



(21307) VYEPTI, Lundbeck (Schweiz) AG

Admission pour une durée limitée dans la liste des spécialités (LS) au 1^{er} mai 2022

1 Autorisation Swissmedic

VYEPTI a été autorisé par Swissmedic le 11 octobre 2021 avec l'indication suivante :

„Traitement préventif de la migraine chez l'adulte, si indiqué .”

2 Évaluation de l'efficacité

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

L'eptinézumab est un anticorps immunoglobuline-G1 (IgG1) monoclonal humain qui se lie au ligand CGRP (Calcitonin gene-related peptide) et inhibe ainsi son activité biologique. Le CGRP module le signal nociceptif et possède un effet vasodilatateur. Il semble impliqué dans la survenue des crises de migraine. Des concentrations sanguines élevées de CGRP ont été associées à des crises de migraine.

Dans cette même classe de traitement (anticorps anti-CGRP), sont déjà inscrits dans la LS :

- le galcanezumab (EMGALITY) et frémanezumab (AJOVY) qui sont deux autres anticorps monoclonaux qui ciblent le ligand CGRP,
- l'érénumab (AIMOVIG) qui agit comme antagoniste du récepteur du CGRP.

Médicaments utilisés dans la migraine :

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

Pour la **prophylaxie de la migraine**, jusqu'à l'arrivée sur le marché des anticorps anti-CGRP, des bêta-bloquants, des antagonistes du calcium, des médicaments antiépileptiques et des antidépresseurs étaient utilisés et sont considérés comme traitements « traditionnels ».

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 de traitement 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 ».

Étude 1: PROMISE-1 – Ashina, M et al. (2020). Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). Cephalalgia. 40(3):241-254

Design	<p>Etude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée vs placebo, menée en double-aveugle et en groupes parallèles.</p> <p>Le but était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'eptinezumab administré 1 fois toutes les 12 semaines (pour un maximum de 4 doses injectées) chez des patients souffrant de migraine épisodique (EM).</p> <p>A noter que l'évaluation du critère d'efficacité primaire a été effectué après 12 semaines !</p>
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Adultes âgés de 18-75 ans - Diagnostic de migraine selon critères ICHD posé à ≤ 50 ans - Historique de migraine datant de ≥ 12 mois - Avec ≤ 14 jours mensuels de maux de têtes dont ≥ 4 jours de migraines mensuels dans les 3 mois <u>précédent le screening</u>.
Critères d'exclusion	<p>Entre-autres (les plus pertinents):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients avec utilisation régulière d'autres médicaments utilisés en prophylaxie des migraines durant les 2 mois précédant le screening. - Utilisation de toxine botulique dans les 4 mois précédant le screening et durant l'étude. - Patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire, de maladie neurologique, de maladies cérébrovasculaires ou de diabète.
Intervention	<p>Après une phase de screening de 4 semaines (confirmation de l'éligibilité) les patients ont été randomisés (1 :1 :1 :1) dans l'un des 4 groupes. Au total, 898 patients ont été randomisés dont 888 patients ont reçu l'un des traitements ci-dessous et ont été inclus dans la « efficacy population » :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 30 mg d'eptinezumab : n= 224 - 100 mg d'eptinezumab : n= 225 - 300 mg d'eptinezumab : n= 224 - Placebo : n= 225 <p>Les patients ont reçu jusqu'à 4 administration d'eptinezumab ou de placebo (administré par voie i.v. aux semaines 0, 12, 24 et 36).</p> <p>La durée totale de l'étude était de 60 semaines avec 12 visites de suivi (screening, jour 0 (randomisation) puis, semaines 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 36, 48 et 56).</p> <p>Les 56 semaines ont été divisées en 2 périodes, la première était totalement menée en aveugle = période d'évaluation de l'efficacité et de la sécurité sur 24 semaines. Puis une deuxième période jusqu'à 56 semaines (en non-aveugle) pour évaluer la sécurité sur le long terme.</p> <p><i>"A serial procedure was used to account for multiplicity associated with more than one dose level and for primary and secondary endpoints (Figure 1), in line with the industry guidance issued by the US Food and Drug Administration on Multiple endpoints in clinical trials; this procedure maintained a study-wide two-sided 5% alpha level."</i></p>

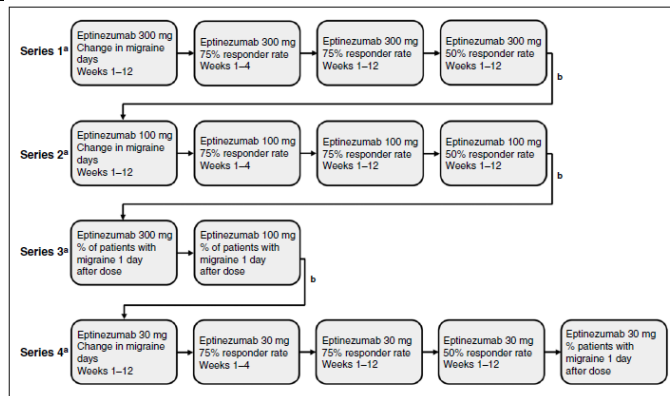


Figure 1. Decision rule for dose levels (primary and key secondary endpoints).
 *Statistical significance must have been met to proceed to the next test within each series.
 †To proceed to the next series, all tests in the previous series must have shown a statistically significant difference from placebo.

Critère d'évaluation primaire

Le critère d'évaluation primaire était la différence dans le nombre de jours de migraine mensuel (MMDs) au cours des semaines 1 à 12 par rapport aux valeurs de référence.

Résultats :

	Eptinezumab 30 mg (n=223)	Eptinezumab 100 mg (n=221)	Eptinezumab 300 mg (n=222)	Placebo (n=222)
Valeur de référence	8.7	8.7	8.6	8.4
Valeur moyenne après 12 semaines	4.6	4.7	4.3	5.4
Différence vs référence	-4.0	-3.9	-4.3	-3.2
Différence vs placebo	-0.82 (-1.39 ; -0.25)	-0.69 (-1.25 ; -0.12)	-1.11 (-1.68 ; -0.54)	-
Valeur de p	non significatif en raison de la hiérarchie des tests	0.0182	0.0001	-

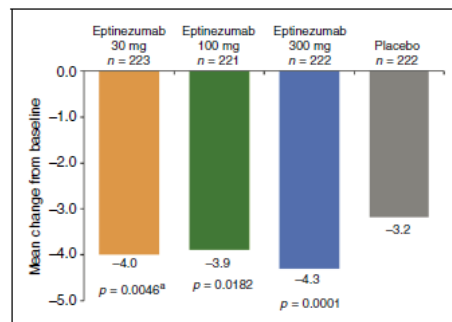


Figure 3. Primary endpoint: Change from baseline to week 12 in mean monthly migraine days (full analysis population).
 *Not statistically significant per the testing hierarchy, unadjusted p-value presented.

L'eptinezumab dosé à 100 mg et 300 mg a démontré une réduction statistiquement significative de la fréquence des jours de de migraine au cours des semaines 1 à 12 versus placebo.

Cette différence était en moyenne de :

- **0.69 jours** de migraine en moins par mois avec le dosage à 100 mg (IC95% -1.25 à -0.12)
- **1.11 jours** de migraine en moins par mois avec le dosage à 300 mg (IC95% -1.68 à -0.54)

La réduction du nombre de jour de migraine obtenue par rapport au placebo est statistiquement significative. Par contre, **la pertinence clinique est discutable.**

Le titulaire de l'autorisation a également fourni le graphique ci-dessous qui permet de montrer que l'effet du traitement en termes de diminution des jours de migraine mensuels versus placebo reste relativement stable sur la durée de l'étude.

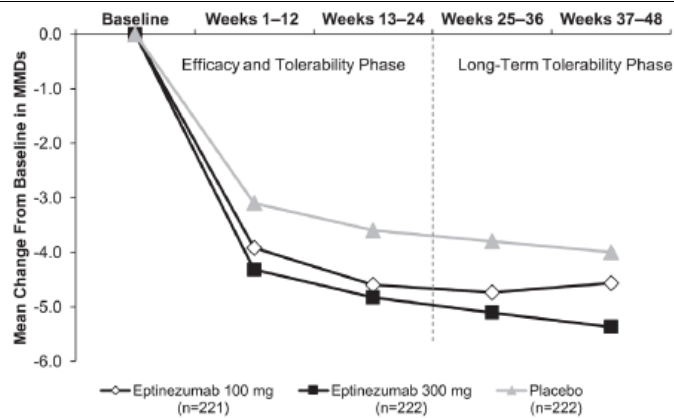


Abb. 2.1.1: Mittlere Veränderungen der monatlichen Migränetage im Zeitverlauf in PROMISE-1 ab Baseline bis Woche 48 (nach Smith et al., 2020).

Critères d'évaluation secondaires

Efficacité :

Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient les suivants :

- Taux de réponse de $\geq 75\%$ sur les semaines 1 à 4,
- Taux de réponse de $\geq 75\%$ sur les semaines 1 à 12,
- Taux de réponse de $\geq 50\%$ sur les semaines 1 à 12,
- Le pourcentage de patients souffrant de migraine le jour suivant l'administration du médicament.

Table 2. Summary of efficacy (full analysis population).

	Eptinezumab			Placebo n = 222
	30 mg n = 223	100mg n = 221	300 mg n = 222	
Mean MMDs, weeks 1-12				
Actual				
Mean	4.6	4.7	4.3	5.4
(95% CI)	(4.18, 5.00)	(4.32, 5.12)	(3.89, 4.70)	(5.00, 5.81)
Change from baseline				
Mean	-4.0	-3.9	-4.3	-3.2
(95% CI)	(-4.41, -3.61)	(-4.28, -3.47)	(-4.70, -3.90)	(-3.60, -2.79)
Difference from placebo (95% CI)	-0.82 (-1.39, -0.25)	-0.69 (-1.25, -0.12)	-1.11 (-1.68, -0.54)	
p-value vs. placebo	0.0046 ^a	0.0182	0.0001	
75% migraine responder rate, weeks 1-4				
Patients, n (%)	67 (30.0%)	68 (30.8%)	70 (31.5%)	45 (20.3%)
Difference from placebo (95% CI)	9.8% (1.8%, 17.8%)	10.5% (2.4%, 18.6%)	11.3% (3.2%, 19.3%)	
p-value vs. placebo	0.0170 ^a	0.0112	0.0066	
Odds ratio vs. placebo	1.694	1.752	1.817	
75% migraine responder rate, weeks 1-12				
Patients, n (%)	55 (24.7)	49 (22.2%)	66 (29.7%)	36 (16.2%)
Difference from placebo (95% CI)	8.4 (1.0, 15.9)	6.0% (-1.4%, 13.3%)	13.5% (5.8%, 21.2%)	
p-value vs. placebo	0.0272 ^a	0.1126	0.0007	
Odds ratio vs. placebo	1.686	1.470	2.179	
50% migraine responder rate, weeks 1-12				
Patients, n (%)	112 (50.2)	110 (49.8)	125 (56.3)	83 (37.4)
Difference from placebo (95% CI)	12.8% (3.7%, 22.0%)	12.4% (3.2%, 21.5%)	18.9% (9.8%, 28.0%)	
p-value vs. placebo	0.0064 ^a	0.0085 ^a	0.0001	
Odds ratio vs. placebo	1.691	1.662	2.158	
Patients with migraine 1 day after dosing				
Baseline percentage ^b	31.0%	31.0%	30.8%	29.8%
Day 1 percentage	17.3%	14.8%	13.9%	22.5%
p-value vs. placebo	0.1539	0.0312 ^a	0.0159 ^a	

^aNot statistically significant per the testing hierarchy; unadjusted p-value presented.
^bBaseline is the daily average over the 28-day screening period prior to receiving treatment.
 CI: confidence interval; MMDs: monthly migraine days.

Selon la hiérarchie des tests prédéfinis, seuls les différences entourées en rouges sont considérées comme statistiquement significatives versus placebo. Tous les autres résultats sont de nature exploratoire.

Sécurité :

La sécurité a été évaluée au travers du monitoring de la survenue d'effets indésirables (EI).

Au cours de l'étude, 530 patients (soit 59.7%) ont présenté au moins un EI lié au traitement (TEAE – treatment-emergent adverse event). Pour la plupart des patients, ces EI étaient légers à modérés. 25 patients ont toutefois présenté des EI sévères.

Au total, 29 patients ont présenté des EI qui ont conduit à l'arrêt du traitement : 12 dans le groupe eptinezumab 30 mg, 6 dans le groupe eptinezumab 100 mg, 5 dans le groupe eptinezumab 300 mg et 6 dans le groupe placebo.

Table 3. Treatment-emergent adverse events reported in $\geq 2\%$ of patients (safety population).

	Eptinezumab			Placebo n = 222	Total n = 888
	30 mg n = 219	100 mg n = 223	300 mg n = 224		
Any event, n (%)	128 (58.4)	141 (63.2)	129 (57.6)	132 (59.5)	530 (59.7)
Upper respiratory tract infection	25 (11.4)	22 (9.9)	23 (10.3)	16 (7.2)	86 (9.7)
Nasopharyngitis	14 (6.4)	17 (7.6)	14 (6.3)	12 (5.4)	57 (6.4)
Sinusitis	7 (3.2)	6 (2.7)	11 (4.9)	14 (6.3)	38 (4.3)
Dizziness	8 (3.7)	10 (4.5)	4 (1.8)	8 (3.6)	30 (3.4)
Nausea	9 (4.1)	5 (2.2)	5 (2.2)	8 (3.6)	27 (3.0)
Bronchitis	5 (2.3)	6 (2.7)	7 (3.1)	8 (3.6)	26 (2.9)
Cough	1 (<1)	8 (3.6)	6 (2.7)	7 (3.2)	22 (2.5)
Fatigue	5 (2.3)	8 (3.6)	8 (3.6)	1 (<1)	22 (2.5)
Back pain	4 (1.8)	7 (3.1)	3 (1.3)	7 (3.2)	21 (2.4)
Influenza	3 (1.4)	4 (1.8)	8 (3.6)	5 (2.3)	20 (2.3)
Diarrhea	4 (1.8)	3 (1.3)	8 (3.6)	3 (1.4)	18 (2.0)

Anticorps dirigés contre le médicament :

L'incidence d'anticorps contre l'eptinezumab était maximale à 24 semaines de traitement :

- eptinezumab 30 mg, 18/185 [9.7%];
- eptinezumab 100 mg, 35/189 [18.5%];
- eptinezumab 300 mg, 34/194 [17.5%]

Puis a diminué de manière marquée à la semaine 56 :

- eptinezumab 30 mg, 10/169 [5.9%];
- eptinezumab 100 mg, 12/173 [6.9%];
- eptinezumab 300 mg, 7/170 [4.1%]

Il est important de noter que la formation d'anticorps contre l'eptinezumab, avec ou sans potentiel neutralisant, n'a pas affecté l'efficacité du médicament, si eu d'impact sur la sécurité d'emploi. Les données disponibles sont toutefois trop limitées pour tirer des conclusions définitives.

Étude 2: PROMISE-2 – Lipton, R.B. et al. (2020). Efficacy and safety of eptinezumab in patients with **chronic migraine**. PROMISE-2. *Neurology*; 94 (13): e1365-e1377

Design	<p>Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, menée en groupes-parallèles.</p> <p>Le but était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'eptinezumab administré 1 fois toutes les 12 semaines (pour un maximum de 2 doses injectées, t₀ et t₁₂) chez des patients souffrant de migraine chronique (CM).</p> <p>La durée totale de l'étude était de 36 semaines sous-divisée en 3 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Période de screening : 4 semaines - Randomisation et traitement : 12 semaines - Période suivi : 20 semaines
--------	---

	<p>A noter que l'évaluation du critère d'efficacité primaire a été effectuée après 12 semaines.</p>
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Adultes âgés de 18-65 ans - Diagnostic de migraine posé avant l'âge de 50 ans - Antécédent de migraine chronique depuis ≥ 12 mois avant le screening - Avec ≥ 15 jours à ≤ 26 jours de maux de têtes dont ≥ 8 jours de migraines mensuels au cours des 28 jours de la période de <u>screening</u>. <p>Durant l'étude, les patients étaient autorisés à prendre des médicaments aigus ou préventifs contre la migraine ou les maux de tête (à l'exception de la toxine botulique A) pour autant qu'ils soient prescrits ou recommandés par un professionnel de santé.</p>
Critères d'exclusion	<p>Principalement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilisation de toxine botulique A au cours des 4 mois avant la période de screening et durant l'étude. - Comorbidités significatives (en particulier maladies cardiovasculaires, maladies neurologiques, maladies cérébrovasculaires).
Intervention	<p>Les patients (n=1072) ont été randomisés (1 :1 :1) à t₀, après la période de screening de 28 jours dans l'un des 3 groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eptinézumab 100 mg (n=356) : perfusion iv. à t₀ et à t₁₂ - Eptinézumab 300 mg (n=350): perfusion iv. à t₀ et à t₁₂ - Placebo (n=366) : perfusion iv. à t₀ et à t₁₂ <p><i>A serial procedure was used to account for multiplicity associated with >1 dose level and for multiple endpoints (figure 1). Statistical testing was conducted to maintain a study-wide 2-sided 5% α level.</i></p> <hr/> <p>Figure 1 Decision rule for dose levels (primary and key secondary endpoints)</p> <pre> graph TD S1a["Series 1^a 300mg, change from baseline in mean MMDs, weeks 1-12 300mg, 75% migraine responder rate, weeks 1-4 300mg, 75% migraine responder rate, weeks 1-12 300mg, percentage of patients with a migraine the day after dosing"] S2a["Series 2^a 300mg, change from baseline in percent of patients with migraine, weeks 1-4 300mg, 50% migraine responder rate, weeks 1-12"] S3a["Series 3^a 100mg, change from baseline in mean MMDs, weeks 1-12 100mg, 75% migraine responder rate, weeks 1-4 100mg, 75% migraine responder rate, weeks 1-12 100mg, percentage of patients with a migraine on the day after dosing"] S4a["Series 4^a 100mg, change from baseline in percent of patients with migraine, weeks 1-4 100mg, 50% migraine responder rate, weeks 1-12"] S5a["Series 5^a 300mg, acute migraine medication use, weeks 1-12 300mg, HIT-6 total score, week 12"] S1a -- b --> S2a S2a -- b --> S3a S3a -- b --> S4a S4a -- b --> S5a </pre> <p>HIT-6 = Headache Impact Test-6; MMD = monthly migraine day. ^aStatistical significance must have been met to proceed to the next step with each series. ^bTo proceed to the next series, all tests in the previous series must have shown a statistically significant difference from placebo.</p>

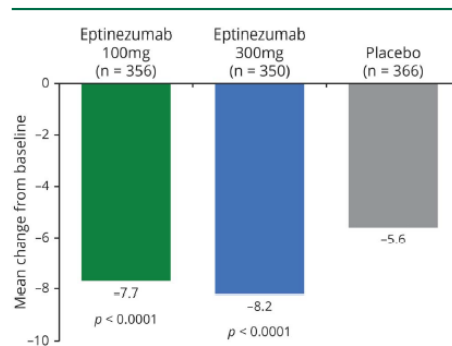
Critère d'évaluation primaire

Le critère d'évaluation primaire était la différence dans le nombre de jours de migraine mensuel (MMDs) au cours des semaines 1 à 12 par rapport aux valeurs de référence (mesurée durant la phase de screening).

Résultats :

	Eptinezumab 100 mg (n=356)	Eptinezumab 300 mg (n=350)	Placebo (n=366)
Valeur de référence	16.1	16.1	16.2
Valeur moyenne après 12 semaines	8.5	7.9	10.5
Différence vs référence	-7.7	-8.2	-5.6
Différence vs placebo	-2.0 (-2.9 ; -1.2)	-2.6 (-3.4 ; -1.7)	-
Valeur de p	<0.0001	<0.0001	-

Figure 3 Primary endpoint: Change from baseline to week 12 in mean monthly migraine days (full analysis population)



L'eptinezumab dosé à 100 mg et 300 mg a démontré une réduction statistiquement significative de la fréquence des jours de de migraine au cours des semaines 1 à 12 versus placebo.

Cette différence était en moyenne de :

- **2.0 jours** de migraine en moins par mois avec le dosage à 100 mg (IC95% -2.9 à -1.2).
- **2.6 jours** de migraine en moins par mois avec le dosage à 300 mg (IC95% -3.4 à -1.7).

La réduction du nombre de jour de migraine obtenue par rapport au placebo est statistiquement significative. En termes de pertinence clinique, ces résultats semblent être du même ordre de grandeur que pour les 3 autres anti-CGRP déjà inscrits dans la LS.

Critères d'évaluation secondaires

Les différents critères secondaires évalués sont présentés dans le tableau ci-dessous et dans la Figure 4 ci-après.

Table 2 Efficacy outcomes (efficacy population)

	Eptinezumab 100 mg (n = 356)	Eptinezumab 300 mg (n = 350)	Placebo (n = 366)
Mean MMDs, weeks 1–12			
Actual			
Mean	8.5	7.9	10.5
Change from baseline			
Mean	-7.7	-8.2	-5.6
Difference from placebo (95% CI)	-2.0 (-2.9 to -1.2)	-2.6 (-3.4 to -1.7)	
p Value vs placebo	<0.0001	<0.0001	
Mean headache days, weeks 1–12			
Actual			
Mean	12.2	11.7	14.1
Change from baseline			
Mean	-8.2	-8.8	-6.4
Difference from placebo (95% CI)	-1.7 (-2.6 to -0.9)	-2.3 (-3.2 to -1.4)	
Percentage of patients with migraine, day 1			
Actual			
Mean	28.6	27.8	42.3
p Value vs placebo	<0.0001	<0.0001	
Average daily migraine prevalence, weeks 1–4, %			
Actual			
Mean	30.6	27.9	10.5
Change from baseline			
Mean	-27.1	-29.8	-18.8
Difference from placebo (95% CI)	-8.3 (-11.5 to -5.0)	-11.0 (-14.2 to -7.8)	
p Value vs placebo	<0.0001	<0.0001	
75% Migraine responder rate, weeks 1–4			
Patients, n (%)	110 (30.9)	129 (36.9)	57 (15.6)
Difference from placebo (95% CI)	15.3 (9.3 to 21.4)	21.3 (15.0 to 27.6)	
p Value vs placebo	<0.0001	<0.0001	
Odds ratio vs placebo	2.4	3.2	
75% Migraine responder rate, weeks 1–12			
Patients, n (%)	95 (26.7)	116 (33.1)	55 (15.0)
Difference from placebo (95% CI)	11.7 (5.8 to 17.5)	18.1 (12.0 to 24.3)	
p Value vs placebo	0.0001	<0.0001	
Odds ratio vs placebo	2.0	2.8	
50% Migraine responder rate, weeks 1–12			
Patients, n (%)	205 (57.6)	215 (61.4)	144 (39.3)
Difference from placebo (95% CI)	18.2 (11.1 to 25.4)	22.1 (14.9 to 29.2)	

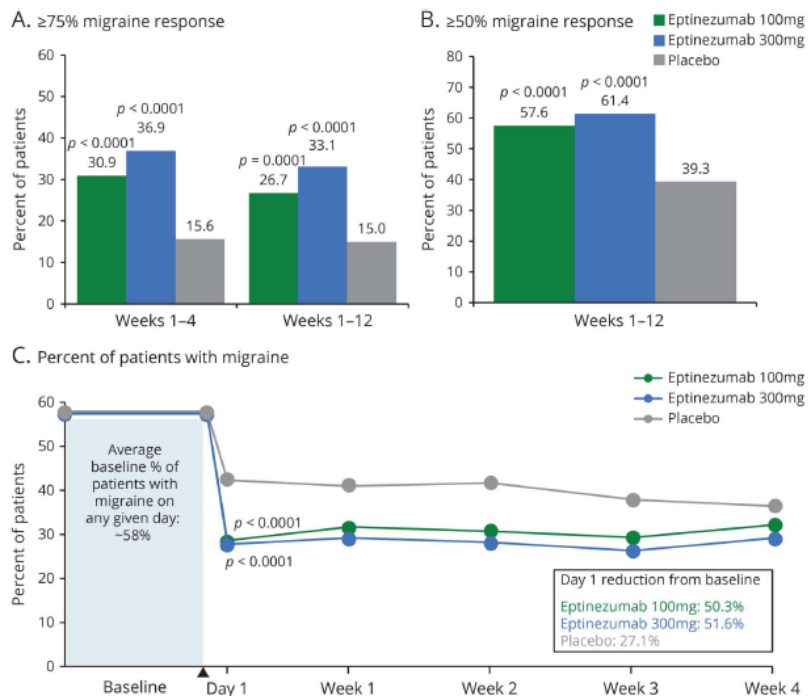
Continued

Table 2 Efficacy outcomes (efficacy population) (continued)

	Eptinezumab 100 mg (n = 356)	Eptinezumab 300 mg (n = 350)	Placebo (n = 366)
p Value vs placebo	<0.0001	<0.0001	
Odds ratio vs placebo	2.1	2.4	
Mean acute medication days, weeks 1-12			
Actual			
Mean	3.3	3.2	4.3
Change from baseline			
Mean	-3.3	-3.5	-1.9
Difference from placebo (95% CI)	-1.2 (-1.7 to -0.6)	-1.4 (-1.9 to -0.9)	
p Value vs placebo	<0.0001	<0.0001	
HIT-6 score, week 4			
Actual			
Mean	58.0	56.4	60.3
Change from baseline			
Mean	-6.9	-8.6	-4.6
Difference from placebo (95% CI)	-2.3 (-3.4 to -1.2)	-4.0 (-5.1 to -2.8)	
HIT-6 score, week 12			
Actual			
Mean	58.8	57.6	60.5
Change from baseline			
Mean	-6.2	-7.3	-4.5
Difference from placebo (95% CI)	-1.7 (-2.8 to -0.7)	-2.9 (-3.9 to -1.8)	
p Value vs placebo	0.0010	<0.0001	

Abbreviations: CI = confidence interval; HIT-6 = Headache Impact Test-6; MMD = monthly migraine day.

Figure 4 Key secondary endpoints (full analysis population)



(A) ≥75% migraine responder rates, (B) ≥50% migraine responder rates, and (C) patients with migraine on day 1 and during weeks 1 to 4.

En termes de sécurité :

Au total, 13 patients (1.2 %) ont présenté un EI lié au traitement qui a conduit à l'arrêt du médicament à l'étude : 3 (<1 %) dans le groupe eptinezumab 100 mg ; 8 (2.3 %) dans le groupe eptinezumab 300 mg et 2 (<1 %) dans le groupe placebo.

Un total de 6 patients (1.7 %) ayant reçu l'eptinezumab 300 mg ont dû arrêter le médicament en raison d'une hypersensibilité. 3 de ces événements sont survenus après la première dose et 3 après la deuxième dose. Tous étaient d'une gravité légère à modérée et sont survenus le jour du traitement.

Table 3 TEAEs reported in ≥2% of patients in any treatment group (safety population)

	Eptinezumab 100 mg (n = 356), n (%)	Eptinezumab 300 mg (n = 350), n (%)	Placebo (n = 366), n (%)	Total study (n = 1,072), n (%)
Any event	155 (43.5)	182 (52.0)	171 (46.7)	508 (47.4)
Nasopharyngitis	19 (5.3)	33 (9.4)	22 (6.0)	74 (6.9)
Upper respiratory tract infection	15 (4.2)	19 (5.4)	20 (5.5)	54 (5.0)
Sinusitis	7 (2.0)	9 (2.6)	15 (4.1)	31 (2.9)
Migraine	6 (1.7)	8 (2.3)	16 (4.4)	30 (2.8)
Urinary tract infection	8 (2.2)	12 (3.4)	6 (1.6)	26 (2.4)
Nausea	6 (1.7)	12 (3.4)	7 (1.9)	25 (2.3)
Fatigue	8 (2.2)	6 (1.7)	7 (1.9)	21 (2.0)

Abbreviation: TEAE = treatment-emergent adverse event.

Anticorps dirigés contre le médicament :

L'incidence d'anticorps contre l'eptinezumab était maximale à 24 semaines de traitement :

- eptinezumab 100 mg, 56/326
- eptinezumab 300 mg, 56/329

Puis a diminué par la suite malgré la poursuite du traitement (après 32 semaines):

- eptinezumab 100 mg, 37/325
- eptinezumab 300 mg, 29/321

Il est important de noter que la formation d'anticorps contre l'eptinezumab, avec ou sans potentiel neutralisant, n'a pas affecté l'efficacité du médicament, ni eu d'impact sur la sécurité d'emploi. Les données disponibles sont toutefois trop limitées pour tirer des conclusions définitives.

Étude 3: PREVAIL – Kudrow, D. et al. (2021). Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. BMC Neurology, 21(1):126.

Design	<p>Étude de phase III, multicentrique à un seul bras, menée en open-label dont le but était d'évaluer la sécurité et la tolérance de l'utilisation sur le long terme de l'eptinezumab chez des patients souffrant de migraine chronique.</p> <p>L'étude s'est déroulée sur une période totale de 106 semaines (2 ans) et comprenait les phases suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Période de screening : 2 semaines - Phase de traitement primaire : 4 perfusions à intervalle de 12 semaines (t₀, t₁₂, t₂₄, t₃₆ = 9 mois) - Phase de traitement secondaire* : 4 perfusions à intervalle de 12 semaines (t₄₈, t₆₀, t₇₂, t₈₄) - Phase de suivi : durant 20 semaines après la dernière dose (jusqu'à t₁₀₄)
--------	---

	* ouverte aux patients qui avaient terminé la phase de traitement primaire (qui ont reçu les 4 perfusions)																
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Adultes âgés de 18-65 ans - Diagnostic de migraine posé avant l'âge de 50 ans - Antécédent de migraine chronique (remplissant les critères ICHD-3) depuis ≥12 mois 																
Critères d'exclusion	<p>Principalement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilisation de toxine botulique A au cours des 4 mois avant la période de screening et durant l'étude. - Comorbidités significatives (en particulier maladies cardiovasculaires, maladies neurologiques, maladies cérébrovasculaires). 																
Intervention	<p>Les patients ont tous reçu de l'eptinezumab dosé à 300 mg sous forme d'une perfusion iv toutes les 12 semaines.</p> <p>Les patients ont reçu jusqu'à 8 perfusions iv au total :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase de traitement primaire : à t₀, t₁₂, t₂₄, t₃₆ - Phase de traitement secondaire : à t₄₈, t₆₀, t₇₂, t₈₄ <p>Au total, 128 patients ont été inclus dans l'étude et ont reçu ≥1 perfusion d'eptinezumab. 118 patients sont arrivés au terme de la phase de traitement primaire (92.2%) et 101 patients sont arrivés au terme de la phase de traitement secondaire (soit 78.9%). 100 patients sur 128 (soit 78.1%) ont terminé l'étude (à la semaine 104). 67.2% des patients ont reçu les 8 doses de l'étude.</p>																
Critère d'évaluation	<p>Sécurité :</p> <p>La sécurité a été évaluée par la surveillance de la survenue d'EI lié au traitement (TEAE), par des tests cliniques de laboratoire, des examens physiques et des mesures de paramètres vitaux, ECG, risque de suicide.</p> <p>Au total, 91 patients (71.1%) ont présenté ≥1 TEAE au cours de l'étude. Pour la plupart des patients ces EI sont survenus au cours de la première phase de traitement (n=79).</p> <p>Table 2 Summary of safety and tolerability over 2 years</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Event, n (%)</th> <th>Eptinezumab 300 mg N = 128</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any TEAE</td> <td>91 (71.1)</td> </tr> <tr> <td>Any study drug-related TEAE</td> <td>18 (14.1)</td> </tr> <tr> <td>Any severe TEAE</td> <td>13 (10.2)</td> </tr> <tr> <td>Any serious TEAE</td> <td>5 (3.9)</td> </tr> <tr> <td>Any TEAE leading to study drug withdrawal</td> <td>8 (6.3)</td> </tr> <tr> <td>Any TEAE leading to study drug interruption</td> <td>10 (7.8)</td> </tr> <tr> <td>Any TEAE resulting in death</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>TEAE Treatment-emergent adverse event</p> <p>Les TEAE les plus fréquemment rapportés étaient la naso-pharyngite (27 événements chez 18 patients), les infections de l'appareil respiratoire supérieur (18 événements chez 10 patients), la sinusite (13 événements chez 10 patients), la grippe (11 événements chez 8 patients), la bronchite (8 événements chez 7 patients) et la migraine (10 événements chez 7 patients).</p> <p>Aucun changement cliniquement pertinent n'a été constaté en ce qui concerne les valeurs de laboratoire clinique, les signes vitaux, les mesures de l'ECG et l'évaluation du risque de suicide.</p>	Event, n (%)	Eptinezumab 300 mg N = 128	Any TEAE	91 (71.1)	Any study drug-related TEAE	18 (14.1)	Any severe TEAE	13 (10.2)	Any serious TEAE	5 (3.9)	Any TEAE leading to study drug withdrawal	8 (6.3)	Any TEAE leading to study drug interruption	10 (7.8)	Any TEAE resulting in death	0
Event, n (%)	Eptinezumab 300 mg N = 128																
Any TEAE	91 (71.1)																
Any study drug-related TEAE	18 (14.1)																
Any severe TEAE	13 (10.2)																
Any serious TEAE	5 (3.9)																
Any TEAE leading to study drug withdrawal	8 (6.3)																
Any TEAE leading to study drug interruption	10 (7.8)																
Any TEAE resulting in death	0																

Sécurité / tolérance

Dans le cadre des études cliniques, plus de 2'000 patients ont été traités avec l'eptinézumab (plus de 1'600 patients-année). Sur ces 2'000 patients, environ 1'500 ont reçu une des doses (100 mg ou 300 mg) qui se trouve être le dosage qui sera approuvé.

Les EI les plus fréquemment observés dans les deux études de phase III PROMISE-1 et PROMISE-2 étaient la nasopharyngite et l'hypersensibilité. Le tableau ci-dessous résume les principaux EI observés dans le cadre des études avec leur fréquence.

Tab. 2.4.1: Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse gemäss MedDRA	Häufigkeit	Unerwünschte Wirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Nasopharyngitis
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem, Urtikaria, Gesichtsrötung, Ausschlag und Juckreiz.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Extravasation an der Infusionsstelle
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Obstipation

Dans l'ensemble, dans le cadre des essais cliniques menés, le traitement par eptinézumab semble présenter un profil de sécurité et de tolérance comparable aux autres traitements par anticorps anti-CGRP.

Il est toutefois nécessaire de préciser que dans les essais cliniques menés, **les patients avec risque cardiovasculaire ont été exclus**. Cependant quelques données incitent à évoquer des effets indésirables cardiaques sévères avec les anticorps ciblant le CGRP qui ne peuvent à l'heure actuelle pas être exclus. L'omniprésence des récepteurs CGRP en périphérie et au niveau central n'exclut pas des effets indésirables à long terme.

Recommandations médicales

Les recommandations Suisses (www.headache.ch *Céphalées et algies faciales Recommandations thérapeutiques* ; édition 10.1; 2021) proposent les anticorps anti-CGRP (érenumab, frémazenumab et galcanezumab) comme possibilités de traitement parmi d'autres mais sans mentionner d'ordre de choix de traitement. L'eptinézumab n'y est pas mentionné !

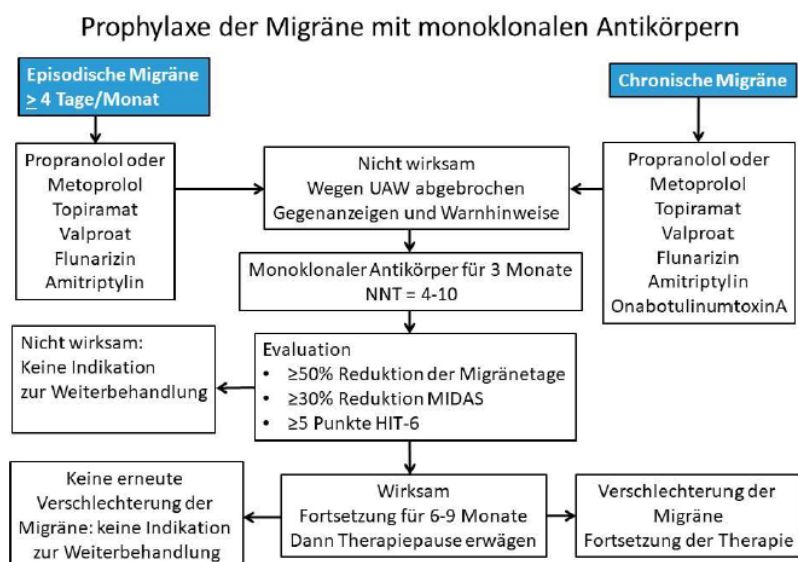
European headache federation guideline: 2019 → l'eptinezumab n'y est pas mentionné !

Table 19 Recommendations about the use of anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies in subjects with migraine

Clinical question	Recommendation	Strength of the recommendation
1. When should treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies be offered to patients with migraine?	In patients with episodic migraine who have failed at least two of the available medical treatments or who cannot use other preventive treatments because of comorbidities, side effects or poor compliance, we suggest the use of erenumab, fremanezumab, or galcanezumab In patients with chronic migraine who have failed at least two of the available medical treatments or who cannot use other preventive treatments because of comorbidities, side effects or poor compliance, we suggest the use of erenumab, fremanezumab, or galcanezumab	Experts' opinion
2. How should other preventive treatments be managed when using anti-CGRP monoclonal antibodies in patients with migraine?	In patients with episodic migraine, before starting erenumab, galcanezumab or fremanezumab we suggest to stop oral preventive drugs unless the patient had a previous history of chronic migraine before prevention; in this case, we suggest to add the anti-CGRP monoclonal antibody to the ongoing treatment and to re-assess the need of treatment withdrawal In patients with chronic migraine who are on treatment with any oral drug with inadequate treatment response we suggest to add erenumab, fremanezumab, or galcanezumab and to consider later withdrawal of the oral drug In patients with chronic migraine who are on treatment with onabotulinumtoxinA with inadequate treatment response we suggest to stop onabotulinumtoxinA before initiation of erenumab, fremanezumab, or galcanezumab In patients with chronic migraine who are on treatment with erenumab, fremanezumab, or galcanezumab and who may benefit from additional prevention we suggest to add oral preventive drugs	Experts' opinion
3. When should treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies be stopped in patients with migraine?	In patients with episodic migraine, we suggest to consider to stop treatment with erenumab, fremanezumab, and galcanezumab after 6–12 months of treatments In patients with chronic migraine, we suggest to consider to stop treatment with erenumab, fremanezumab, and galcanezumab after 6–12 months of treatments	Experts' opinion
4. Should medication overuse be treated before offering treatment anti-CGRP monoclonal antibodies to patients with chronic migraine?	In patients with chronic migraine and medication overuse, we suggest to use erenumab, fremanezumab, and galcanezumab before or after withdrawal of acute medications	Experts' opinion
5. In which patients anti-CGRP monoclonal antibodies are not to be used?	In patients with migraine, we suggest to avoid anti-CGRP monoclonal antibodies in pregnant or nursing women, in individuals with alcohol or drug abuse, cardio and cerebrovascular diseases, and with severe mental disorders	Experts' opinion
6. Should binding and/or neutralizing antibodies be monitored?	In patients with migraine on treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies, we suggest not to test binding and/or neutralizing antibodies in daily clinical practice; we suggest to further study the possible implications of binding and/or neutralizing antibodies	Experts' opinion

La Société allemande de neurologie (DGN) en coopération avec la Société allemande de la migraine et des céphalées (DMKG) ont publié en 2019 le document suivant « Ergänzung der Leitlinie 030/057 Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne » où figure le schéma de prise en charge ci-dessous. **L'eptinezumab y est évalué !**

Flussdiagramm: Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern



1.) Sind monoklonale Antikörper (monoclonal antibodies = MOAB) gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor bei der **episodischen Migräne** prophylaktisch wirksam?

Die monoklonalen Antikörper gegen CGRP (**Eptinezumab**, Fremanezumab und Galcanezumab) oder gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab) sind bei der prophylaktischen Therapie der episodischen Migräne einer Behandlung mit Placebo überlegen. Die Reduktion der Migränetage pro Monat bei der episodischen Migräne beträgt zwischen 2,9 und 4,7 Tagen. Die 50 % Responderrate nach 3–6 Monaten liegt dabei zwischen 30 % und 62 %. Die 50 % Responderraten für Placebo liegen zwischen 17 und 38 %. Die Wirksamkeit kann innerhalb von 4–8 Wochen evaluiert werden. Ein direkter Vergleich der monoklonalen Antikörper untereinander ist ebenso wenig möglich wie ein Vergleich mit den bisher zur Verfügung stehenden Migräneprophylaktika.

2.) Sind monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor bei der **chronischen Migräne** prophylaktisch wirksam?

Die monoklonalen Antikörper gegen CGRP (**Eptinezumab**, Fremanezumab und Galcanezumab) oder gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab) sind in der prophylaktischen Therapie der chronischen Migräne einer Behandlung mit Placebo überlegen. Die Reduktion der Migränetage pro Monat liegt für die chronische Migräne zwischen 4,3 und 6,6 Tagen. Die Responderrate nach 3 Monaten liegt zwischen 27 und 57 %. Die 50%-Responderraten für Placebo liegen zwischen 15 und 40 %. Die Wirksamkeit konnte auch für Patienten mit Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (medication overuse headache = MOH) gezeigt werden. Ein direkter Vergleich der monoklonalen Antikörper untereinander ist ebenso wenig möglich wie ein Vergleich mit den bisher zur Verfügung stehenden Migräneprophylaktika.

Efficacité en comparaison à d'autres médicaments

Comme pour les trois autres anticorps anti-CGRP, il n'existe à l'heure actuelle aucune étude de comparaison directe avec d'autres médicaments utilisés en prévention de la migraine. Les études menées avec VYEPTI avaient toutes pour comparateur le placebo ou n'étaient pas contrôlées.

Les résultats observés sur le critère d'évaluation primaire des deux études de phase III contrôlées versus placebo (PROMISE-1 et PROMISE-2) semblent montrer que l'eptinezumab a une efficacité similaire aux autres anticorps anti-CGRP.

Migraine épisodique :

Le titulaire de l'autorisation a présenté les résultats ci-dessous pour comparer entre eux les différents anticorps anti-CGRP. Le critère évalué est **le pourcentage de patients ayant un taux de réponse supérieur ou égal à 50%**. Ce critère a été évalué en tant que **critère secondaire** dans les études PROMISE-1, STRIVE, ARISE, EVOLVE-1, EVOLVE-2 et HALO EM. A relever que l'évaluation de ce critère n'est pas survenue au même moment dans toutes les études, après 6 mois pour STRIVE, ARISE et EVOLVE-1 et EVOLVE-2 ; après 12 semaines pour PROMISE-1 et HALO EM.

Tab. 2.6.1. Vergleichende Darstellung der Number needed to treat (NNT) von anti-CGRP-Antikörpern bei episodischer Migräne auf Basis der $\geq 50\%$ Migräne-Ansprechraten.

Studie/Wirkstoff/Dosierung	NNT (basierend auf $\geq 50\%$ Migräne-Ansprechraten)
PROMISE-1	
Eptinezumab 100mg (3-monatl.)	8.1
Eptinezumab 300mg (3-monatl.)	5.3
STRIVE	
Erenumab 70mg (monatl.)	6.0
Erenumab 140mg (monatl.)	4.3
ARISE	
Erenumab 70mg (monatl.)	9.8
HALO EM	
Fremanezumab 225mg (monatl.)	5.1
Fremanezumab 675mg (3-monatl.)	6.1
EVOLVE-1	
Galcanezumab 120mg (monatl.)	4.2
EVOLVE-2	
Galcanezumab 120mg (monatl.)	4.3

Für die Errechnung der NNT dienten die prozentualen $\geq 50\%$ Migräne-Ansprechraten der Verum- und Placebo-Gruppen in [Abb. 2.6.1](#) nach [Ashina, 2020](#).

Migraine chronique :

Le titulaire de l'autorisation a présenté les résultats ci-dessous pour comparer entre eux les différents anticorps anti-CGRP. Le critère évalué est **le pourcentage de patients ayant un taux de réponse supérieur ou égal à 50%**. Ce critère a été évalué en tant que **critère secondaire** dans les études PROMISE-2, Tepper et al., 2017, HALO CM et REGAIN.

Tab. 2.6.2. Vergleichende Darstellung der Number needed to treat (NNT) von anti-CGRP-Antikörpern bei chronischer Migräne auf Basis der $\geq 50\%$ Migräne-Ansprechraten.

Studie/Wirkstoff/Dosierung	NNT (basierend auf $\geq 50\%$ Migräne-Ansprechraten)
PROMISE-2	
Eptinezumab 100mg (3-monatl.)	5.5
Eptinezumab 300mg (3-monatl.)	4.5
Tepper et al., 2017	
Erenumab 70mg (monatl.)	6.1
Erenumab 140mg (monatl.)	5.6
HALO CM	
Fremanezumab 225mg (monatl.)	4.4
Fremanezumab 675mg (3-monatl.)	5.1
REGAIN	
Galcanezumab 120mg (monatl.)	8.2
Galcanezumab 240mg* (monatl.)	8.3

Für die Errechnung der NNT dienten die prozentualen $\geq 50\%$ Migräne-Ansprechraten der Verum- und Placebo-Gruppen in [Abb. 2.6.2](#) nach [Ashina, 2020 - supplementary appendix](#).

* Die Dosisstärke Galcanezumab 240mg ist in der Schweiz zur Erhaltungstherapie nicht zugelassen.

Synthèse et évaluation de l'efficacité

Les études soumises dans cette demande d'admission ont permis de montrer que :

- **Chez les patients souffrant de migraine épisodique**, l'éptinezumab (100 mg et 300 mg sous forme de perfusion 1 fois toutes les 12 semaines) permet de réduire le nombre de migraine après 12 semaines de manière statistiquement significative par rapport au placebo. Toutefois la pertinence clinique de ce résultat se pose dans la mesure où en comparaison au placebo, en moyenne une diminution de 0.69 jours de migraine par mois avec le dosage à 100 mg et de 1.11 jours de migraine par mois avec le dosage à 300 mg est attendue.
- **Chez les patients souffrant de migraine chronique**, l'éptinezumab (100 mg et 300 mg sous forme de perfusion 1 fois toutes les 12 semaines) permet de réduire le nombre de migraine après 12 semaines de manière statistiquement significative par rapport au placebo. L'ampleur de cette diminution est du même ordre de grandeur que pour les autres anticorps anti-CGRP déjà inscrits dans la LS.
- **En termes d'utilisation sur le long terme**, l'étude PREVAIL a permis d'apporter des résultats rassurant concernant la sécurité et la tolérance de l'éptinezumab utilisé sur une durée de 2 ans. Aucun signal de sécurité n'a été observé au cours de la période de traitement.

Il est à relever que sur la base des données présentées dans ce dossier, il n'est pas possible d'avancer que le dosage à 300 mg d'éptinezumab présente une supériorité en termes d'efficacité par rapport au dosage à 100 mg.

Il manque à ce jour des études de comparaisons directes entre les différents anticorps qui agissent sur le CGRP ou versus d'anciennes molécules utilisées dans la prophylaxie de la migraine.

3 Évaluation de l'adéquation

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

Posologie :

La dose recommandée est de 100 mg et doit être administrée sous forme d'une perfusion i.v. toutes les 12 semaines. Certains patients peuvent bénéficier d'une dose de 300 mg administrée toutes les 12 semaines par perfusion i.v.

Taille d'emballage et dosage :

VYEPTI se présente sous forme d'un flacon de 1 ml qui contient 100 mg d'eptinezumab (100 mg/ml). Il s'agit d'un concentré pour la préparation d'une solution pour perfusion.

Lors de l'utilisation de la posologie à 100 mg 1 fois toutes les 12 semaines, un emballage de VYEPTI est suffisant pour la préparation d'une perfusion.

Lors de l'utilisation de la posologie à 300 mg 1 fois toutes les 12 semaines, 3 emballages de VYEPTI sont nécessaires pour la préparation d'une perfusion.

En raison de son mode d'administration (perfusion i.v.), il est à relever que VYEPTI nécessite une administration par du personnel qualifié ce qui n'est pas le cas des autres anticorps anti-CGRP qui s'administrent directement par le patient (voie sous-cutanée via des dispositifs prêts à l'emploi).

Evaluation d'autorités de réglementation

Swissmedic : La partie clinique du rapport d'évaluation ouvert aux parties (REp) n'est pas disponible

EMA et MHRA : aucune évaluation n'est disponible à l'heure actuelle. Procédure en cours.

FDA : *"The efficacy of eptinezumab was demonstrated in two adequate and well-controlled studies, one study in patients with episodic migraine and one study in patients with chronic migraine. Both studies used a well-validated and clinically interpretable primary endpoint, the number of monthly migraine headache days."* (2020)

Evaluations par des institutions étrangères (état au 28.09.2021)

Aucune évaluation n'est disponible à l'heure actuelle (sites consultés : IQWiG, G-BA, NICE, HAS, TLV)

Avis d'experts

Expertengutachten von Dr. Colette Andrée im Namen von MigraineAction ([Andrèe, 2021](#)) – MigraineAction ist ein neutraler, gemeinnütziger Verein für einen besseren Umgang mit Kopfschmerzen und Migräne in der Schweiz, der von Experten aus verschiedenen Fachgebieten unterstützt wird: *«Eptinezumab stellt eine einfach anwendbare, zweckmässige und wirksame Therapie dar, die die Chancen für die Erreichung eines nachhaltigen Therapieerfolgs bei Migräne merklich erhöht und zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führt. Der Antikörper hat eine lange Halbwertszeit und entsprechend ein langes Dosierungsintervall. Eptinezumab wird alle 3 Monate als intravenöse Infusion verabreicht. Für Eptinezumab ist neben der guten Verträglichkeit und einfachen Dosierung der Vorzug des raschen Wirkeintritts zu nennen. Der innovative immuntherapeutische Wirkansatz zur Migräneprophylaxe hat auch einen hohen sozioökonomische Impact durch die massgebliche Reduktion der monatlichen Attacken und Verbesserung der Lebensqualität.»*

Expertengutachten von Prof. Dr. med. Andreas Kleinschmidt und PD Dr. med. Andreas Gantenbein im Namen der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft (SKG)

([Kleinschmidt und Gantenbein, 2021](#)):

Die Experten führen zu Eptinezumab aus, dass «...es wünschenswert (ist), wenn für eine initiale Therapie alle Substanzen gleichberechtigt zur Verfügung stehen, für die ein wissenschaftlich solider Nachweis der Wirksamkeit erbracht worden ist». Zur Wirksamkeit von Eptinezumab heisst es: «Da eine Migräneattacke quasi per Definition Arbeitsunfähigkeit erzeugt und oft die Akutbehandlung dies nicht oder zu spät kompensiert, sind solche Ansprechraten einer Präventivbehandlung von hoher klinischer und arbeitsmedizinischer Relevanz.» Die folgenden Punkte bezüglich Eptinezumab sind laut der Experten speziell hervorzuheben:

- eine wichtige Ergänzung des Behandlungsspektrums in der Schweiz,
- der frühe Wirkeintritt bereits ab dem ersten Behandlungstag,
- der therapeutische Effekt bei Medikamentenübergebrauchskopfschmerzen sowie
- die grösseren Dosierungsintervalle von 12 Wochen.

L'OFSP tient à préciser que de l'avis de Swissmedic, la preuve d'une entrée en action rapide n'est pas suffisamment fournie à l'heure actuelle.

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 pulsatilité, 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** : maux de têtes survenant ≥ 15 jours/mois (dont au moins 8 jours de migraine) pendant ≥ 3 mois en l'absence de surconsommation de médicaments.

La migraine est souvent accompagnée de comorbidités psychiatriques. 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.

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 nouvelle 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, trois représentants de cette classe de traitement se trouvent sur le marché en Suisse et sont remboursés. Il s'agit d'AIMOVIG, EMGALITY et AJOVY. VYEPTI vient compléter cette liste et se placer comme alternative de traitement, toutefois le mode d'administration est différent des trois autres (perfusion i.v. versus injection sous-cutanée) et nécessite du personnel qualifié.

Évaluation de l'adéquation

VYEPTI est considéré comme une alternative aux autres anticorps anti-CGRP utilisés dans la prophylaxie de la migraine. Il est important de relever que lors de l'utilisation de la posologie à 300 mg 1 fois toutes les 12 semaines, 3 emballages de VYEPTI sont nécessaires pour la préparation d'une perfusion dans la mesure où un seul dosage est proposé par le titulaire de l'autorisation.

4 Évaluation du caractère économique

Le médicament est économique dans les conditions suivantes :

- sur la base de la comparaison thérapeutique (CT) suivante pour VYEPTI solution injectable 100 mg/ml, 1 flacon de 1 ml :

Préparation (substance)	Taille d'emballage / dosage	PF [Fr.]	Posologie	Coûts journaliers [Fr.]
AIMOVIG (erenumab)	Inj. Lös 70mg	436.60	1x/28 jours	15.59
AJOVY (fremanezumab)	Inj. Lös 225 mg	445.08	1x/28 jours	15.90
EMGALITY (galcanezumab)	Inj. Lös 120 mg	449.36	1x/28 jours	16.05
			TQV-Niveau	15.85
			TQV-Preis (FAP)	1'331.04

- sans prime à l'innovation,
- sans prise en compte d'une comparaison avec les prix pratiqués à l'étranger dans la mesure où VYEPTI n'est commercialisé dans aucun des neuf pays de référence au 1^{er} avril 2022,
- aux prix de :

	PF	PP
Solution injectable 100 mg/ml, 1 flacon de 1 ml	Fr. 1'331.04	Fr. 1'521.30

- avec une limitation :

„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 VYEPTI und die Verlaufskontrolle darf ausschliesslich durch einen Facharzt FMH der Neurologie erfolgen.

VYEPTI 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 kontraindiziert sind oder wenn diese Therapien 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 VYEPTI und des unzureichenden Ansprechens der Prophylaktika (z.B. anhand der Krankengeschichte oder Migränetagebuch)*
- *Vor Therapiebeginn: Migränetagebuch mindestens ab 3 Monate vor Therapie mit VYEPTI*
- *Nach Therapiebeginn: Migränetagebuch nach 3, 6 und 12 Monaten der VYEPTI Therapie.*

Kontrolle nach 3 Monaten:

- *Die Behandlung mit VYEPTI 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 VYEPTI reduziert wurde und diese Reduktion anhand eines Migränetagebuches belegt werden kann.*

Kontrolle nach 6 Monaten:

- Die Behandlung mit VYEPTI 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 VYEPTI 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 VYEPTI nach 3 oder 6 Monaten infolge unzureichender Wirksamkeit abgebrochen werden muss, werden sämtliche weiteren Behandlungsversuche mit VYEPTI oder mit einem anderen CGRP-Rezeptor Antagonisten od. CGRP-Inhibitor 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 mittels erneuter Kostengutsprache 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 wieder aufnehmen, wenn er/sie die Kriterien erneut erfüllt. Dies kann solange fortgesetzt werden, wie die Therapie noch notwendig und wirksam ist.

Für Patienten, die gemäss Fachinformation 300 mg pro Infusion benötigen, wird ein festgelegter Anteil der Kosten der zweiten und dritten verabreichten Packung VYEPTI 100 mg auf Basis des Fabrikabgabepreises von der Lundbeck (Schweiz) AG demjenigen Krankenversicherer auf dessen erste Aufforderung hin rückvergütet, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezuges versichert war. Die Lundbeck (Schweiz) AG gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückvergütung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu den Rückvergütungsbeträgen zurückgefordert werden. Der Krankenversicherer fordert die Firma Lundbeck (Schweiz) AG zur Rückvergütung auf. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen. ”,

- aux conditions suivantes :
 - Le titulaire de l'autorisation devra soumettre une nouvelle demande d'admission complète à l'OFSP en temps utile avant l'expiration du délai. Dans le cadre de cette nouvelle demande d'admission, les critères d'efficacité, d'adéquation et d'économicité seront réexaminés. VYEPTI sera radié de la LS au 30.04.2024 sans la soumission de cette nouvelle demande d'admission.
 - 12 mois après l'admission temporaire de VYEPTI dans la LS, l'économicité de VYEPTI devra être vérifiée. A cet effet, le formulaire annexe 4 (formulaire CPE) et les confirmations des pays correspondantes ainsi qu'une CT actualisée doivent être remis à l'OFSP au début du 10ème mois suivant l'admission de VYEPTI dans la LS (au plus tard le 10 mars 2023 si l'admission dans la LS intervient au 1er mai 2022, ou le 10 avril 2023 en cas l'admission au 1er juin 2022), afin qu'une baisse de prix puisse, le cas échéant, intervenir dans les délais impartis, à savoir au 1er mai 2023 (si renonciation au recours) ou au 1er juin 2023 (si admission normale). Si le prix économique calculé au moyen d'une CPE et de la CT est inférieur au PF actuellement considéré comme économique, le PF devra être réduit au niveau du nouveau prix économique calculé. Sans présentation des documents, respectivement sans vérification de l'économicité, VYEPTI sera radié de la LS.
 - Pour les patients qui, selon l'information professionnelle, nécessitent une dose de 300 mg par perfusion :

- Le titulaire de l'autorisation, Lundbeck (Schweiz) AG, restitue, dès la première demande de l'assurance maladie auprès de laquelle la personne était assurée au moment de la remise, un pourcentage défini du prix de fabrique de 2 emballages de VYEPTI sur les 3 nécessaires.
- L'OFSP communique aux assurances-maladies qui en font la demande, en vue du remboursement de créances concrètes ou de la détermination du montant de la rémunération dans des cas particuliers (art. 71a-d OAMal), la hauteur du prix de fabrique restitué pour chaque 2^{ème} et 3^{ème} emballage de VYEPTI acheté. Ces informations doivent également être communiquées par le titulaire de l'autorisation à la demande des assurances-maladies et peuvent également être publiées sur une plate-forme électronique sécurisée (p. ex. smartmip, etc.).
- Le titulaire de l'autorisation s'engage à communiquer annuellement à l'OFSP le nombre et le montant des restitutions 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 doivent être certifiés par l'organe de révision externe de l'assurance-maladie.
- Sur demande, les parties impliquées dans d'autres procédures de tarification ont accès au montant restitués et ce, sans audition préalable de Lundbeck (Schweiz) AG. L'OFSP informe le requérant que les informations sur les médicaments d'autres titulaires d'autorisation doivent être traitées de manière confidentielle. L'OFSP n'assume aucune responsabilité pour les infractions commises par d'autres titulaires d'autorisation.

5 L'admission est effectuée pour une durée limitée jusqu'au 30 avril 2024.