



(20880) EMGALITY, Eli Lilly (Suisse) SA

Nouvelle admission dans la liste des spécialités (LS) au 1er mai 2021

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 pour une durée limitée sur la base des considérations suivantes :

Le galcanezumab est un anticorps monoclonal qui inhibe le CGRP (Calcitonin gene-related peptide). Le CGRP module le signal nociceptif et possède un effet vasodilatateur. Des concentrations sanguines élevées de CGRP ont été associées à des migraines.

Le fremanezumab et l'erenumab sont deux autres molécules de la classe des antagonistes des récepteurs du CGRP/inhibiteurs du CGRP qui ont également été admis dans la LS.

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, des médicaments antiépileptiques et un antidépresseur.

Dans le cadre du réexamen des conditions d'admission 2 ans après l'admission temporaire d'Emgality dans la liste des spécialités, le titulaire de l'autorisation a fourni les résultats de l'étude CONQUER (Étude 1). Ces résultats viennent compléter et confirmer ceux des études ayant mené à l'autorisation (EVOLVE-1, EVOLVE-2 et REGAIN) et qui ont été présentés en détail lors de l'admission initiale.

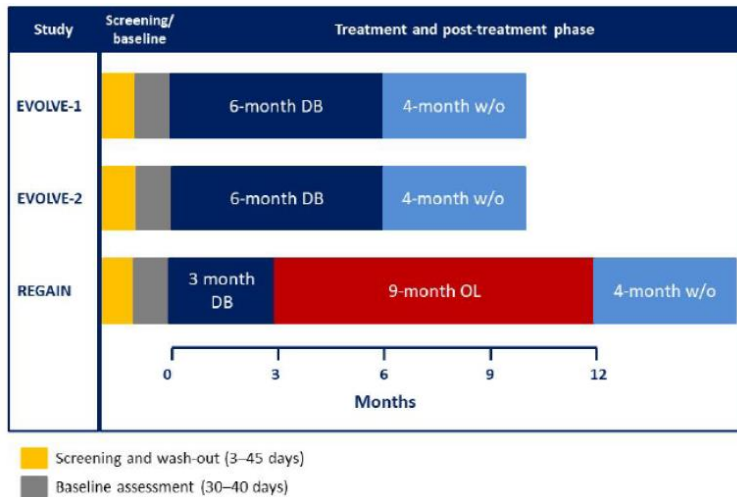


Figure 1 : design des études EVOLVE-1, EVOLVE-2 et REGAIN
 DB = double-blind ; OL = open-label, w/o = wash-out

Étude 1 – Mulleneres Wim M. (2020). Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet Neurol 2020; 19: 814-25.

Design :

Étude de phase 3b, multicentrique, randomisée, contrôlée, en double-aveugle.

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).

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).

Critères d'inclusion :

- 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 jours 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 :
 - Propranolol ou métoprolol
 - Topiramate, valproate ou divalproex
 - Amitriptyline
 - Flunarizine
 - Candésartan
 - Toxine botulinique A ou B
 - Médicaments locaux utilisés autorisés pour le traitement des migraines

Les co-médications suivantes étaient autorisées :

- AINS, triptans, ergotamine et dérivés, dichloralpenazone et associations contenant du paracétamol.
- Opioïdes et barbituriques : pas plus de 4 jours par mois
- Stéroïdes injectable mais uniquement 1 fois durant l'étude lors d'une situation d'urgence.

Critères d'exclusion :

- 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 :

Les patients remplissant les critères d'inclusion ont été randomisés dans l'un des deux groupes pour recevoir :

- 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**.

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.

L'étude comprenait quatre phases :

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 mode ouvert.

Seuls les résultats de la période de 3 mois en double aveugle et contrôlée par placebo sont présentés.

Critère d'évaluation primaire :

Le critère primaire était la comparaison entre galcanezumab 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 galcanezumab dans la **population totale** ont eu une réduction statistiquement significative du **nombre de jours mensuels de migraines** en comparaison au 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)	Galcanzumab 120 mg (n=232)	Placebo (n=132)	Galcanzumab 120 mg (n=137)	Placebo (n=98)	Galcanzumab 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

Critères d'évaluation secondaires :

Les objectifs secondaires principaux ont évalué le galcanzumab vs le placebo en ce qui concerne les critères suivants :

1. les taux de réponse (pourcentage moyen de patients avec une réduction du nombre de jours de migraine mensuels au cours des mois 1 à 3 de $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, et de 100% par rapport à la valeur de référence)
2. l'évolution moyenne dans le score MSQ-RFR (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire - Role Function-Restrictive domain score) après 3 mois, pour la population totale et également dans le sous-groupe des patients avec migraines épisodiques.

Les autres objectifs secondaires étaient d'évaluer le galcanzumab vs le placebo en termes :

3. d'évolution moyenne du score total du questionnaire MIDAS après 3 mois
4. d'évolution moyenne du nombre de jours mensuels d'utilisation de médicaments contre les céphalées aiguës pendant la phase de traitement de 3 mois en double aveugle par rapport par rapport aux valeurs de références.
5. De sécurité et de tolérance.

Les résultats les plus important à relever sont :

1. Le pourcentage moyen de patients présentant une réduction du nombre de jour de migraine mensuels d'au moins 50% , 75% et 100% était plus important dans le groupe galcanzumab que dans le groupe placebo. Dans la populations totale les résultats étaient tous statistiquement significatifs avec un $p < 0.0001$. Idem dans le sous-groupe des patients avec migraine épisodique.
 - a. Dans la **population totale** (migraines chronique et migraine épisodique) le pourcentage de patients qui étaient traités avec le galcanzumab et qui ont présenté une diminution du nombre de jour de migraine mensuels à 3 mois était les suivants:
 - **37.7%** (IC95 2.5) ont eu une réduction **d'au moins 50%** du nombre de jour de migraine mensuels.
 - **14.5%** (2.0) ont eu une réduction **d'au moins 75%** du nombre de jour de migraine mensuels.
 - **4.9%** (1.4) ont eu une réduction **de 100%** du nombre de jour de migraine mensuels.
2. En termes de capacité fonctionnelle et de handicap, il a été constaté une amélioration moyenne statistiquement significative par rapport aux résultats initiaux chez les patients traités avec le galcanzumab par rapport à ceux traités avec le placebo. Ces résultats sont notamment le score MSQ-RFR, le score total MIDAS, le nombre de jours de traitement mensuel de céphalées aiguës et du nombre de jours de céphalées migraineuses mensuelles. Les résultats étaient homogènes dans les différents groupes de patents (population totale, et analyse de sous-groupe).

Données sur le long terme

Dans la décision du 15 avril 2019, une des conditions était que le titulaire de l'autorisation fournisse des données sur la sécurité et l'efficacité à long terme, en particulier les données de l'étude Post Marketing Observations Study, à savoir l'étude de cohorte prospective TRIUMPH ((Preventive Treatment

of Migraine: Outcomes for Patients in Real-World Healthcare Systems) qui a débuté en 2020. Le titulaire de l'autorisation a précisé que les résultats définitifs de cette étude ne sont pas encore disponibles.

Les données d'efficacité et de tolérance d'EMGALITY issues d'études cliniques et disponibles à l'heure actuelle sont limitées à un an.

Sécurité / Tolérance

Le traitement par galcanezumab 120 mg et 240 mg a montré un profil de sécurité favorable dans toutes les études (EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN) chez les patients atteints de migraine épisodique et de migraine chronique. Les taux d'abandon pour cause d'EI ont été faibles dans toutes les études de phase 3.

Le profil de sécurité observé dans l'étude CONQUER est conforme au profil de sécurité observé dans les études pivots de phase 3 (EVOLVE-1, EVOLVE-2 et REGAIN), et vient confirmer le profil de sécurité favorable. Les données de sécurité disponibles à ce jour sont limitées à un an.

Dans ces essais cliniques, les patients avec risque cardiovasculaire ont été exclus. Cependant quelques données incitent à évoquer des effets indésirables cardiaques sévères avec le galcanezumab qui ne peuvent à l'heure actuelle être exclus.

L'omniprésence des récepteurs CGRP en périphérie et au niveau central n'exclut pas des effets indésirables à long terme.

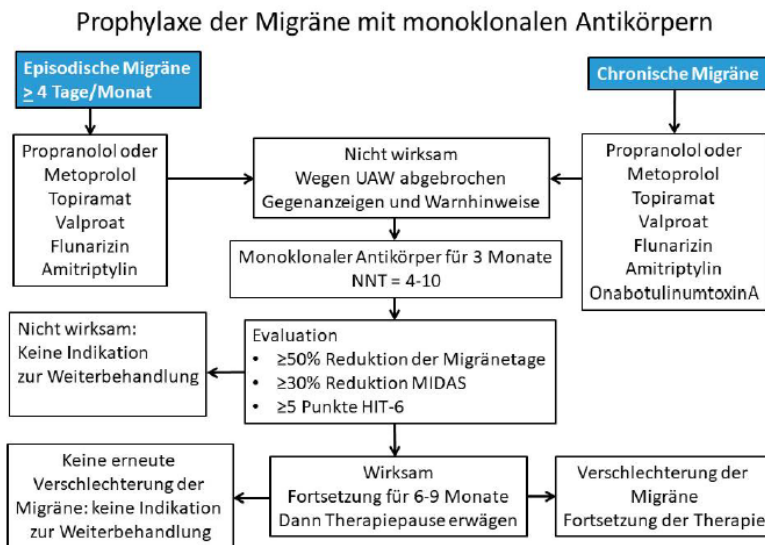
Tableau issu du Summary of risk management plan for Emgality (galcanezumab) de l'EPAR (EMA):

List of Important Risks and Missing Information	
Important identified risks	None
Important potential risks	Serious hypersensitivity Serious cardiovascular outcomes in patients at high risk of cardiovascular and cerebrovascular events Hypertension during pregnancy and pre-eclampsia
Missing information	Use in pregnancy Long-term safety including malignancies

Recommandations médicales

Les recommandations Suisses (www.headache.ch *Céphalées et algies faciales Recommandations thérapeutiques* ; 10^{ème} édition ; 2019) étaient déjà disponibles lors de la demande initiale et n'ont pas été modifiées. Les anticorps anti-CGRP y sont mentionnés comme possibilités de traitement parmi d'autres mais sans mentionner d'ordre de choix de traitement.

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.



Une prise de position de l'**American Headache Society** concernant les nouveaux traitements la migraine a été publiée en janvier 2019 → AHS Consensus Statement, (The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice).

“All (ndlr: erenumab, framazenumab, galcanezumab et eptinezumab) may achieve rapid treatment effects over days to weeks, and are effective in patients who have failed prior preventive treatment, as well as in those on concurrent oral preventive treatments”.

“In addition, tolerability profiles are similar to placebo, with injection site reactions being the most common.”

“Conclusions about long-term safety will require real-world clinical experience from use in large, heterogeneous patient populations.”

“These biologics will almost certainly be a higher cost to health insurance plans and patients than currently available oral generic preventive drugs. Therefore, to achieve cost-effective care while ensuring access to those most appropriate for these treatments, it is important that the indications for initiating treatment with anti-CGRP mAbs are widely understood and followed closely (Table 5)”.

Table 5.—Indications for Initiating Treatment With Monoclonal Antibodies to Calcitonin Gene-Related Peptide or Its Receptor

Use is approved when ALL of the following are met:

A. Prescribed by a licensed medical provider[†]

B. Patient is at least 18 years of age

C. Diagnosis of ICHD-3 migraine with or without aura[‡] (4–7 monthly headache days) and both of the following:

- a. Inability to tolerate (due to side effects) or inadequate response to a 6-week trial of at least 2 of the following:
 1. Topiramate
 2. Divalproex sodium/valproate sodium[§]
 3. Beta-blocker: metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol
 4. Tricyclic antidepressant: amitriptyline, nortriptyline
 5. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor: venlafaxine, duloxetine
 6. Other Level A or B treatments (established efficacy or probably effective) according to AAN-AHS guideline
- b. At least moderate disability (MIDAS>11, HIT-6>50)

D. Diagnosis of ICHD-3 migraine with or without aura[‡] (8–14 monthly headache days) and inability to tolerate (due to side effects) or inadequate response to a 6-week trial of at least 2 of the following:

- a. Topiramate
- b. Divalproex sodium/valproate sodium[§]
- c. Beta-blocker: metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol
- d. Tricyclic antidepressant: amitriptyline, nortriptyline
- e. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor: venlafaxine, duloxetine
- f. Other Level A or B treatments (established efficacy or probably effective) according to AAN-AHS guideline

E. Diagnosis of ICHD-3 chronic migraine[‡] and EITHER a or b:

- a. Inability to tolerate (due to side effects) or inadequate response to a 6-week trial of at least 2 of the following:
 1. Topiramate
 2. Divalproex sodium/valproate sodium[§]
 3. Beta-blocker: metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol
 4. Tricyclic antidepressant: amitriptyline, nortriptyline
 5. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor: venlafaxine, duloxetine
 6. Other Level A or B treatments (established efficacy or probably effective) according to AAN-AHS guideline
- b. Inability to tolerate or inadequate response to a minimum of 2 quarterly injection (6 months) of onabotulinumtoxinA

AAN-AHS, American Academy of Neurology-American Headache Society; HIT, Headache Impact Test; ICHD, International Classification of Headache Disorders; MHDs, monthly headache days; MIDAS, Migraine Disability Assessment.

[†]Doctor of medicine, doctor of osteopathy, advanced practice provider (DDS [Doctor of Dental Surgery] or DMD [Doctor of Medicine in Dentistry or Doctor of Dental Medicine]).

[‡]Patient can only meet criteria for C, D, or E.

[§]Not for use in women of childbearing potential who lack an appropriate method of birth control.^{34,35}

“It is recommended that the benefits of anti-CGRP mAbs be assessed after 3 months of treatment for those administered monthly and 6 months after the start of quarterly treatments. After 3 or 6 months of treatment, clinicians and patients should reassess the benefits of mAbs and continue treatment only if treatment benefits can be documented (Table 6).”

Table 6.—Criteria for Continuation of Monoclonal Antibodies to Calcitonin Gene-Related Peptide or Its Receptor or Neuromodulation Therapy[†]

Reauthorization after initial use[‡] is approved when EITHER of the following criteria are met:

1. Reduction in mean monthly headache days of ≥50% relative to the pretreatment baseline (Diary documentation or healthcare provider attestation)
2. A clinically meaningful improvement in ANY of the following validated migraine-specific patient-reported outcome measures:
 - a. MIDAS
 - i. Reduction of ≥5 points when baseline score is 11–20
 - ii. Reduction of ≥30% when baseline scores >20
 - b. MPFID
 - i. Reduction of ≥5 points
 - c. HIT-6
 - i. Reduction of ≥5 points

HIT, Headache Impact Test; MHD, monthly headache day; MIDAS, Migraine Disability Assessment; MPFID, Migraine Physical Function Impact Diary.

Reauthorization duration: Indefinite; guided by patient response and healthcare provider attestation.

[†]Exceptions to these criteria may be made under circumstances when deemed medically indicated by the prescribing licensed healthcare provider.

[‡]Initial authorization: 3 months for treatments administered monthly; for treatments delivered quarterly (every 3 months), 2 cycles of treatment (6 months).

Comparaison de l'efficacité avec d'autres médicaments

Selon l'information professionnelle sur le médicament, les bêta-bloquants, les antagonistes du calcium, les anticonvulsivants, un antidépresseur et les inhibiteurs de la CGRP sont indiqués pour la prophylaxie de la migraine.

Dans une méta-analyse (Jackson JL et al PLoS One. 2015 Jul 14;10 : A Comparative Effectiveness MetaAnalysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache) les données suivantes sont mentionnées pour l'efficacité de la prophylaxie de la migraine chez les patients souffrant de migraines épisodiques pour les substances dont l'indication figure dans l'Information Suisse sur le médicament :

- métoprolol : -0.94 jours de céphalée/mois (IC 95%: -1.4 à -0.46)
- propranolol : -1.3 jours de céphalée/mois (IC 95%: -2 à -0.62)
- flunarizine : -1.1 jours de céphalée/mois (IC 95%: -1.6 à -0.67)
- topiramate : -1.1 jours de céphalée/mois (IC 95%: -1.9 à -0.73)

Les données des études sur l'erenumab, le galcanezumab, et le fremanezumab sont comparables en raison de la similitude des plans d'étude et sont énumérées dans les tableaux suivants :

Migraine épisodique			
	Erenumab	Galcanezumab	Fremanezumab
Étude	STRIVE (Phase 3, 4-6 mois vs référence)	EVOLVE-1/EVOLVE-2 (Phase 3, 6 mois vs référence)	Dodick et al. (Phase 3, 3 mois vs référence)
Nbr de jour de migraine de référence	8.3 (70 mg) 8.3 (140 mg) 8.2 (placebo)	9.06 – 9.2 (placebo, 120 mg, 240 mg)	9.3 (1/4 annuel) 8.9 (mensuel) 9.1 (placebo)
Critère de mesure	Nbr de jour de migraine	Nbr de jour de migraine	Nbr de jour de migraine
Taux de réduction de 50%	43.3% (70 mg) 50.0% (140mg) 26.6% (placebo)	62.3% (120 mg) 60.9% (240 mg) 38.6% (placebo)	44.4% (1/4 annuel) 47.7% (mensuel) 27.9% (placebo)
Diminution des jours de migraine vs phase de référence	-3.2 (70 mg) -3.7 (140 mg) -1.8 (placebo)	-4.5 (120 mg) -4.4 (240 mg) -2.6 (placebo)	-3.5 (1/4 annuel) -3.7 (mensuel) -2.2 (placebo)

Migraine chronique			
	Erenumab	Galcanezumab	Fremanezumab
Étude	Tepper et al. 2017 (Phase 2, 3 mois vs référence)	REGAIN (Phase 3, 3 mois vs référence)	Silberstein et al. (Phase 3, 3 mois vs référence)
Nbr de jour de migraine de référence	17.9 (70 mg) 17.8 (140 mg) 18.2 (placebo)	19.4 (120 mg) 19.2 (240 mg) 19.6 (placebo)	13.2 (1/4 annuel) 12.8 (mensuel) 13.3 (placebo)
Critère de mesure	Nbr de jour de migraine	Nbr de jour de migraine	Nbr de jour de céphalée
Taux de réduction de 50%	40% (70 mg) 41% (140mg) 23% (placebo)	27.6% (120 mg) 27.5% (240 mg) 15.4% (placebo)	38% (1/4 annuel) 41% (mensuel) 18% (placebo)
Diminution des jours de migraine vs phase de référence	-6.6 (70 mg) -6.6 (140 mg) -4.2 (placebo)	-4.8 (120 mg) -4.6 (240 mg) -2.7 (placebo)	-4.3 (1/4 annuel) -4.6 (mensuel) -2.5 (placebo)

Evaluation de la HAS :

Service Médical Rendu (SMR, Reimbursement label) :

Emgality	Aimovig	Ajovy
SMR : Important Le service médical rendu par EMGALITY (galcanézumab) est important chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave).	SMR : Modéré Le service médical rendu par AIMOVIG 140 mg, solution injectable en stylo prérempli est modéré uniquement chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).	SMR : Modéré Le service médical rendu par AJOVY (frémanézumab) est modéré uniquement chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).

Évaluation de NICE :

Le National Institute of Health and Care Excellence (NICE) recommande que le NHS prenne à sa charge les coûts d'EMGALITY pour les patients suivants :

“Galcanézumab is recommended as an option for preventing migraine in adults, only if:

- they have 4 or more migraine days a month*
- at least 3 preventive drug treatments have failed and*
- the company provides it according to the commercial arrangement commercial arrangement.*

Stop galcanézumab after 12 weeks of treatment if:

- in episodic migraine (less than 15 headache days a month) the frequency does not reduce by at least 50%*
- in chronic migraine (15 headache days a month or more with at least 8 of those having features of mi-graine) the frequency does not reduce by at least 30%.”*

Cette recommandation est intéressante dans la mesure où AIMOVIG a été rejeté par NICE l'année dernière et qu'AJOVY, n'est recommandé par NICE que pour les migraines chroniques chez les patients qui ont des maux de tête pendant plus de 15 jours par mois pendant plus de trois mois.

Les données des anciennes études ne sont pas comparables avec celles des études sur les inhibiteurs du CGRP en raison des différents designs des études. Les données des études pour l'erenumab, le galcanézumab et le frémanézumab suggèrent un effet comparable dans une comparaison indirecte de faible niveau de preuve.

Les « anciennes » substances énumérées dans la méta-analyse comme prophylaxie de la migraine ont des profils d'effets secondaires défavorables, qui conduisent souvent à l'arrêt du traitement. Le profil de sécurité des inhibiteurs du CGRP semble meilleur sur la base des données disponibles à ce jour, mais les études à long terme font défaut. La répartition des récepteurs CGRP dans l'organisme et le cerveau est omniprésente. On ne peut donc pas exclure des effets secondaires à long terme.

La forme d'application sous-cutanée des inhibiteurs du CGRP permet une administration mensuelle ou trimestrielle, alors que les thérapies standards doivent être prises quotidiennement. Cette nouvelle classe de substances offre ainsi une option thérapeutique différente pour la prophylaxie de la migraine, qui peut être envisagée après l'échec des thérapies standard.

Synthèse et évaluation de l'efficacité

Dans les quatre études présentées à ce jour par le titulaire de l'autorisation, un effet significatif par rapport au placebo a été démontré chez les patients souffrant de migraines chroniques et épisodiques. A noter que les données d'efficacité et de tolérance d'EMGALITY issues d'études cliniques et disponibles à l'heure actuelle sont limitées à un an.

Les études menées avec erenumab, galcanezumab et fremanezumab ont été effectuées vs placebo et ne permettent pas d'effectuer des comparaisons directes. Des comparaisons indirectes, donc de moins bon niveau de preuve, permettent de conclure à un effet similaire. Il est toutefois à relever que NICE et la HAS ont évalué le galcanezumab de manière plus favorable que l'erenumab et le fremanezumab dans leurs rapports, en raison principalement d'un nombre de données disponibles plus importantes qui concernent l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Dans le cadre de cette demande d'admission définitive, le titulaire de l'autorisation n'a pas pu fournir les résultats définitifs de l'étude observationnelle post marketing TRIUMPH, qui était une des conditions spécifiées dans la décision du 15 avril 2019. L'OFSP n'est donc pas en mesure de considérer le critère d'efficacité comme rempli de manière définitive.

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 du 15 avril 2019.

Dans la mesure où aucun changement majeur susceptible d'influencer négativement ce critère n'est à relever, l'OFSP considère que le critère d'adéquation est toujours rempli.

4 Évaluation du caractère économique

Le médicament est économique dans les conditions suivantes :

- pour une durée limitée à 3 ans jusqu'au 30 avril 2024 ; la durée de cette limitation se justifie entre autres par le fait que les données à long terme, notamment les résultats de l'étude observationnelle post marketing, THRIUMPH, n'ont pas pu être fournies par le titulaire de l'autorisation et de ce fait l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance sur le long terme n'est à l'heure actuelle pas possible.
- sur la base de la comparaison thérapeutique (CT) suivante pour EMGALITY Injektionslösung, 120 mg, 1 Fertigpen :

Préparation (substance active)	Taille d'emballage / Dosage	PF [Fr.]	Dosage/Posologie	Coûts mensuels [Fr.]
AIMOVIG (erenumab)	Inj. Lös 70mg/ml	436.60	70 mg	436.60
AJOVY (fremanezumab)	Inj. Lös 150 mg/1.5ml	498.92	150 mg	451.76
			Niveau-CT	444.18
			Prix-CT (PF)	444.18

- 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 10 mars 2021, sur la base des prix pratiqués dans 5 des 9 pays de référence (A, DK, FI, S, UK) et des taux de change suivants : Fr. 1.07/Euro, Fr. 1.20/GBP, Fr. 0.1436/DKK et Fr. 0.1021/SEK. Il en résulte le prix suivant :

EMGALITY	CPE (PF)
Injektionslösung, 120 mg/ml, 1 Fertigpen	Fr. 454.54

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

	PF	PP
Injektionslösung, 120 mg/ml, 1 Fertigpen	Fr. 449.36	Fr. 532.25

- avec une limitation :

„Befristete Limitation bis 30.04.2024

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 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 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 120 mg 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 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.*

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. 449.36 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 la condition suivante : Le titulaire de l'autorisation devra soumettre une nouvelle demande complète à l'OFSP en temps utile avant l'expiration du délai. Dans le cadre de cette nouvelle demande, les critères d'efficacité, d'adéquation et d'économicité seront réexaminés. EMGALITY sera radié de la LS sans la soumission de cette nouvelle demande d'admission.*

5 La nouvelle admission est limitée dans le temps jusqu'au 30 avril 2024.