapport au placebo jusqu'à 6 mois après

le début du traitement. Dans la phase en double aveugle, 1435 patients au total ont reçu le galcanezumab, ce qui correspond à une exposition de 536.3 patients-années. »

Les patients ayant présenté un événement cardiovasculaire aigu récent (y compris infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien (CABG), accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde) et/ou ceux considérés comme présentant un risque cardiovasculaire grave ont été exclus des études cliniques évaluant le galcanezumab.

Recommandations médicales

Les recommandations Suisses (www.headache.ch *Céphalées et algies faciales Recommandations thérapeutiques* ; édition 11.1; 2023) proposent les anticorps anti-CGRP (érenumab, eptinézumab, fremanézumab et galcanézumab) comme possibilités de traitement parmi d'autres mais sans mentionner d'ordre de choix de traitement.

Migraine Prophylaxie à long terme	Migraine Prophylaxie à long terme																																																						
<p>Prophylaxie médicamenteuse à long terme: conseils utiles</p> <ul style="list-style-type: none"> En cas de bons résultats (qui devraient se révéler au plus tard au bout de 2 à 3 mois), prophylaxie à long terme pendant une durée de 6 à 12 mois au minimum, voire plus longtemps en fonction de la réponse. Les médicaments de phase aiguë ne doivent pas être utilisés pour un traitement à long terme (attention: céphalées par abus médicamenteux)! La comorbidité joue un rôle dans le choix du médicament: <ul style="list-style-type: none"> Prise de poids par exemple avec la flunarizine* et l'amitriptyline Contre-indication des bêtabloquants chez les patients souffrant d'asthme sévère, d'hypotension Les bêtabloquants, la flunarizine* et le topiramate peuvent favoriser la dépression Les effets secondaires souhaités peuvent être utilisés de manière ciblée, par exemple: <ul style="list-style-type: none"> Perte de poids liée à la prise de topiramate Effet sédatif de l'amitriptyline Effet laxatif du magnésium Effet réducteur des bêtabloquants sur la tension artérielle et le pouls <p>En cas de prophylaxie à base de lamotrigine et de topiramate, il convient de tenir compte des interactions avec les contraceptifs hormonaux! Le topiramate et le valproate sont tératogènes – à n'utiliser que sous contraception sûre!</p> <p>Pour tous les médicaments, il est impératif de tenir compte au préalable d'éventuelles contre-indications et d'éventuels effets secondaires et d'en informer les patients.</p> <p><small>*Arrêt de la production</small></p>	<p>Antidépresseurs</p> <table border="1"> <tr><td>Amitriptyline*</td><td>10-75mg/j</td></tr> <tr><td>Duloxétine</td><td>30-60mg/j</td></tr> <tr><td>Trimipramine</td><td>10-25mg/j</td></tr> <tr><td>Venlafaxine</td><td>75-150mg/j</td></tr> </table> <p>Anticonvulsivants</p> <table border="1"> <tr><td>Lamotrigine (avec aura)</td><td>25-200mg/j</td></tr> <tr><td>Topiramate*</td><td>75-100mg/j</td></tr> <tr><td>Valproate</td><td>500-1500mg/j</td></tr> </table> <p>Attention: le topiramate et le valproate sont tératogènes – à n'utiliser que sous contraception sûre</p> <p>Médicaments antihypertenseurs</p> <table border="1"> <tr><td>Bisoprolol</td><td>5-10mg/j</td></tr> <tr><td>Métoprolol*</td><td>50-200mg/j</td></tr> <tr><td>Propranolol*</td><td>40-240mg/j</td></tr> <tr><td>Candésartan</td><td>8-16mg/j</td></tr> <tr><td>Lisinopril</td><td>20mg/j</td></tr> </table> <p>Antagonistes du calcium</p> <table border="1"> <tr><td>Flunarizine**</td><td>(5 à) 10mg/j, pas > de 6 mois</td></tr> </table> <p>Substances naturelles</p> <table border="1"> <tr><td>Coenzyme Q10</td><td>3x100mg/j</td></tr> <tr><td>Magnésium</td><td>2x300mg/j</td></tr> <tr><td>Mélatonine</td><td>3mg/j</td></tr> <tr><td>Pétasite</td><td>2x75mg/j</td></tr> <tr><td>Riboflavine (vitamine B2)</td><td>2x200mg/j</td></tr> </table> <p>Anticorps anti-CGRP (prescription possible uniquement par le/la neurologue)</p> <table border="1"> <tr><td>Eptinézumab*</td><td>100mg/3 mois ou 300mg/3 mois</td></tr> <tr><td>Érenumab*</td><td>70 ou 140mg/mois</td></tr> <tr><td>Frémanézumab*</td><td>225mg/mois ou 675mg/3 mois</td></tr> <tr><td>Galcanézumab*</td><td>120mg/mois (dose initiale de 240mg)</td></tr> </table> <p>Traitement de la migraine chronique</p> <table border="1"> <tr><td>Toxine botulique de type A*</td><td>155 U</td></tr> <tr><td>Anticorps inhibiteurs du récepteur CGRP*</td><td>Voir ci-dessus</td></tr> <tr><td>Topiramate*</td><td>100-200mg/j</td></tr> </table> <p><small>*autorisé en Suisse pour le traitement de la migraine **Arrêt de la production</small></p> <p>Antagonistes du CGRP</p> <table border="1"> <tr><td>Rimégépan</td><td>75mg (tous les 2 jours)</td></tr> <tr><td>Atogépan</td><td>10-60mg/j</td></tr> </table>	Amitriptyline*	10-75mg/j	Duloxétine	30-60mg/j	Trimipramine	10-25mg/j	Venlafaxine	75-150mg/j	Lamotrigine (avec aura)	25-200mg/j	Topiramate*	75-100mg/j	Valproate	500-1500mg/j	Bisoprolol	5-10mg/j	Métoprolol*	50-200mg/j	Propranolol*	40-240mg/j	Candésartan	8-16mg/j	Lisinopril	20mg/j	Flunarizine**	(5 à) 10mg/j, pas > de 6 mois	Coenzyme Q10	3x100mg/j	Magnésium	2x300mg/j	Mélatonine	3mg/j	Pétasite	2x75mg/j	Riboflavine (vitamine B2)	2x200mg/j	Eptinézumab*	100mg/3 mois ou 300mg/3 mois	Érenumab*	70 ou 140mg/mois	Frémanézumab*	225mg/mois ou 675mg/3 mois	Galcanézumab*	120mg/mois (dose initiale de 240mg)	Toxine botulique de type A*	155 U	Anticorps inhibiteurs du récepteur CGRP*	Voir ci-dessus	Topiramate*	100-200mg/j	Rimégépan	75mg (tous les 2 jours)	Atogépan	10-60mg/j
Amitriptyline*	10-75mg/j																																																						
Duloxétine	30-60mg/j																																																						
Trimipramine	10-25mg/j																																																						
Venlafaxine	75-150mg/j																																																						
Lamotrigine (avec aura)	25-200mg/j																																																						
Topiramate*	75-100mg/j																																																						
Valproate	500-1500mg/j																																																						
Bisoprolol	5-10mg/j																																																						
Métoprolol*	50-200mg/j																																																						
Propranolol*	40-240mg/j																																																						
Candésartan	8-16mg/j																																																						
Lisinopril	20mg/j																																																						
Flunarizine**	(5 à) 10mg/j, pas > de 6 mois																																																						
Coenzyme Q10	3x100mg/j																																																						
Magnésium	2x300mg/j																																																						
Mélatonine	3mg/j																																																						
Pétasite	2x75mg/j																																																						
Riboflavine (vitamine B2)	2x200mg/j																																																						
Eptinézumab*	100mg/3 mois ou 300mg/3 mois																																																						
Érenumab*	70 ou 140mg/mois																																																						
Frémanézumab*	225mg/mois ou 675mg/3 mois																																																						
Galcanézumab*	120mg/mois (dose initiale de 240mg)																																																						
Toxine botulique de type A*	155 U																																																						
Anticorps inhibiteurs du récepteur CGRP*	Voir ci-dessus																																																						
Topiramate*	100-200mg/j																																																						
Rimégépan	75mg (tous les 2 jours)																																																						
Atogépan	10-60mg/j																																																						

European Headache Federation guideline Up-date 2022:

Table 2 Summary of the evidence-based recommendations

Recommendation	Quality of evidence ^a	Strength of the recommendation
In individuals with episodic migraine we recommend eptinezumab, erenumab, fremanezumab and galcanezumab as preventive treatment	Eptinezumab 100 mg and 300 mg (q): moderate ⊕⊕⊕○ Erenumab 70 mg (m) and 140 mg (m): high ⊕⊕⊕⊕ Fremanezumab 225 (m) and 675 (q): high ⊕⊕⊕⊕ Galcanezumab 120 mg (m) + 240 mg (ld): high ⊕⊕⊕⊕	Strong ↑↑
In individuals with chronic migraine we recommend eptinezumab, erenumab, fremanezumab and galcanezumab as preventive treatment	Eptinezumab 100 mg and 300 mg (q): high ⊕⊕⊕⊕ Erenumab 70 mg (m): high ⊕⊕⊕⊕ Erenumab 140 mg (m): moderate ⊕⊕⊕○ Fremanezumab 225 mg (m): moderate ⊕⊕⊕○ Fremanezumab 675 mg (q): high ⊕⊕⊕⊕ Galcanezumab 120 mg (m) + 240 mg (ld): high ⊕⊕⊕⊕	Strong ↑↑
In individuals with episodic or chronic migraine we recommend erenumab over topiramate as preventive treatment because of better tolerability	Low ⊕⊕○○	Strong ↑↑

(m) indicates monthly, (q) indicates quarterly, ld indicates loading dose

^a For drugs with differences in the quality of evidence across the different outcomes we provided the overall rating according to the highest quality of evidence since the risk of bias was considered minor

Table 9 Summary of the expert consensus statements

Question	Statement
1. When should treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway be offered to individuals with migraine?	In individuals with migraine who require preventive treatment, we suggest monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway to be included as a first line treatment option.
2. How should other preventive treatments be managed when using monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway in individuals with migraine?	In individuals with episodic or chronic migraine there is insufficient evidence to make suggestions regarding the combination of monoclonal antibodies targeting the CGRP with other preventatives to improve migraine clinical outcomes
3. When should treatment efficacy in individuals with migraine on treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies be firstly evaluated?	In individuals with episodic or chronic migraine who start a new treatment with one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway we suggest evaluating efficacy after a minimum of 3 consecutive months on treatment
4. When should treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies be paused in individuals with migraine?	In individuals with episodic or chronic migraine we suggest considering a pause in the treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway after 12-18 months of continuous treatment . If deemed necessary, treatment should be continued as long as needed. In individuals with migraine who pause treatment, we suggest restarting the treatment if migraine worsens after treatment withdrawal.
5. Should individuals with migraine and medication overuse offered treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway?	In individuals with migraine and medication overuse, we suggest offering monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway.
6. In individuals with migraine who are non-responders to one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway, is switching to a different antibody an option?	In individuals with migraine with inadequate response to one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway, there is insufficient evidence on the potential benefits of antibody switch but switching may be an option.
7. In which individuals with migraine is caution suggested when considering treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway?	We suggest avoiding monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway in pregnant or nursing women. We suggest caution and decision on a case-by-case basis in the presence of vascular disease or risk factors and Raynaud phenomenon. We suggest caution in erenumab use in individuals with migraine with history of severe constipation.

Uptodate (last updated 05. September 2023)

„[...] The choice among migraine prophylactic agents depends upon individual patient factors and comorbid conditions:

-For patients with chronic migraine who desire pharmacologic treatment, we suggest a trial with one of the first-line prophylactic migraine medications (Grade 2C). First-line prophylactic agents are propranolol, amitriptyline, and topiramate; valproic acid and its derivatives are also first line for those who do not have childbearing potential.

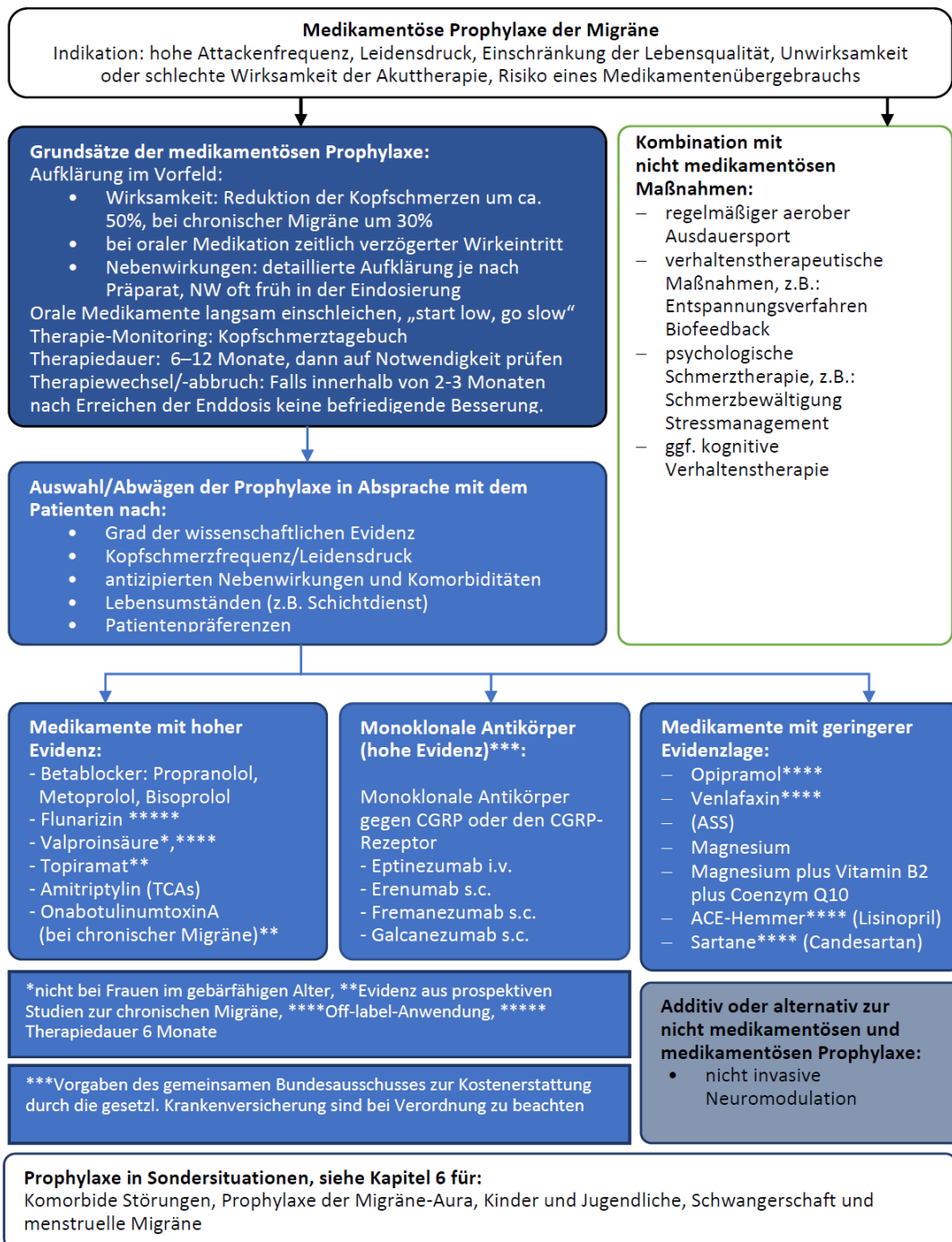
-For patients with chronic migraine who have failed treatment with at least two first-line agents, options include onabotulinumtoxinA injections, a CGRP antagonist (eg, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab, or atogepant), verapamil, other beta blockers, venlafaxine, gabapentin, magnesium, riboflavin, candesartan, other tricyclic antidepressants, or occipital nerve blocks (ONBs). While

comparative efficacy studies are lacking, botulinum toxin, CGRP antagonists, and ONBs have the most evidence of efficacy in placebo-controlled studies in these patients.

-Third-line agents for those who fail treatment with first- and second-line agents include feverfew, tizanidine, memantine, pregabalin, cyproheptadine, and zonisamide. [...]"

La **AWMF S1-Guideline** «Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne» (Registernummer 030/057, Stand 18.10.2022, gültig bis 31.12.2026) propose le schéma de traitement suivant pour la prophylaxe de la migraine :

Abbildung 2. Medikamentöse Prophylaxe der Migräne



«Die Dauer einer wirkungsvollen Behandlung mit einer Migräneprophylaxe hängt von der Schwere der Migräne, von Komorbiditäten (z. B. MOH) und der verabreichten Substanz ab. Flunarizin soll gemäß der Fachinformation nicht länger als 6 Monate genommen werden. Alle anderen Substanzklassen

werden in der Regel mindestens 9 Monate gegeben. Die Indikation für jede Prophylaxe muss im Verlauf, spätestens nach einer Therapiedauer von 24 Monaten, überprüft werden.»

«Bei fehlendem Ansprechen auf einen monoklonalen Antikörper kann ein Wechsel auf einen anderen monoklonalen Antikörper erwogen werden. Hierbei sind die Unterschiede in der Erstattungsfähigkeit hinsichtlich der Vortherapien zu berücksichtigen.»

Comparaison de l'efficacité avec d'autres médicaments

Il n'existe à ce jour aucune étude menée en head-to-head avec d'autres anticorps ciblant le CGRP.

Comme l'a également mis en évidence le HTA mené par l'OFSP sur ce thème, l'intégralité des études ont été menées versus placebo.

Synthèse et évaluation de l'efficacité

L'efficacité et la sécurité d'EMGALITY ont été démontrées dans trois études de phase III, randomisées, contrôlées versus placebo, en double aveugle chez des patients adultes (N = 2'886). Les 2 études sur la migraine épisodique (EVOLVE-1 et EVOLVE-2) ont inclus des patients avec 4 à 14 jours de migraine par mois. L'étude sur la migraine chronique (REGAIN) a inclus des patients qui répondaient aux critères ICHD de migraine chronique avec ≥ 15 jours de céphalées par mois, dont au moins 8 jours avec les caractéristiques d'une migraine.

Dans les 3 études, le critère principal d'efficacité était la variation moyenne du nombre de jours de migraine par mois (migraine headache days, MHD) par rapport aux valeurs initiales. Les deux groupes de traitement, Emgality 120 mg et 240 mg, ont montré des améliorations statistiquement significatives et cliniquement pertinentes par rapport aux valeurs initiales comparativement au groupe placebo.

La faiblesse de ces études est qu'elles comparent EMGALITY uniquement à un placebo. Il n'existe pas de comparaison directe sous forme de RCT avec les bêtabloquants ou d'autres préparations utilisées en prophylaxie de la migraine.

Dans le cadre de cette demande d'admission, le titulaire a soumis de nouvelles données d'efficacité (Open-Label-Phase de l'étude CONQUER et étude observationnelle post-marketing de TRIUMPH). Ces deux études fournissent des résultats d'efficacité du galcanézumab à respectivement 6 mois et 3 mois.

3 Évaluation de l'adéquation

Le critère d'adéquation est considéré comme rempli pour les raisons suivantes :

Le critère d'adéquation avait été considéré comme rempli dans le cadre de la décision d'admission initiale du 15 avril 2019 ainsi que dans la décision d'admission temporaire du 16 avril 2021.

Il n'est à relever aucun changement majeur qui pourrait influencer négativement ce critère.

Besoin médical

La migraine est une affection qui touche plus fréquemment les femmes entre 30 et 50 ans. Elle ne cause pas de complication physique grave mais elle peut s'accompagner de douleurs considérables ainsi que d'autres symptômes qui peuvent être invalidants.

On distingue la migraine épisodique et la migraine chronique. La différence entre ces deux formes consiste principalement en la fréquence des migraines par mois. La définition selon la classification ICHD-3 (et ICD-11) est la suivante :

- **Migraine épisodique** : céphalée récurrente qui se manifeste par des crises de 4 à 72 heures, < 15 jours/mois Les caractéristiques typiques des céphalées sont la localisation unilatérale, la pulsativité, l'intensité modérée à sévère, intensifiée par l'activité physique habituelle et accompagnée de nausées et/ou de sensibilité à la lumière et au bruit.

- Migraine chronique : céphalée migraineuse survenant ≥ 15 jours/mois pendant ≥ 3 mois en l'absence de surconsommation de médicaments.

La migraine est souvent accompagnée d'une comorbidité psychiatrique. Dans la migraine chronique, cela se manifeste généralement sous forme de dépression. En outre, le diagnostic est fortement influencé par la subjectivité des critères de la migraine, il n'y a pas de paramètres de laboratoire clairement définis pour poser un diagnostic définitif.

Pour le traitement aigu de la migraine, il existe des médicaments efficaces, tels que les triptans, les antiémétiques, les AINS et les préparations à base d'ergotamine, en particulier pour un traitement précoce après l'apparition des symptômes.

L'option de prendre un médicament en prévention des crises de migraine est à discuter au cas par cas. Les médicaments traditionnellement utilisés en prévention des crises de migraine permettent seulement d'espacer les crises, sans les supprimer totalement. Il est utile de réévaluer régulièrement leur intérêt réel, par exemple au moins une fois par an, compte tenu des fréquentes améliorations spontanées au fil du temps.

Depuis fin 2018, une classe de traitement préventifs de la migraine, les anticorps anti-CGRP, est disponible en Suisse et conformément à la limitation LS en vigueur, constitue une 3^{ème} ligne de traitement. A ce jour 4 représentants de cette classe de traitement se trouvent sur le marché en Suisse et sont remboursés. Il s'agit d'AIMOVIG, EMGALITY, AJOVY et VYEPTI.

Des nouveaux traitements utilisés en prophylaxie de la migraine sont arrivés récemment sur le marché et ont la caractéristique d'être des thérapies orales. Ces médicaments ont également une action au niveau du CGRP. Le premier représentant de cette classe, VYDURA, se trouve sur la liste des spécialités depuis le 1^{er} mai 2024. Il est remboursé, dans les mêmes conditions que les anticorps anti-CGRP, soit en 3^{ème} ligne de traitement.

Evaluation de l'adéquation

EMGALITY représente une alternative de 3^{ème} ligne en tant que traitement préventif de la migraine au même titre que les autres anticorps anti-CGRP.

4 Évaluation du caractère économique

Le médicament est économique dans les conditions suivantes :

- sur la base de la comparaison thérapeutique (CT) suivante pour EMGALITY, sol inj 120 mg/ml, 1 stylo pré-rempli :

Préparation (substance)	Dosage	PEF	Posologie	Coûts journaliers
AJOVY (fremanézumab)	225 mg/1.5 ml	Fr. 445.08	225 mg 1x/28 jours	Fr. 15.896
AIMOVIG (érénumab)	70 mg/ml	Fr. 436.60	70 mg 1x/28 jours	Fr. 15.593
VYEPTI (eptinézumab)	100 mg/ml	Fr. 1'216.84	100 mg /84 jours	Fr. 14.486
			Niveau-CT	Fr. 15.325
			Prix-CT	Fr. 429.098

- sans prime à l'innovation,
- compte tenu de la comparaison avec les prix pratiqués à l'étranger (CPE) fournie par le titulaire de l'autorisation datée du 12 avril 2024, sur la base des prix pratiqués dans 8 pays de référence (A, B, D, DK, FI, NL, S, UK) et des taux de change suivants : Fr. 0.97/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1304/DKK et Fr. 0.0847/SEK. Il en résulte le prix suivant :

	CPE (PF)
Solution injectable, 120 mg/ml, 1 stylo pré-rempli	Fr. 373.36

- les prix issus de la CPE et de la CT comptent chacun pour moitié,

	CPE (PF)	CT (PF)	Moyenne CPE/CT (PF)
Solution injectable, 120 mg/ml, 1 stylo pré-rempli	Fr. 373.36	Fr. 429.10	Fr. 401.23

- avec le PF suivant :

Solution injectable, 120 mg/ml, 1 stylo pré-rempli	Fr. 401.23
--	------------

- aux prix de :

	PF	PP
Solution injectable, 120 mg/ml, 1 stylo pré-rempli	Fr. 401.23	Fr. 477.50

- avec une limitation :

Befristete Limitation bis 31.05.2027

„Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Die Erteilung der Kostengutsprache hat eine Dauer von 12 Monaten abzudecken.

Die Diagnosestellung, die Verordnung von EMGALITY und die Verlaufskontrolle darf ausschliesslich durch einen Facharzt FMH der Neurologie erfolgen.

EMGALITY wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit während mindestens eines Jahres vorbestehender chronischer Migräne (Baseline: Mindestens 15 Migränetage pro Monat von unbehandelt mindestens 4h Dauer pro Tag lückenlos dokumentiert über mindestens 3 Monate) oder episodischer Migräne (Baseline: Mindestens 8 Migränetage pro Monat von unbehandelt mindestens 4h Dauer pro Tag lückenlos dokumentiert über mindestens 3 Monate mit Aura oder mit starker Schmerzintensität kombiniert mit starker Übelkeit/Erbrechen oder stark beeinträchtigender Photophobie oder Phonophobie) vergütet, sofern die Patienten auf mindestens zwei prophylaktische Therapien mit einem Betablocker, Kalziumantagonisten, Antikonvulsivum oder Amitriptylin, die je während mindestens 3 Monaten eingesetzt wurden, unzureichend angesprochen haben oder bei denen alle oben aufgeführten Migräneprophylaktika (mit Ausnahme von Kalziumantagonisten) kontraindiziert sind oder wenn diese Therapien (mit Ausnahme von Kalziumantagonisten) aufgrund von belegten, klinisch relevanten Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten. Ein unzureichendes Ansprechen gilt als belegt, wenn nach 3-monatiger Behandlung mit einem Migräneprophylaktikum keine Reduktion der Migränetage um mindestens 50% gegenüber Therapiebeginn erzielt wurde.

Auf Verlangen müssen dem Vertrauensarzt des Krankenversicherers folgende Dokumente eingereicht werden:

- Dokumentation der Therapiedauer vor der Behandlung mit EMGALITY und des unzureichenden Ansprechens der Prophylaktika (z.B. anhand der Krankengeschichte oder Migränetagebuch)
- Vor Therapiebeginn: Migränetagebuch mindestens ab 3 Monate vor Therapie mit EMGALITY
- Nach Therapiebeginn: Migränetagebuch nach 3, 6 und 12 Monaten der EMGALITY Therapie.

Kontrolle nach 3 Monaten:

- Die Behandlung mit EMGALITY darf basierend auf einer Kontrolle durch den Facharzt FMH der Neurologie 3 Monate nach Therapiebeginn nur fortgesetzt werden, wenn die durchschnittliche Anzahl Migränetage pro Monat gegenüber dem Durchschnittswert für die 3 Monate vor Therapiebeginn mit EMGALITY 120 mg reduziert wurde und diese Reduktion anhand eines Migränetagebuches belegt werden kann.

Kontrolle nach 6 Monaten:

- Die Behandlung mit EMGALITY darf basierend auf einer erneuten Kontrolle durch den Facharzt FMH der Neurologie 6 Monate nach Therapiebeginn nur fortgesetzt werden, wenn die durchschnittliche Anzahl Migränetage pro Monat gegenüber dem Durchschnittswert für die 3 Monate vor Therapiebeginn mit EMGALITY um mindestens 50% reduziert wurde und diese Reduktion anhand eines Migränetagebuches belegt werden kann.
- Die Reduktion um mindestens 50% der Migränetage ist dem Vertrauensarzt des Krankenversicherers schriftlich zu melden.

Falls eine Therapie mit EMGALITY nach 3 oder 6 Monaten infolge unzureichender Wirksamkeit abgebrochen werden muss, werden sämtliche weiteren Behandlungsversuche mit EMGALITY oder mit einem anderen CGRP-Rezeptor-Antagonisten od. CGRP-Inhibitor (unabhängig vom Verabreichungsweg) nicht mehr erstattet.

Absetzen der Therapie nach 1 Jahr:

- Spätestens ein Jahr nach Therapiebeginn muss die Therapie abgesetzt werden. Erleidet der/die Patient(in) innerhalb von 6 Monaten nach Absetzen der Therapie einen Rückfall (mindestens 8 Migränetage in 30 Tagen), kann eine Wiederaufnahme einer CGRP-Rezeptor-Antagonisten od. CGRP-Inhibitoren Therapie (unabhängig vom Verabreichungsweg) mittels erneuter Kostengut-sprache für 12 Monate beantragt werden. Tritt der Rückfall nach 6 Monaten auf, muss der/die Patient(in) erneut die Kriterien wie bei der ersten Verschreibung erfüllen.

Nach dem 2. Therapiejahr und in den Folgejahren:

- Sowohl nach dem 2. Therapiejahr und in den Folgejahren muss eine Therapiepause wie oben angegeben eingehalten werden. Danach kann der/die Patient(in) die Therapie mit CGRP-Rezeptor-Antagonisten od. CGRP-Inhibitoren (unabhängig vom Verabreichungsweg) wieder aufnehmen, wenn er/sie die Kriterien erneut erfüllt. Dies kann solange fortgesetzt werden, wie die Therapie noch notwendig und wirksam ist.

Die Firma Eli Lilly (Suisse) SA vergütet bei einem Gebrauch von 2 Fertigpens im ersten Monat auf Aufforderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum jeweiligen Bezugspunkt versichert war, Fr. 401.23 für 1 Fertigpen zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Betrag zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll in der Regel innerhalb von 6 Monaten nach Rechnungstellung erfolgen.”,

- avec les conditions suivantes :
 - L'admission temporaire dans la LS d'EMGALITY est soumise à la condition d'une restitution d'un des deux emballages d'EMGALITY vendu lors du premier mois de traitement. Eli Lilly (Suisse) SA restitue, dès la première demande de l'assurance-maladie auprès de laquelle le patient est assuré au moment de la remise du médicament, un montant de **Fr. 401.23** pour l'un des deux emballages d'EMGALITY utilisé lors du premier mois de traitement.
 - Le titulaire de l'autorisation s'engage à communiquer annuellement à l'OFSP le nombre et le montant des restitutions de ce premier emballage d'EMGALITY effectuées par assurance-maladie. Les données au 31 décembre de chaque année doivent être transmises à l'OFSP jusqu'à fin mars de l'année suivante, ainsi que, dans le cadre de la demande de nouvelle admission, avant l'expiration du délai. Le nombre d'emballages et les montants restitués devront être certifiés par l'organe de révision externe du titulaire de l'autorisation.
 - L'admission dans la LS est limitée à 3 ans. Le titulaire de l'autorisation devra soumettre une nouvelle demande d'admission complète à l'OFSP au plus tard 6 mois avant l'expiration du délai d'admission. Dans le cadre de cette nouvelle demande d'admission, les critères d'efficacité, d'adéquation et d'économicité seront réexaminés. EMGALITY sera radié de la LS sans la soumission de cette demande.

5 La nouvelle admission est limitée dans le temps jusqu'au 31 mai 2027.