



(21307) VYEPTI, Lundbeck (Schweiz) AG

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

1 Autorisation Swissmedic

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

„ *Prophylaxie de la migraine chez l'adulte lorsqu'un traitement préventif est 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.

D'autres traitements prophylactiques de la migraine arrivent 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. Ils se fixent, entre autres, au récepteur du CGRP. En se fixant à ce récepteur, les médicaments empêchent le CGRP de se lier à celui-ci.

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 antiépiléptiques 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 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>Le critère d'efficacité primaire a été évalué 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) 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 administrations 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>

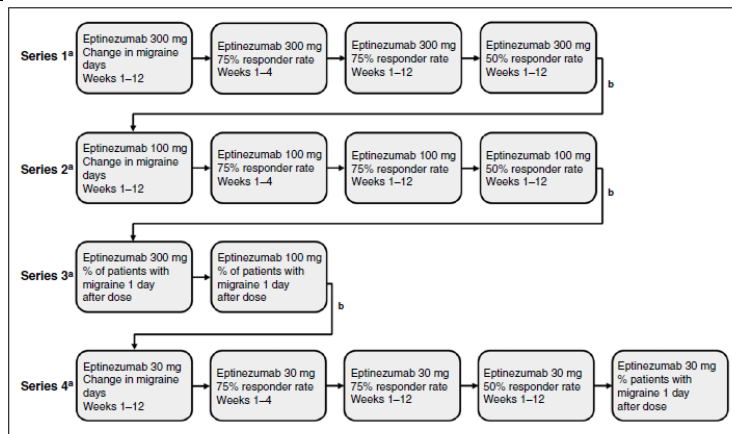


Figure 1. Decision rule for dose levels (primary and key secondary endpoints).
^aStatistical significance must have been met to proceed to the next test within each series.
^bTo proceed to the next series, all tests in the previous series must have shown a statistically significant difference from placebo.

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	-

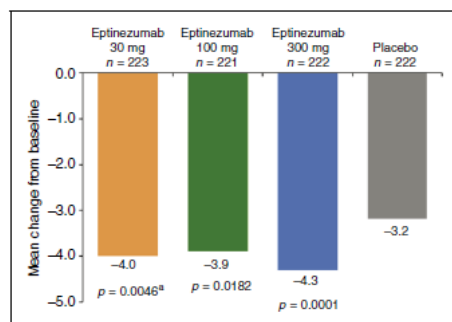


Figure 3. Primary endpoint: Change from baseline to week 12 in mean monthly migraine days (full analysis population).
^aNot statistically significant per the testing hierarchy, unadjusted p-value presented.

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.

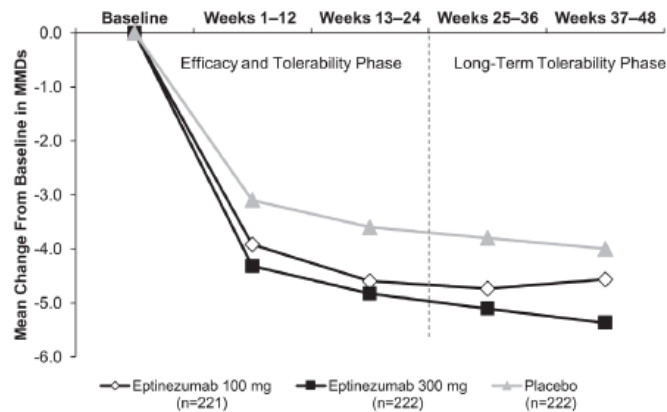


Abb. 2.1.1: Mittlere Veränderungen der monatlichen Migränetage im Zeitverlauf in PROMISE-1 ab Baseline bis Woche 48 (nach [Smith et al., 2020](#)).

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%]

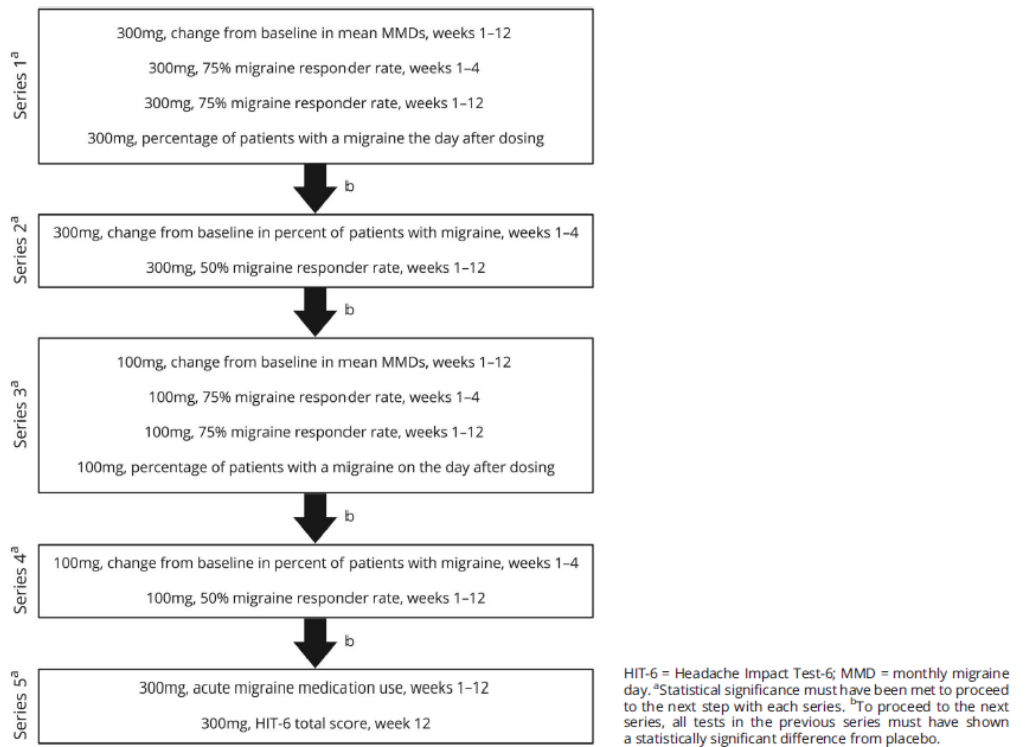
Il est important de noter que la formation d'anticorps contre l'eptinezumab, avec ou sans potentiel neutralisant, n'a pas affecté l'efficacité du médicament, si eu d'impact sur la sécurité d'emploi. Les données disponibles sont toutefois trop limitées pour tirer des conclusions définitives

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	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, menée en groupes-parallèles.
--------	---

	<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 effectué 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"> - Eptinezumab 100 mg (n=356) : perfusion iv. à t₀ et à t₁₂ - Eptinezumab 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>

Figure 1 Decision rule for dose levels (primary and key secondary endpoints)



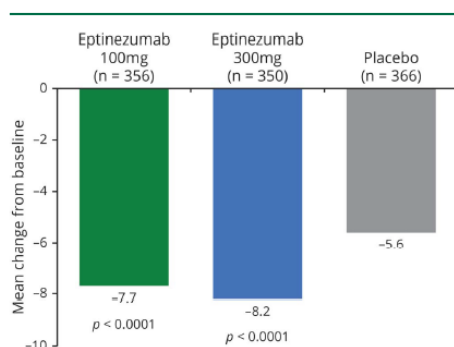
Critère d'évaluation primaire

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	

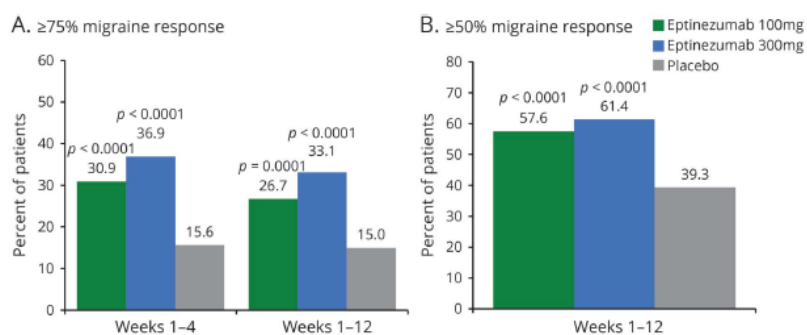
Odds ratio vs placebo	2.4	3.2	
75% Migraine responder rate, weeks 1-12			
Patients, n (%)	95 (26.7)	116 (33.1)	55 (15.0)
Difference from placebo (95% CI)	11.7 (5.8 to 17.5)	18.1 (12.0 to 24.3)	
p Value vs placebo	0.0001	<0.0001	
Odds ratio vs placebo	2.0	2.8	
50% Migraine responder rate, weeks 1-12			
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)	

Table 2 Efficacy outcomes (efficacy population) (continued)

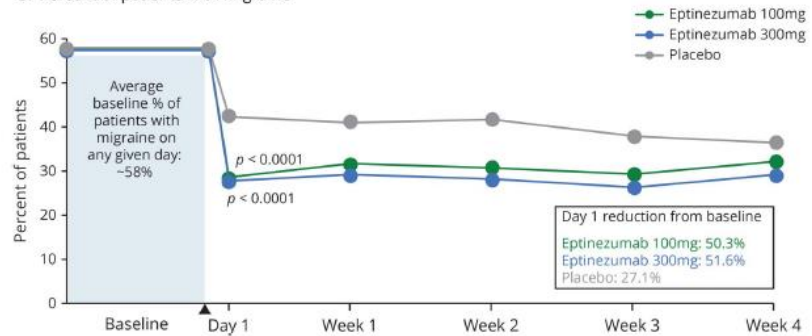
	Eptinezumab 100 mg (n = 356)	Eptinezumab 300 mg (n = 350)	Placebo (n = 366)
p Value vs placebo	<0.0001	<0.0001	
Odds ratio vs placebo	2.1	2.4	
Mean acute medication days, weeks 1-12			
Actual			
Mean	3.3	3.2	4.3
Change from baseline			
Mean	-3.3	-3.5	-1.9
Difference from placebo (95% CI)	-1.2 (-1.7 to -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)



C. Percent of patients with migraine



(A) $\geq 75\%$ migraine responder rates, (B) $\geq 50\%$ 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 $\geq 2\%$ 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, si 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) <p>* ouverte aux patients qui avaient terminé la phase de traitement primaire (qui ont reçu les 4 perfusions)</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 (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>

Table 2 Summary of safety and tolerability over 2 years	
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

TEAE Treatment-emergent adverse event

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).

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.

Étude 4: DELIVER – Ashina, M. et al. (2022). Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet Neurol 2022; 21: 597-607

Design	<p>Étude de phase 3b, randomisée, contrôlée, multicentrique, menée en double-aveugle dont le but était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'eptinezumab en prévention de la migraine chez des patients souffrant de migraine épisodique ou chronique et chez qui entre 2 et 4 autres traitements prophylactiques se sont avérés sans succès au cours des 10 dernières années.</p> <p>L'étude s'est déroulée sur une période totale de 76 semaines (1.5 ans) et comprenait les phases suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Période de screening : 28-30 jours - Phase de traitement en double-aveugle : 24 semaines - Phase de prolongation en ouvert (dosage en aveugle) : 48 semaines (encore en cours au moment de la publication) <p>Le critère primaire a été évalué à 12 semaines</p>
Intervention	<p>Eptinezumab 100 mg vs eptinezumab 300 mg vs placebo (1 :1 :1), n=891</p> <p>Au total 891 ont été randomisés pour recevoir au moins 1 injection d'eptinezumab (100 mg, n= 299 ; 300 mg, n=294) ou avec un placebo (n=298).</p> <p>865 patients ont terminé la phase de traitement en double-aveugle.</p>

	<p>Supplemental Figure 1. DELIVER study design</p> <p>The diagram illustrates the DELIVER study design timeline. It starts with a screening period (28-30 days) from Visit 1 to Visit 2. From Visit 2 to Visit 11, there is a placebo-controlled period (24 weeks). From Visit 11 to Visit 20, there is an extension period (48 weeks). The study involves 840 patients (CM or EM) randomized 1:1:1 into three groups: Eptinezumab 100 mg Q12W*, Eptinezumab 300 mg Q12W*, and Placebo*. The placebo group receives Eptinezumab 100 or 300 mg Q12W* during the extension period. Key visits include SCR visit (Week 1), Baseline visit (Week 0), Primary outcome (Week 12), Secondary outcomes (Week 24), Last dose (Week 60), and Completion visit (Week 72). A dose-blinded period is indicated from Visit 2 to Visit 20.</p> <p>*Intravenous infusion over 30 minutes (+ 15 minutes).</p>																				
<p>Critères d'inclusion</p>	<p>Entre autres :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultes âgés de 18-75 ans - Diagnostic de migraine posé avant l'âge de 50 ans - Antécédent de migraine chronique ou épisodique (remplissant les critères ICHD-3) depuis ≥ 12 mois - Les patients avec un diagnostic supplémentaire de MOH (surconsommation de médicaments) - Preuve d'un échec à 2 jusqu'à 4 autres traitements prophylactiques de la migraine (p.ex. propranolol ou métoprolol, topiramate, amitriptyline, flunarizine, candesartan, valproate ou toxine botulinique A ou B). Un échec de traitement était défini par l'absence de réponse clinique pertinente, la survenue d'EI ou une contre-indication. 																				
<p>Critères d'exclusion</p>	<p>Principalement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Échec antérieur du traitement avec des substances ciblant le CGRP ou le récepteur du CGRP - Comorbidités significatives (en particulier maladies cardiovasculaires, maladies neurologiques, maladies cérébrovasculaires). - Utilisation d'une thérapie préventive de la migraine standard au cours de la semaine précédant la visite de screening. 																				
<p>Critère d'évaluation primaire</p>	<p>Le critère d'évaluation primaire était la différence dans le nombre de jours de migraine <u>mensuel</u> (MMDs) au cours des semaines 1 à 12 par rapport aux valeurs de référence (mesurée durant la phase de screening).</p> <p>Phase de prolongation en ouvert (mais avec un dosage en aveugle) n'était pas encore terminée au moment de la publication.</p> <table border="1" data-bbox="451 1686 1461 1951"> <thead> <tr> <th></th> <th>Eptinezumab 100 mg (n=299)</th> <th>Eptinezumab 300 mg (n=293)</th> <th>Placebo (n=298)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valeur de référence</td> <td>13.8</td> <td>13.7</td> <td>13.9</td> </tr> <tr> <td>Différence vs référence</td> <td>-4.8</td> <td>-5.3</td> <td>-2.1</td> </tr> <tr> <td>Différence vs placebo</td> <td>-2.7 (-3.4 ; -2.0)</td> <td>-3.2 (-3.9 ; -2.5)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Valeur de p</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		Eptinezumab 100 mg (n=299)	Eptinezumab 300 mg (n=293)	Placebo (n=298)	Valeur de référence	13.8	13.7	13.9	Différence vs référence	-4.8	-5.3	-2.1	Différence vs placebo	-2.7 (-3.4 ; -2.0)	-3.2 (-3.9 ; -2.5)	-	Valeur de p	<0.0001	<0.0001	-
	Eptinezumab 100 mg (n=299)	Eptinezumab 300 mg (n=293)	Placebo (n=298)																		
Valeur de référence	13.8	13.7	13.9																		
Différence vs référence	-4.8	-5.3	-2.1																		
Différence vs placebo	-2.7 (-3.4 ; -2.0)	-3.2 (-3.9 ; -2.5)	-																		
Valeur de p	<0.0001	<0.0001	-																		

Critères d'évaluation secondaires	Eptinezumab 100 mg	Eptinezumab 300 mg	Placebo
	Primary endpoint		
Mean monthly migraine days in weeks 1-12
Number of patients	299	293	298
Change in mean from baseline (SE)	-4.8 (0.4)	-5.3 (0.4)	-2.1 (0.4)
Difference from placebo (95% CI)	-2.7 (-3.4 to -2.0)	-3.2 (-3.9 to -2.5)	..
p value vs placebo	<0.0001	<0.0001	..
Key secondary endpoints			
Mean monthly migraine days in weeks 13-24
Number of patients	287	286	295
Change in mean from baseline (SE)	-5.4 (0.4)	-6.1 (0.4)	-2.4 (0.4)
Difference from placebo (95% CI)	-3.0 (-3.8 to -2.2)	-3.7 (-4.5 to -3.0)	..
p value vs placebo	<0.0001	<0.0001	..
≥50% migraine responder rate in weeks 1-12, n/N (%)	126/299 (42%)	145/293 (49%)	39/298 (13%)
Difference between responder rates	29.1%	36.4%	..
p value vs placebo	<0.0001	<0.0001	..
Odds ratio vs placebo (95% CI)	4.9 (3.3 to 7.5)	6.6 (4.4 to 10.0)	..
≥75% migraine responder rate in weeks 1-12, n/N (%)	47/299 (16%)	55/293 (19%)	6/298 (2%)
Difference between responder rates	14%	17%	..
p value vs placebo	<0.0001	<0.0001	..
Odds ratio vs placebo (95% CI)	9.2 (4.2 to 24.4)	11.4 (5.2 to 30.2)	..
HIT-6 total score at week 12	58.4 (8.2)	56.6 (9.0)	61.9 (6.6)
Number of patients	277	283	288
Change in mean from baseline (SE)	-6.9 (0.6)	-8.5 (0.6)	-3.1 (0.6)
Difference from placebo (95% CI)	-3.8 (-5.0 to -2.5)	-5.4 (-6.7 to -4.2)	..
p value vs placebo	<0.0001	<0.0001	..
HIT-6=6-item Headache Impact Test.			
Table 2: Primary and key secondary efficacy outcomes (full analysis set)			
<p>“The hierarchical testing strategy for the primary and key secondary endpoints (appendix 1 p 5) comprised a sequence of tests, either testing one endpoint at a time or using Bonferroni-Holm to test a group of endpoints. Only if one step showed a statistically significant effect was the formal testing continued with the next step, thus controlling for type 1 error. We used a significance level of 0.05.”</p>			
<p>L'eptinezumab a montré un effet préventif significatif sur la migraine et une amélioration fonctionnelle avec une sécurité et une tolérance favorable chez les adultes souffrant de migraines et ayant reçu deux à quatre traitements prophylactiques préalables sans succès, par rapport au placebo, ce qui suggère que l'eptinezumab peut être une option de traitement efficace dans ce groupe de patients.</p>			

Sécurité / Tolérance

Dans le cadre des études cliniques, plus de 2'000 patients ont été traités avec l'eptinezumab (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 eptinezumab 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 le frémanezumab tout comme pour les deux autres 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 tout comme pour les autres anti-CGRP

Recommandations médicales

Recommandations Suisses :

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

Prophylaxie médicamenteuse à long terme: conseils utiles

- 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:
 - 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:
 - 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

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!

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.

*Arrêt de la production

Antidépresseurs

Amitriptyline*	10-75mg/j
Duloxétine	30-60mg/j
Trimipramine	10-25mg/j
Venlafaxine	75-150mg/j

Anticonvulsivants

Lamotrigine (avec aura)	25-200mg/j
Topiramate*	75-100mg/j
Valproate	500-1500mg/j
Attention: le topiramate et le valproate sont tératogènes – à n'utiliser que sous contraception sûre	

Médicaments antihypertenseurs

Bisoprolol	5-10mg/j
Métoprolol*	50-200mg/j
Propranolol*	40-240mg/j
Candésartan	8-16mg/j
Lisinopril	20mg/j

Antagonistes du calcium

Flunarizine**	(5 à) 10mg/j, pas > de 6 mois
---------------	-------------------------------

Substances naturelles

Coenzyme Q10	3x100mg/j
Magnésium	2x300mg/j
Mélatonine	3mg/j
Pétasite	2x75mg/j
Riboflavine (vitamine B2)	2x200mg/j

Anticorps anti-CGRP

(prescription possible uniquement par le/la neurologue)

Eptinézumab*	100mg/3 mois ou 300mg/3 mois
Érénumab*	70 ou 140mg/mois
Frémanézumab*	225mg/mois ou 675mg/3 mois
Galcanézumab*	120mg/mois (dose initiale de 240mg)

Traitement de la migraine chronique

Toxine botulique de type A*	155 U
Anticorps inhibiteurs du récepteur CGRP*	Voir ci-dessus
Topiramate*	100-200mg/j

*autorisé en Suisse pour le traitement de la migraine **Arrêt de la production

Antagonistes du CGRP

Rimégépant	75mg (tous les 2 jours)
Atogépant	10-60mg/j

European Headache Federation guideline Uptade 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:

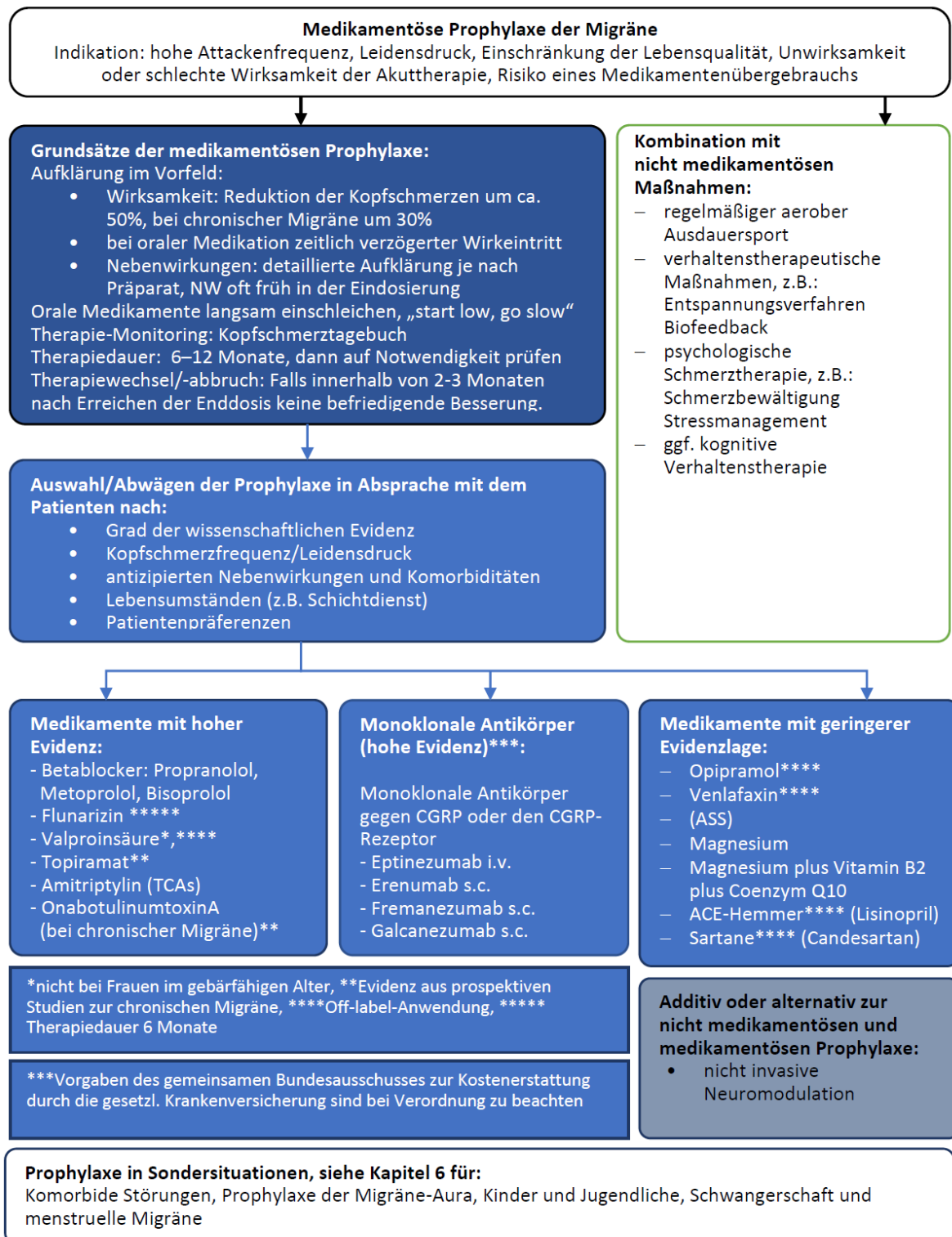
-For patients with chronic migraine who desire pharmacologic treatment, we suggest a trial with one of the first-line prophylactic migraine medications (Grade 2C). First-line prophylactic agents are propranolol, amitriptyline, and topiramate; valproic acid and its derivatives are also first line for 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 prophylaxie 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. 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 pour ce qui est des patients souffrant de migraine chronique. Par contre l'eptinezumab semble avoir un effet moins important que les autres anticorps anti-CGRP chez les patients souffrant de migraine épisodique.

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 dienen 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 dienen 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'eptinezumab (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'eptinezumab (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.
- **Utilisation sur le long terme** : l'étude PREVAIL a permis d'apporter des résultats rassurant concernant la sécurité et la tolérance de l'eptinezumab utilisé sur une **durée de 2 ans**. Aucun signal de sécurité n'a été observé au cours de la période de traitement.

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 / Dosage / Taille des emballages

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.

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.

Il est à relever qu'un emballage de VYEPTI dosé à 300 mg est autorisé et commercialisé dans d'autres pays tels que l'Allemagne ou la Finlande. Le titulaire de l'autorisation a informé l'OFSP qu'il lui était actuellement impossible de proposer une forme commerciale à 300 mg d'eptinezumab en Suisse car Swissmedic n'a autorisé que la forme commerciale de VYEPTI dosée à 100 mg.

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).

Évaluation d'autorités étrangères de réglementation

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

EMA :

3.7. Benefit-risk assessment and discussion

3.7.1. Importance of favourable and unfavourable effects

Superiority of eptinezumab compared to placebo in reducing the frequency of migraine days, as well in decreasing the burden of migraine episodes and symptoms in patients with episodic and chronic migraine is considered demonstrated. The onset of treatment effect was prompt, with a trend for a treatment effect starting as early as day one. Persistence of efficacy was also demonstrated.

The difference from placebo in mean reduction of migraine days was rather modest, especially in patients with EM. However, with regard to the secondary EP 75% responder rate W1-4, responder rates in CM patients were nearly doubled compared to placebo for the 100 mg dose, and more than doubled for the 300 mg dose (~30%/37% vs. ~15%). Similar results were found for the EP 75% responder rate W-12 in this population. The effect was slightly less pronounced in EM patients, but there was also clear superiority over placebo for the 75% responder rate W1-4 endpoint (~31%/30% vs. ~20%), as well as for the 75% responder rate W1-12 EP (22%/30% vs. 16%). These results were supported by all secondary endpoints.

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)

Évaluation d’instituts étrangers

IQWiG : (23.11.2022):

Tabelle 3: Eptinezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	unbehandelte sowie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^b unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der folgend genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen ^c : Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A	Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab	Zusatznutzen nicht belegt

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
- b. Clostridium botulinum Toxin Typ A kommt auch bei chronischer Migräne nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten in Fragestellung 1 infrage.
- c. Die Behandlung mit Biologika kann in Fragestellung 2 im Rahmen einer klinischen Studie dann infrage kommen, wenn die Patientinnen und Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen aus Fragestellung 1) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. In den Fällen, in denen die Wirkstoffe aus Fragestellung 1 für Patientinnen und Patienten nicht geeignet sind, ist dies zu dokumentieren und zu begründen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

NICE : (1.3.2023)

1 Recommendations

- 1.1 Eptinezumab 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](#).
- 1.2 Stop eptinezumab after 12 weeks of treatment if:
- in episodic migraine (fewer 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 migraine), the frequency does not reduce by at least 30%.
- 1.3 If people with the condition and their clinicians consider eptinezumab to be 1 of a range of suitable treatments (including erenumab, fremanezumab and galcanezumab), discuss the advantages and disadvantages of the available treatments. After that discussion, if more than 1 treatment is suitable, choose the least expensive. Take account of administration costs, dosage, price per dose and commercial arrangements.

HAS : (octobre 2022)

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Indication AMM : VYEPTI est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez les adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois.
SMR	IMPORTANT uniquement en traitement préventif de la migraine 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).
ASMR	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none">– de la démonstration de la supériorité de l'eptinezumab 100 mg et 300 mg uniquement par rapport au placebo dans la migraine épisodique et la migraine chronique, et en particulier au cours d'une étude chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques, avec une quantité d'effet modérée sur la variation du nombre de jours de migraine par mois entre l'inclusion et à 12 semaines (critère de jugement principal) : -2,7 jours à -3,2 jours, selon le dosage, chez des patients ayant 14 jours de migraine par mois à l'inclusion,– de la démonstration de la supériorité par rapport au placebo en termes de qualité de vie (critère de jugement secondaire ajusté) chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques avec une quantité d'effet modérée : variation de -3,8 à -5,4 points sur le score d'impact de la migraine HIT-6 de 78 points chez des patients ayant un score de 66 (impact majeur) à l'inclusion,– des données de tolérance disponibles à court terme (suivi maximal de 96 semaines) avec des réactions anaphylactiques ayant été rapportées et des incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment en termes de risques cardiovasculaires dans un contexte où les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère étaient exclus des études,– de l'absence de donnée robuste par rapport à un comparateur actif dans un contexte où la majorité des patients de l'étude en échec à 2 à 4 traitements étaient en échec à uniquement 2 traitements (62%),– et malgré le besoin médical dans cette population atteinte de migraine sévère dont la qualité de vie est particulièrement altérée, la Commission considère que VYEPTI (eptinezumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement préventif de la migraine 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).

CADTH : (janvier 2023)

What Is the CADTH Reimbursement Recommendation for Vyepti?

CADTH recommends that Vyepti be reimbursed by public drug plans for the prevention of episodic migraine (EM) or chronic migraine (CM) in adults who have had at least 4 migraine days per month if certain conditions are met.

Which Patients Are Eligible for Coverage?

Vyepti should only be covered to treat patients who have tried at least 2 other types of oral treatments for the prevention of migraine. When it is first prescribed, the drug plans must receive documented confirmation of the patient's monthly number of headache and migraine days to demonstrate treatment is working.

What Are the Conditions for Reimbursement?

Vyepti should only be reimbursed for patients being cared for by a physician with experience managing those with migraine headaches. To continue treatment with Vyepti, the physician must provide proof that treatment with Vyepti reduced the average number of migraine days per month by at least 50% since starting Vyepti, and that the reduction in the frequency of migraines is maintained. Vyepti will only be reimbursed for 6 months at a time and if the total treatment cost of Vyepti does not exceed the total cost of the lowest-cost reimbursed anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) comparator.

Why Did CADTH Make This Recommendation?

- Evidence from 3 clinical trials demonstrated that Vyepti reduced the frequency of migraines based on the number of migraine days per month and the proportion of patients with a 50% or 75% reduction in migraine days per month. The trials also included evidence that Vyepti reduced symptoms of migraine and is well-tolerated.
- Based on CADTH's assessment of the health economic evidence, Vyepti does not represent good value to the health care system at the public list price and there is not enough evidence to justify a greater cost for Vyepti compared with relevant anti-CGRP comparators.
- Based on public list prices, Vyepti is estimated to cost the public drug plans approximately \$12 million over the next 3 years.

Expertise

Résumé des avis d'experts soumis :

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

„Die Wirksamkeit aus den Zulassungsstudien wird auch im klinischen Alltag (Real World Evidence, RWE) nicht nur erreicht, sondern übertroffen.

[...]

Die bisherigen klinischen Erfahrungen von etwas mehr als einem Jahr mit der neuen Therapie zeigen zu-dem, dass die Verabreichung von Eptinezumab ein sehr einfacher Prozess ist, der wenig Aufwand und Zeit benötigt. Es handelt sich um eine Kurzinfusion von 30 Minuten, die keine Voruntersuchungen wie z.B. Labortests und kein spezifisches Monitoring währenddessen oder im Anschluss erfordert.

[...]

Die Infusion mit Eptinezumab stellt somit eine hochgradig wirksame und gut verträgliche Option für Prophylaxe bei Migränepatienten dar. Unsere Erwartungen, nicht nur aus marktwirtschaftlichen, sondern vor allem aus klinischen Gründen, an eine Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten von schwer betroffenen Migränepatienten wurden vollumfänglich erfüllt.“

Expertinnengutachten von pract. med. Bettina Anders, Leiterin Kopfschmerzambulanz BMG (Neu-rozentrum/Neurologische Klinik Hirslanden):

„Insgesamt sind die CGRP-Antikörper und insbesondere auch Eptinezumab als intravenöse Option eine enorme Verbesserung in der Behandlung der Migräne. [...]

Bei den nun ca. 20 PatientInnen hatten wir drei „Dropouts“- d.h. aus unterschiedlichen Gründen wurde die Behandlung nicht fortgeführt. Bei den restlichen 17 kam es bzw. kommt es zu äusserst erstaunlichen Verläufen: Alle PatientInnen hatten die geforderte >50% Verbesserung der Migräneaktivität. Durchgehend waren die Attacken weniger intensiv und teils nur sehr kurz anhaltend. Der Einsatz von Akutmedikation (Triptane) wurde nahezu durchgehend massiv reduziert. Viele PatientInnen berichteten, dass bereits kurze Ruhe eine Attacke verhindern oder beenden habe können. Die Lebensqualität sei deutlich gestiegen. Erstaunlicherweise wurden neben der Verbesserung der Konzentration und der Fatigue auch die zuvor als muskuläre Verspannungen interpretierten Nackenschmerzen, der Druck, die Spannung der Muskulatur im Kopfbereich besser.“

Expertengutachten von Prof. Dr. med. F. Riederer, Oberarzt Neurologische Klinik (Inselspital, Universitätsspital Bern)

„Zusammenfassend stimmen die ersten klinischen Erfahrungen mit den Studiendaten sehr gut überein. Es fand sich eine deutliche Verbesserung der Kopfschmerztage sowie auch der Lebensqualität, welche sich in funktionellen Scores widerspiegelte. Hervorzuheben ist eine gute Wirksamkeit bei chronischer Migräne mit Medikamentenübergebrauch, sowie bei therapieresistenten Patienten mit zahlreichen Vor-therapien. Auch der rasche Wirkeintritt, welcher für schwer betroffene Patienten sehr wichtig ist, wurde in der klinischen Praxis beobachtet. An unserem Zentrum wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet. Unsere Erfahrungen deuten darauf hin, dass Vyepti auch bei Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten sehr gut wirksam ist. Insgesamt stellt Vyepti eine Bereicherung der bisherigen Behandlungsmöglichkeiten dar, insbesondere für schwer betroffene Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne.“

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 : 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.

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 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 quatre 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 actuellement en train d'arriver 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

VYEPTI représente une alternative de 3^{ème} ligne en tant que traitement prophylactique de la migraine chronique et épisodique au même titre que d'autres anticorps anti-CGRP, à savoir EMGALITY, AJOVY et AIMOVIG.

L'OFSP considère que le critère d'adéquation est rempli sous condition que le titulaire de l'autorisation puisse mettre à disposition sur le marché suisse un emballage de VYEPTI dosé à 300 mg d'ici la fin de la période d'admission temporaire, soit d'ici au 31 mai 2027.

4 Évaluation du caractère économique

Le médicament est économique dans les conditions suivantes :

- sur la base de la comparaison thérapeutique (CT) suivante pour VYEPTI, conc perf 100 mg/ml flac 1 ml :

Préparation (substance)	Taille d'emballage / dosage	PF	Posologie	Coûts journaliers [Fr.]
AIMOVIG (erenumab)	Inj. Lös 70mg	Fr. 436.60	1x/28 jours	Fr. 15.592
AJOVY (fremanezumab)	Inj. Lös 225 mg	Fr. 445.08	1x/28 jours	Fr. 15.896
EMGALITY (galcanezumab)	Inj. Lös 120 mg	Fr. 449.36	1x/28 jours	Fr. 16.049
			Niveau CT	Fr. 15.846
			Prix-CT (PF)	Fr. 1'331.04

- 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 15 mai 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)
Galenische Form, Dosisstärke, Packungsgrösse	Fr. 951.38

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

	CPE (PF)	CT (PF)	Moyenne CPE/CT (PF)
conc perf 100 mg/ml flac 1 ml	Fr. 951.38	Fr. 1331.04	Fr. 1141.21

- avec le PF suivant :

conc perf 100 mg/ml flac 1 ml	Fr. 1141.21
-------------------------------	-------------

- 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 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 (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 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 (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 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 (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.

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 zurück-

gefordert 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 :
 - 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.
 - Au plus tard à la date d'expiration du délai d'admission (31 mai 2027), un emballage de VYEPTI conc perf 300 mg/ml flac 1 ml devra avoir été autorisé par Swissmedic et son admission dans la LS devra avoir été demandée auprès de l'OFSP. Si cette condition n'est pas remplie dans le délai précisé, VYEPTI sera radié de la LS.
 - 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. VYEPTI 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.