



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Aimovig® (erenumab)
Migraine sévère
Novartis

Date de validation par la CEESP : 12 février 2019

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

1. Avis de la CEESP	5
1.1 Sur le contexte	5
1.2 Sur l'analyse de l'efficacité	7
1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique	7
1.2.2 En ce qui concerne l'efficacité	8
1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire	9
1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique	9
1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire	9
1.4 Conclusion de la commission	10
1.5 Données complémentaires attendues	10
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	11
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	14
3.1 Objet de la demande	14
3.2 Produit et indication concernés par la demande	15
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'efficacité	17
5. Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique – Analyse d'impact budgétaire	24
6. Annexe 4 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'analyse d'impact budgétaire	30
7. Annexe 5 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficacité	31
7.1 Objectif de l'étude d'efficacité	31
7.2 Choix structurants	32
7.3 La modélisation	35
7.3.1 La population simulée	35
7.3.2 La structure du modèle	35
7.3.3 Estimation des probabilités de transition et de survenue d'événements	36
7.3.4 Principales hypothèses simplificatrices et d'extrapolation	39
7.4 Mesure et valorisation des états de santé	42
7.4.1 Sources de données : enquête de qualité de vie réalisée par le laboratoire Novartis	42
7.4.2 Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité dans le modèle	42
7.4.3 Autres données disponibles	44
7.4.4 Désutilités appliquées dans le modèle en cas de survenue d'EI	44
7.5 Mesure et valorisation des coûts	50
7.5.1 Coûts pris en compte	50
7.5.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts	50
7.6 Validation	53
7.7 Méthode d'exploration de l'incertitude présentés par l'industriel	60
7.7.1 Incertitude associée aux choix de modélisation	60
7.7.2 Analyses de sensibilité paramétriques	61
7.7.3 Analyses complémentaires	64
Documents support de la demande	65
8. Annexe 6 – Echange avec l'industriel	66
Bibliographie	79

Tableaux

Tableau 1. Choix structurants tels que présentées par l'industriel.....	32
Tableau 2. Comparaison des données patients de l'étude Lantéri-Minet et al. 2005 par rapport aux patients des essais STRIVE (étude 296), ARISE, Etude 295 et LIBERTY, et de l'enquête d'utilité	35
Tableau 3. Taux de réponders à 3 mois utilisés dans l'analyse de référence	37
Tableau 4. Taux d'arrêt de traitement prophylactique (source étude 20120178)	37
Tableau 5. Distribution des patients en termes de JMM en fonction du traitement reçu et du statut de répondeur	38
Tableau 6. Taux de réponse à 3 mois chez les MEHF (reconstitués par la HAS)	41
Tableau 7. Statistiques descriptives des scores d'utilité estimés sur les 163 patients inclus dans l'enquête de qualité de vie [Source : Novartis France].....	42
Tableau 8. Valeurs moyennes d'utilité par état de santé et par intervention	43
Tableau 9. Désutilité attribuable aux évènements indésirables	45
Tableau 10. Comparaison de l'utilité moyenne estimée en nombre de JMM	48
Tableau 11. Différences de choix de modélisation et de données entrées entre les modèles de Novartis et d'ICER en analyse de référence, tel que présenté par l'industriel et incluant ses commentaires [Source : échange technique Novartis].....	54
Tableau 12. Validation des scores d'utilité en fonction du nombre de JMM (Source : HAS à partir des données du rapport et des réponses à l'échange technique de Novartis)	59
Tableau 13. Analyses de sensibilité en scénario sur la population globale	60
Tableau 14. Estimation de l'incertitude des paramètres	61
Tableau 15. Documents support de la demande	65

Figures

Figure 1. Structure du modèle telle que présentée par l'industriel.....	36
Figure 2. Répartition du nombre de JMM en fonction du traitement reçu et du statut de répondeur (source : Rapport Novartis).....	39
Figure 3. Comparaison des valeurs d'utilité estimées par Novartis dans son modèle statistique vs. celles observées dans l'enquête de qualité de vie, celles utilisées par ICER, ainsi que les données du modèle limitant la relation linéaire entre 9 et 16 JMM utilisé en analyse en scénario par Novartis [source : figure reconstruite par la HAS à partir des données fournies par Novartis France].....	47
Figure 4. Modélisation de l'utilité (QALY) en crise (phase d'attaque seulement) et hors crise, en fonction du nombre de JMM [Source : Novartis France]	48
Figure 5. Synthèse des données d'utilité en fonction du nombre de JMM dans les essais 295 et STRIVE (296) [Source : Novartis France]	49
Figure 6. Synthèse des données d'utilité en fonction du nombre de JMM dans l'essai LIBERTY [Source : Novartis France].....	49
Figure 7. Fréquence d'occurrence des consultations et visites médicales par cycle (3 mois).....	51
Figure 8. Modélisation du nombre de jours d'absentisme.....	52

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

L'évaluation présentée par le laboratoire Novartis soutient une demande de primo-inscription d'AIMOVIG® 70 mg, solution injectable en stylo prérempli à base d'erenumab, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

AIMOVIG® 70mg dispose depuis le 26 juillet 2018 d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) selon une procédure centralisée européenne en prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois¹.

AIMOVIG® 70mg s'administre en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines, réalisée par le patient lui-même après une formation appropriée. La dose recommandée dans le RCP² est de 70 mg à 140 mg d'erenumab toutes les 4 semaines. Pour une dose de 140 mg, 2 injections sous-cutanées de 70 mg doivent être administrées.

L'indication concernée par la demande de remboursement est plus restreinte que celle de l'AMM : à savoir les patients souffrant de migraine sévère, définis comme ayant au moins 8 jours de migraine par mois, et étant en échec à au moins 2 traitements prophylactiques antérieurs.

Cette population comprend des patients avec une migraine épisodique à haute fréquence (MEHF) définie par la présence de 8 à 14 jours de migraine par mois (JMM) et des patients avec une migraine chronique qui se caractérise par la présence d'au moins 15 jours de céphalées par mois, dont au moins 8 jours répondant aux critères diagnostiques de la migraine et ce pendant plus de 3 mois³.

La population cible est estimée par l'industriel à environ 50 000 patients⁴.

De par sa symptomatologie clinique, la migraine est une maladie douloureuse et invalidante qui peut se traduire par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie, notamment pour les patients souffrant de migraine sévère. La prise en charge de la migraine repose sur le traitement des crises ; selon leur fréquence et sévérité et leur impact sur la vie quotidienne, un traitement de fond peut être instauré.

Au moment de l'évaluation, 6 molécules disposent d'une AMM dans le traitement prophylactique de la migraine :

- le propranolol, le métoprolol et le topiramate ayant un SMR important ;
- le pizotifène et l'oxetorone ayant un SMR modéré ;
- la flunarizine ayant un SMR faible et une indication en seconde intention.

En adéquation avec les recommandations françaises, les bêta-bloquants propranolol et métoprolol, et l'antiépileptique topiramate sont en pratique utilisés respectivement en première et en deuxième intention⁵. Les autres traitements de fond sont utilisés en traitement de recours en raison de leur profil de tolérance notamment. Enfin, on constate également l'utilisation d'autres molécules ne disposant pas d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine, également citées dans les recommandations nationales.

¹ European Medicines Agency (EMA). Aimovig® (erenumab). Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/aimovig>

² Résumés des caractéristiques du produit Aimovig® 70 mg, 2018 disponible sur : https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_fr.pdf

³ Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition Cephalgia 2018 38 : 1–211

⁴ Dans l'AIB, la population cible a été estimée à 54 043 en 2019.

⁵ Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G et Al. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. J Headache Pain 2014 ; 15 : 2.

En pratique, le choix d'un traitement de fond est hétérogène car la prise en charge du patient porte sur différents facteurs (clinique et autres). Les traitements actuellement disponibles étant non spécifiques de la migraine, le choix de la molécule à utiliser est adapté à chaque patient, en tenant compte des contre-indications et éventuelles comorbidités associées.

AIMOVIG® présente un nouveau mécanisme d'action ciblant la voie de signalisation du peptide relié au gène de la calcitonine (PRGC). Il s'agit d'un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le récepteur du PRGC et ayant une action inhibitrice. Il peut aussi être précisé qu'il existe 3 autres anticorps monoclonaux anti-PRGC actuellement en développement en prophylaxie de la migraine avec le même mode d'administration : éptinézumab, frémanézumab et galcanézumab.

L'industriel revendique un service médical rendu important (SMR important) et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III).

Le prix revendiqué est de ██████ TTC pour ██████⁶, soit un coût de traitement annuel par patient estimé à ██████ € TTC, et un montant remboursable annuel à 5 ans estimé à ██████ d'euros.

Le chiffre d'affaires (CA) annuel prévisionnel toutes indications confondues en 2^e année de commercialisation a été estimé par l'industriel à environ ██████ d'euros TTC.

Au prix revendiqué de ██████ € TTC par année de traitement, et sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel suite à l'échange technique, le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) estimé par l'industriel - **invalidé par la CEESP** -, d'erenumab 70 mg et 140 mg vs placebo est respectivement de 54 236€/QALY et 39 105€/QALY sur 5 ans, dans la population demandée au remboursement.

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association Francophone pour Vaincre les Douleurs portant sur l'évaluation d'AIMOVIG® pour la prévention des crises de migraine chez les adultes ayant au moins 4 JMM a été transmise à la HAS. La synthèse de cette contribution⁷, fondée sur l'analyse de 1 500 messages provenant principalement de forums de Doctissimo et d'autres forums de santé généralistes et de témoignages ciblés sur des patients atteints de migraine avec une forte fréquence des crises, est la suivante :

« La vie des patients ayant des migraines fréquentes et sévères est très impactée par les crises elles-mêmes et les angoisses de voir survenir une crise (...). La vie familiale, sociale et professionnelle s'en trouve considérablement réduite.

Les traitements actuels ne répondent pas aux besoins des patients : pas de traitement de fond pour prévenir les crises en nombre et en intensité, des traitements de crise à effets peu rapides, des effets indésirables importants remettant en cause leur adhésion.

Les patients sont totalement démunis et en grande détresse.

Les patients (...) attendent un traitement préventif leur permettant de réduire les crises, avec des effets secondaires supportables pour retrouver un équilibre dans leur vie personnelle ».

A la date du 22/01/2019, 4 essais de phase III concernant erenumab sont répertoriés dans la base de données *Clinical Trials*, et portent tous sur le traitement de la migraine ; dont 2 sur la migraine épisodique (LIBERTY et EMPOW^{ER}), et 2 sur la prévention de la migraine (ARISE et STRIVE).⁸

⁶ Note de Novartis : « Aimovig® 140 mg solution injectable en stylo prérempli (B/1) aurait un JO publié de prix en janvier 2020. »

⁷ A noter que les aides extérieures reçues par l'Association sont des informations sur les thérapeutiques actuelles fournies par un expert qui a également participé à l'élaboration du dossier d'efficience soumis par l'industriel.

⁸ ClinicalTrial.gov : Erenumab. 2019. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=erenumab&age_v=&qndr=&type=&rslt=&phase=2&Search=Apply

1.2 Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'étude est d'estimer le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) en coût par année de vie gagnée en bonne santé (QALY) d'AIMOVIG® 70 mg et 140 mg par rapport au placebo chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 JMM, en échec à au moins 2 traitements prophylactiques.

L'objectif de l'industriel est en accord avec la demande de remboursement. Cependant, il ne permet pas d'évaluer l'efficience d'erenumab dans l'ensemble de l'indication d'AMM obtenue. Ce choix ne semble pas fondé sur un rationnel clinique au regard de l'AMM ou des essais cliniques qui incluent des populations plus larges dans l'ensemble⁹. Il peut aussi être noté qu'il existe des données cliniques permettant de comparer l'erenumab aux traitements prophylactiques sans distinction de ligne de traitement. Ainsi, selon la place du produit en vie réelle, et eu égard à l'incertitude des effets à long terme des traitements anti-PRGC notamment, ce choix pourrait limiter la portée des conclusions.

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse médico-économique d'erenumab, dans le traitement de la migraine après 2 échecs de traitement prophylactiques, soulève **1 réserve majeure** et **5 réserves importantes** (cf. tableau de synthèse des réserves).

La réserve majeure porte sur la méthodologie utilisée pour mesurer et valoriser les états de santé en termes d'utilité, et dont le manque de transparence, les incohérences et les choix associés non conservateurs et non justifiés, invalident les résultats de l'analyse de référence, et ce d'autant plus que l'évaluation de la qualité de vie des patients atteints de migraine est centrale. Plus précisément, la réserve majeure porte sur :

- l'absence d'information sur la méthode de valorisation des états de santé ; plus précisément sur la transformation des données issues du questionnaire EQ-5D-5L en scores d'utilité ;
- l'incertitude sur la période de collecte des données associées à la phase de crise ;
- l'absence de justification de l'utilisation de scores d'utilité équivalents selon le type de migraine (MEHF et MC) ;
- le manque de justification et l'absence d'analyse de sensibilité portant sur le choix de la loi de distribution utilisée pour décrire la relation entre score d'utilité et nombre de JMM (c.à.d. relation linéaire vs. autres lois possibles) ;
- le choix d'une approche linéaire non conservatrice et non justifiée au-delà de 15 JMM ;
- l'absence d'analyse en scénario en utilisant d'autres sources de données d'utilité disponibles, telles que LIBERTY et ICER¹⁰.

Par ailleurs, la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) souligne les éléments suivants qui font l'objet de réserves importantes :

- Le manque de justification et de discussion du recours à 2 experts pour une majeure partie des éléments de l'analyse de l'efficience (choix, paramètres, hypothèses, etc.) au regard des données de la littérature.
- La place dans la stratégie thérapeutique revendiquée par l'industriel positionne AIMOVIG® en 3^e intention de traitement chez les patients étant en échec pour inefficacité ou intolé-

⁹ A l'exception de l'essai LIBERTY mais qui évaluait erenumab uniquement dans la migraine épisodique à la dose de 140 mg.

¹⁰ Rapport de l'Institute for Clinical and Economic Review "Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Inhibitors as Preventive Treatments for Patients with Episodic or Chronic Migraine: Effectiveness and Value" Disponible sur: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/11/ICER_Migraine_Final_Evidence_Report_070318.pdf

rance, ou étant inéligibles aux bêta-bloquants et au topiramate ; l'indication concernée par la demande de remboursement sur laquelle repose l'analyse de l'efficience est relative aux patients étant en échec à 2 traitements prophylactiques antérieurs. Cette distinction n'est pas discutée par l'industriel alors qu'elle conditionne le choix des comparateurs.

- L'analyse des données de l'EGB fournie par l'industriel pour l'analyse de l'impact budgétaire montre que les prescriptions des bêtabloquants métoprolol et propranolol, de l'antiépileptique topiramate et de l'antidépresseur amitriptyline dans le traitement de la migraine après 2 échecs de traitements prophylactiques peuvent représenter au total plus de 40% des parts de marché des traitements. La CEESP regrette l'absence d'éléments de discussion et d'évaluation de l'impact attendu sur les résultats.
- L'existence de biais éventuels entre la population du modèle et les données d'efficacité utilisées pour en simuler sa progression. En particulier, le manque d'explicitation et de transparence sur les sources et les calculs associés aux taux de réponse à 3 mois, et l'absence de discussion sur les différences entre la population simulée et les populations de l'enquête de la qualité de vie et des essais dont sont dérivées les données cliniques.
- L'absence de section portant sur la procédure de validation du modèle.

1.2.2 En ce qui concerne l'efficience

Compte tenu de la réserve majeure portant sur l'estimation des données d'utilité d'erenumab, le RDCR d'erenumab *versus* placebo ne peut pas être évalué.

1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

Selon les termes de l'accord cadre du 31 décembre 2015 conclu entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les entreprises du médicament (LEEM),

[REDACTED]

[REDACTED]

1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire d'erenumab est acceptable, bien qu'elle soulève **2 réserves importantes** concernant :

- Le manque d'explicitations de la méthode de calcul de la population cible de l'évaluation de l'impact budgétaire ;
- Les données objectivant la diminution de la consommation des traitements non prophylactiques qui ne sont pas présentées et sont issues d'études portant sur une population différente de la population demandée au remboursement ;

L'ensemble des réserves est repris dans le Tableau de synthèse des réserves et dans le Tableau de synthèse de l'analyse critique.

1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué et selon les parts de marché prévisionnelles envisagées par l'industriel, l'impact budgétaire de la mise à disposition d'erenumab chez les patients avec au moins 8 JMM et après 2 échecs à un traitement de prophylaxie, est estimé à environ [REDACTED] d'euros sur 5 ans. Ceci correspond à [REDACTED] patients ayant initié un traitement par erenumab sur 5 ans.

La quasi-totalité de l'impact budgétaire engendré par la mise à disposition d'AIMOVIG® étant relatif au coût du produit, [REDACTED]

[REDACTED]

L'impact budgétaire n'a pas été estimé selon les populations distinctes de patients atteints de MEHF et de MC.

Les paramètres testés générant le plus d'incertitude sur l'impact budgétaire d'erenumab sont :

- le prix revendiqué d'Aimovig® 70 mg et 140 mg ;
- la taille de la population traitée dont l'estimation pourrait varier compte tenu de l'AMM obtenue.

¹¹ A noter [REDACTED]

1.4 Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et de santé publique est d'avis que :

- L'évaluation médico-économique soumise par l'industriel ne permet pas de renseigner l'efficience d'erenumab dans le traitement de la migraine sévère avec au moins 8 JMM, après échec à au moins 2 traitements prophylactiques.
- Au prix revendiqué et selon les parts de marché prévisionnelles envisagées par l'industriel, l'impact budgétaire de la mise à disposition d'erenumab chez les patients avec au moins 8 JMM par mois et après 2 échecs à un traitement de prophylaxie, est estimé à environ [REDACTED] d'euros sur 5 ans ; équivalent à une hausse de [REDACTED] des dépenses de l'Assurance Maladie comparativement à la prise en charge actuelle dans l'indication de remboursement.

En outre, la CEESP souligne que :

- Compte tenu de l'indication de l'AMM portant sur une population plus large que celle demandée au remboursement par l'industriel (c.à.d. environ 800 000 vs 50 000 patients) et de la possible sous-estimation de la prévalence de la migraine en France (aucune données récentes disponibles), il existe un risque de prescription d'AIMOVIG® en pratique réelle plus large que celle estimée par l'industriel qui devra être pris en compte dans la négociation du prix, ou autres mécanismes conventionnels à la disposition du CEPS.
- Pour le moment, seule la présentation à 70 mg est disponible, [REDACTED].
- Les données cliniques, disponibles à très court terme, ne permettent pas d'anticiper l'évolution de l'effet traitement à long terme (supposé stable dans le modèle), l'utilisation en pratique réelle des anti-PRGC, et les éventuels effets indésirables survenant au long cours.

Néanmoins, la CEESP souhaite attirer l'attention du décideur sur les éléments suivants :

- La démarche et la volonté de l'industriel de mettre en place une étude ayant pour objectif de recueillir des données françaises sur la qualité de vie des patients atteints de migraine sévère.
- La pertinence pour cette pathologie, de la prise en compte des coûts indirects liés à la perte de production dans une analyse de scénario qui montre un impact à la baisse sur le RDCR.

1.5 Données complémentaires attendues

Compte tenu de la restriction de la demande de remboursement par rapport à l'AMM, la mise en place d'une analyse des données d'usage en vie réelle est attendue.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau : synthèse des réserves

Libellé de la réserve	-	+	++
Général			
Manque de justification et de discussion du recours à 2 experts pour une majeure partie de la mise en œuvre de l'analyse de l'efficience (choix structurants, paramètres et hypothèses du modèle, etc.) au regard des données de la littérature.		+	
Objectifs			
Absence de discussion sur la différence entre la demande de remboursement qui définit l'objectif de l'analyse (c.à.d. patients « <i>étant en échec à au moins 2 traitements prophylactiques antérieurs</i> ») et la place revendiquée dans la stratégie thérapeutique (c.à.d. patients « <i>inéligibles aux bêtabloquants et au topiramate</i> »), alors que cette distinction peut modifier significativement l'analyse et en particulier le choix des comparateurs		+	
Comparateurs			
Absence d'élément de discussion et d'évaluation de l'impact attendu sur les résultats des prescriptions des bêtabloquants métoprolol et propranolol, de l'antiépileptique topiramate et de l'antidépresseur amitriptyline observées dans l'étude EGB dans le traitement de la migraine après 2 échecs (pouvant représenter au total plus de 40% des parts de marché en 3 ^{ème} ligne).		+	
Modélisation			
Manque d'explicitation et de transparence sur les sources et les calculs associés aux taux de réponse à 3 mois, et absence de discussion sur les différences importantes entre la population simulée et les populations de l'enquête de la qualité de vie et des essais dont sont dérivées les données cliniques.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Manque de transparence, incohérences et choix non conservateurs sans justification, associés à la méthodologie utilisée pour valoriser les états de santé en termes d'utilité, qui invalident les résultats de l'analyse de référence dans laquelle la question de la qualité de vie des patients atteints de migraine est centrale : <ul style="list-style-type: none"> - absence d'information sur la méthode de valorisation des états de santé ; plus précisément sur la transformation des données issues du questionnaire EQ-5D-5L en scores d'utilité ; - incertitude sur la période de collecte des données associées à la phase de crise ¹¹; 			++

¹¹ Incohérence de l'industriel qui utilise cet argument pour ne pas retenir les données d'utilité de l'essai LIBERTY : « *Bien que l'échelle EQ-5D corresponde à standard usuel [sic] en termes de valorisation de la qualité de vie, son utilisation dans l'essai LIBERTY est soumise à plusieurs limites : [...] Selon l'institut EuroQOL, l'utilité capturée par les questionnaires EQ-5D correspond à celle du patient au moment de la com-*

<ul style="list-style-type: none"> - absence de justification de l'utilisation de scores d'utilité équivalents selon le type de migraine (MEHF et MC) ; - manque de justifications et absence d'analyse de sensibilité portant sur le choix de la loi de distribution utilisée pour décrire la relation entre score d'utilité et nombre de JMM (c.à.d. relation linéaire vs. autres lois possibles) ; - choix d'une approche linéaire non conservatrice et non justifiée au-delà de 15 JMM ; - absence d'analyse en scénario en utilisant d'autres sources de données d'utilité disponibles telles que LIBERTY et ICER. 			
Validation			
Absence de procédure de validation du modèle.		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
Absence d'analyse utilisant uniquement les données de l'essai LIBERTY (seule étude correspondant à l'indication de remboursement) pour les patients atteints de MEHF comparant erenumab 140mg au placebo.	-		

plétion du questionnaire, et les patients ne sont pas en mesure de restituer la qualité de vie perçue pendant les derniers jours ou les dernières semaines. De ce fait, les questionnaires EQ-5D capturent rarement l'utilité associée aux crises de migraines et ne sont pas adaptés pour établir des scores. A titre d'exemple, une étude conduite par Stafford et al en 2012⁶³ avait demandé à des patients de restituer la qualité de vie de crises de migraine passées par le biais de questionnaires EQ-5D : la désutilité attribuable à une crise légère était estimée à -0,34 par ce biais, versus -0,47 pour une crise modérée et -1,20 pour une crise sévère ».

Tableau de synthèse des réserves portant sur l'analyse de l'impact budgétaire

Seules les réserves spécifiques à l'analyse d'impact budgétaire et non mentionnées dans l'analyse de l'étude d'efficience sont présentées dans le tableau.

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Manque d'explications sur la méthode de calcul de la population cible (avec en outre, des valeurs différentes figurant au sein du rapport) et non prise en compte de l'ancienneté des données sources		+	
Modélisation			
Incohérence entre la répartition des 2 dosages dans le modèle Excel (50% / 50%) et celle présentée dans le rapport technique (80% pour le dosage 70 mg et 20% pour le 140 mg).	-		
Coûts			
Incohérence entre l'interprétation des résultats de l'analyse de l'EGB et les fréquences de consommation des traitements non prophylactiques associée à l'erenumab 70 mg et l'erenumab 140 mg différentes (respectivement, 0,28 vs 0,27)	-		
Manque d'explications sur les données objectivant la diminution de la consommation des traitements non prophylactiques : population des essais cliniques différente de la population demandée au remboursement et absence de précision sur le fait que cette diminution (72% avec erenumab 70 mg et 73% avec erenumab 140 mg) était appliquée uniquement sur les patients répondeurs ou sur l'ensemble des patients traités.		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
Variation insuffisante des analyses permettant de mesurer l'incertitude autour du nombre de patients traités par erenumab, en particulier au regard de l'AMM obtenue	-		

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

Objet	Description
Traitement	Aimovig® (erenumab) 70mg solution injectable en stylo prérempli (B/1) Traitement utilisé par voie sous-cutanée et administré par le patient. La dose recommandée est de 70 mg toutes les 4 semaines. La dose de 140 mg peut bénéficier à certains patients.
Laboratoire	Novartis
Domaine thérapeutique	Neurologie : migraine
Motif de l'examen	Première demande d'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	Traitement prophylactique de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois
Indication concernée	Patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois (JMM), en échec à au moins 2 traitements prophylactiques antérieurs
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modéré (ASMR III)
Statut particulier	Aucun
ATU	Non
AMM	AIMOVIG® dispose depuis le 31 juillet 2018 d'une indication AMM selon une procédure centralisée européenne ¹² en prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois
Prix revendiqué	Boîte de 1 stylo prérempli (B/1), 70 mg : ██████████ € PPTTC (██████████ € PFHT) Coût de traitement annuel équivalent à ██████████ € TTC ██████████ ██████████ (██████████), soit 13 injections par an (1 injection tous les 28 jours)
Population de l'indication estimée	██████████ patients, population estimée pour 2019
Population rejointe et montant remboursable estimé	██████████ patients (population rejointe à 5 ans) ██████████ € (montant remboursable annuel à 5 ans)
CA annuel estimé par l'industriel	██████████ € (en 2 ^{ème} année de commercialisation pleine)
Historique du remboursement	Aucun

¹² European Medicines Agency (EMA). Aimovig® (erenumab). Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/aimovig>

3.2 Produit et indication concernés par la demande

Demande	Description
Pathologie concernée	<p>La migraine est une affection neurologique ayant une prévalence estimée à environ 12 % des adultes de la population française¹³ avec une prédominance féminine de 3 femmes pour 1 homme (entre 15 et 18 % des femmes affectées contre seulement 6 % d'hommes)¹⁴.</p> <p>C'est une maladie chronique qui évolue par crises récurrentes, séparées par des intervalles de temps variables, libres de toute douleur.</p> <p>Différents types de migraine peuvent être caractérisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La migraine épisodique correspond à un nombre de JMM entre 4 et 14 jours inclus. Au sein de la migraine épisodique on distingue la migraine à haute fréquence (MEHF) avec 8 à 14 JMM. - La migraine chronique se définit par la survenue d'une céphalée durant plus de 15 jours par mois, depuis plus de 3 mois, avec au moins 8 jours de migraine¹⁵. <p>A noter que la migraine est une maladie sous-diagnostiquée avec 30 à 45 % des patients n'ayant jamais consulté et ayant recours à l'automédication^{16,17}.</p> <p>De par sa symptomatologie clinique, la migraine est une maladie douloureuse et invalidante qui peut se traduire par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie notamment pour les patients souffrant de migraine sévère. Elle se caractérise également par une perte de productivité pour les patients en activité.</p>
Population concernée	<p>La population concernée par la demande de remboursement est constituée des patients souffrant de migraine sévère définis comme ayant au moins 8 JMM et étant en échec à au moins 2 traitements prophylactiques antérieurs.</p> <p>Cette population est estimée à environ 50 000 patients par an.</p> <p>L'AMM (traitement prophylactique des patients ayant plus de 4 jours de migraine par mois) concerne une population plus large que le périmètre relatif à la demande de remboursement estimée à environ 800 000 patients.</p>

¹³ <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine> [consulté le 16/11/2018]

¹⁴ Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G et Al. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. J Headache Pain 2014 ; 15 : 2..

¹⁵ Lanteri-Minet M, Demarquay G, Alchaar H. et al. Management of chronic daily headache in migraine patients: medication overuse headache and chronic migraine. French guidelines (French Headache Society, French Private Neurologists Association, French Pain Society). Rev Neurol 2014 ; 170 : 162-76

¹⁶ <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/migraine/symptomes-facteurs-declenchants-evolution> [consulté le 16/11/2018]

¹⁷ ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé) Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques – Recommandations. Octobre 2002

<p>Prise en charge thérapeutique</p>	<p>La prise en charge de la migraine repose sur l'utilisation de traitements de crise pour soulager la douleur, ainsi que sur l'utilisation de traitements prophylactiques dont l'objectif est de réduire la fréquence des crises, de réduire le risque d'abus médicamenteux en traitement de crise et d'améliorer la qualité de vie des patients.</p> <p>Selon la symptomatologie des crises (fréquence et sévérité) et leur impact sur la vie quotidienne, un traitement de fond peut être instauré avec comme molécules disponibles les bêta-bloquants (métoprolol et propranolol) et l'antiépileptique topiramate à privilégier en 1^{ère} intention en l'absence de contre-indication.</p> <p>D'autres traitements disposent également d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxetorone, flunarizine).</p> <p>Une méta-analyse récente (Jackson et al. 2015¹⁸) a suggéré l'efficacité des traitements de fond de la migraine par rapport au placebo sans toutefois établir de différence entre ces traitements. Les conclusions suggèrent une adaptation du traitement selon les caractéristiques du patient et les effets indésirables attendus.</p> <p>Enfin, on constate également l'utilisation d'autres molécules ne disposant pas d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine, également citées dans les recommandations nationales avec un niveau de preuve d'efficacité moindre : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium, gabapentine), antidépresseurs (amitriptyline, venlafaxine), autres bêta-bloquants (aténolol, nadolol, nebivolol, timolol), candesartan, lisinopril.</p>
<p>Produit évalué</p>	<p>Le mécanisme d'action d'Aimovig® (erenumab) cible la voie du PRGC (peptide relié au gène calcitonine, ou <i>calcitonin gene-related peptide</i> (CGRP) en anglais) impliquée dans la physiopathologie de la migraine. Aimovig® est un anticorps humain dirigé contre les récepteurs du PRGC, ayant une activité inhibitrice.</p> <p>Aimovig® ne dispose pas d'autre activité pharmacologique significative contre les autres membres de la famille de peptides de la calcitonine.</p> <p>Il peut aussi être précisé qu'il existe 3 autres anticorps monoclonaux anti-CGRP dirigés contre le ligand actuellement en développement en prophylaxie de la migraine avec le même mode d'administration : éptinézumab, frémanézumab et galcanézumab.</p>
<p>Etudes en cours</p>	<p>A la date du 22/01/2019, 4 essais de phases III portant sur erenumab dans le traitement de la migraine sont répertoriés dans la base de données Clinical Trials¹⁹ (dont 2 portants sur la migraine épisodique).</p>

¹⁸ Jackson J.L., Cogbill E., Santana-Davila R. et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache PLoS One. 2015; 10 (7) : e0130733

¹⁹ ClinicalTrial.gov : Erenumab. 2018. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=erenumab&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&type=Intr&phase=2>

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'efficacité

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Général	
<p>Le recours à 2 experts cliniques (c.à.d. Dr. Lantéri-Minet et Dr. Ducros) a été constaté pour les sources, données et hypothèses suivantes : la structure du modèle, les caractéristiques des patients dans la population simulée (âge, sexe, proportion de MC), l'extrapolation de l'efficacité, les taux d'arrêt du traitement, l'absence de prise en compte des effets indésirables, les hypothèses d'estimation des paramètres à long terme, le choix de la source des données d'utilité, les coûts d'administration supposés nuls, l'état « vacances thérapeutiques » et les probabilités de transition entre les états « Prophylaxie » et « Vacances thérapeutiques » [en analyse en scénario].</p>	<p>Selon les recommandations méthodologiques de la HAS, le recours à l'avis d'expert doit être utilisé « avec prudence [...] en règle générale, l'interrogation d'un panel d'experts ne peut être utilisée que lorsque les données nécessaires sont inexistantes ou imparfaites. Si le recours à un tel panel est cependant jugé nécessaire, il requiert une rigueur et une transparence totales, tant dans le choix des experts (collégialité, indépendance) que dans la méthode de recueil et de traitement de leurs avis ».</p> <p>Réserve importante : Manque de justification et de discussion du recours à l'avis de 2 experts pour une majorité des éléments de l'analyse de l'efficacité (choix, paramètres, hypothèses, etc.) au regard des données de la littérature.</p>
Objectif	
<p>Analyser l'efficacité d'erenumab (Aimovig®) dans le traitement des patients souffrants de migraine sévère définis comme ayant au moins 8 jours de migraine par mois (JMM) et étant en échec à au moins 2 traitements prophylactiques antérieurs</p>	<p>Les impacts éventuels de prescriptions en dehors de la demande de remboursement en pratique courante sont peu discutés par l'industriel qui indique tout de même que « la mise en place d'une analyse des données d'usage en vie réelle d'Aimovig® pourra permettre de confirmer ce positionnement », sans en préciser plus les modalités.</p> <p>La demande de remboursement diffère de la place revendiquée dans la stratégie thérapeutique.</p> <p>Réserve importante : Absence de discussion sur la différence entre la demande de remboursement qui définit l'objectif de l'analyse (c.à.d. patients « étant en échec à au moins deux traitements prophylactiques antérieurs ») et la place revendiquée dans la stratégie thérapeutique (c.à.d. patients « inéligibles aux bêtabloquants et au topiramate »), alors que cette distinction peut modifier significativement l'analyse et en particulier le choix des comparateurs.</p>
Choix structurant	
<p>Type d'analyse : Principale : Analyse coût-utilité (QALY) Secondaire : Analyse coût-efficacité (nombre de JMM)</p>	<p>Conforme</p>

<p>Perspective : Collective (Assurance maladie, complémentaires et patients) <u>Analyse en scénario :</u> Sociétale (perte de productivité)</p>	<p>Conforme</p>
<p>Horizon temporel : 5 ans <u>Analyses en scénario :</u> 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 10 ans</p>	<p>Acceptable</p>
<p>Actualisation : 4% <u>Analyses en scénario :</u> 0%, 2,5%, 6%</p>	<p>Conforme</p>
<p>Population d'analyse : Patients atteints de migraine sévère avec plus de 8 jours de migraine par mois et étant en échecs à au moins 2 traitements de fond <u>Analyses en scénario :</u> analyses en sous-population pour les patients avec MEHF (entre 8 et 14 JMM) et MC (\geq 15 JMM et au moins 3 mois de migraine).</p>	<p>La définition de la population d'analyse est conforme à la revendication d'ASMR. L'industriel a fait le choix de fournir une analyse globale incluant les 2 sous-populations, cependant il peut être noté que les résultats diffèrent sensiblement d'une population à l'autre ; en effet le RDCR associé aux MEHF est 6 fois supérieur à celui des MC. Dès lors, la question de la pertinence d'une analyse de l'efficacité commune entre les 2 populations peut se poser.</p>
<p>Options comparées</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interventions : erenumab 70mg et erenumab 140mg - Compareurs : placebo <p><u>Analyse en scénario :</u> aucune</p>	<p>Selon l'industriel, la place revendiquée dans la stratégie thérapeutique positionne erenumab après les bêtabloquants (métrprolol et propranolol) et l'antiépileptique topiramate ; ces 3 traitements disposant d'un SMR important. Or, ce positionnement n'est cohérent ni avec la demande de remboursement, ni avec les données des essais cliniques et ni avec l'étude EGB conduite par l'industriel montrant que ces 3 molécules en monothérapie représentent 35% des prescriptions de 3^{ème} ligne dans cette indication. Ce point n'est pas discuté par l'industriel.</p> <p>Il en est de même pour l'absence de discussion concernant l'exclusion des antidépresseurs, bien que hors AMM mais pouvant représenter jusqu'à 25% des prescriptions dans l'indication de remboursement.</p> <p>L'industriel ne discute pas l'existence de données d'efficacité comparatives dans la littérature qui auraient pu être utilisées à minima en analyse en scénario en discutant de la pertinence clinique de supposer d'une équivalence de HR entre les lignes de traitements Rapport ICER 2018 - « <i>Network Meta-Analysis Supplemental Information</i> » p.177-199</p> <p>Réserve importante : L'absence d'élément de discussion et d'évaluation de l'impact attendu sur les résultats des prescriptions des bêtabloquants métrprolol et propranolol, de l'antiépileptique topiramate et de l'antidépresseur amitriptyline observées dans l'étude EGB conduite par l'industriel dans le traitement de la migraine après 2 échecs (pouvant représenter au total plus de 40% des parts de</p>

	<p>marché en 3^{ème} ligne).</p> <p>Concernant la non inclusion de la flunarizine, de l'oxétorone et du pizotifène, l'industriel justifie ce choix en rappelant leur SMR modéré et leur niveau de preuve d'efficacité de niveau B, ainsi que le manque de données disponibles. Il peut être noté que ces 3 molécules représentent selon l'étude EGB de l'industriel entre 13 et 15% des parts de marché dans l'indication de remboursement.</p>																			
<p>Modélisation</p>																				
<p>Population simulée : Population de l'étude française conduite en 2005 (Lantéri-Minet et al 2005) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age moyen : 41,2 ans - Proportion femmes : 68.2% - JMM moyen : 17,7 jours/mois <p><i>Analyse en scénario :</i> aucune</p>	<p>La comparaison entre les données des patients de l'étude française, de l'enquête de qualité de vie et des essais cliniques est incomplète</p> <p>Aucun résultat d'efficacité relative d'erenumab en fonction du sexe à partir des essais cliniques n'a été fourni pour discuter la différence non significative de ce critère sur les gains d'efficacité.</p>																			
<p>Structure du modèle : Arbre de décision (phase d'initiation 0-3 mois) + Markov multi-états avec cycles de 3 mois (phase d'évolution de la prise en charge jusqu'à 5 ans)</p> <p>Etats du modèle : 3 états de santé en fonction du traitement reçu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence de traitement prophylactique - Traitement prophylactique - Décès <p><i>Analyse en scénario :</i> Modélisation de l'état « Vacances thérapeutiques »</p>	<p>Acceptable compte tenu de l'évolution de la pathologie, des interventions comparées, des données disponibles et de la littérature.</p>																			
<p>Probabilités de transition entre états et celles associées aux événements :</p> <p>> Effets traitements à 3 mois :</p> <table border="1" data-bbox="188 1139 1041 1369"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Taux de réponse à 3 mois</th> <th colspan="3">Valeur</th> </tr> <tr> <th>MEHF (1/3)</th> <th>MC (2/3)</th> <th>Global</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>13,7%</td> <td>13,9%</td> <td>13,8%</td> </tr> <tr> <td>ERE 70 mg</td> <td>21,4%</td> <td>36,3%</td> <td>31,3%</td> </tr> <tr> <td>ERE 140 mg</td> <td>35,6%</td> <td>41,9%</td> <td>39,8%</td> </tr> </tbody> </table>	Taux de réponse à 3 mois	Valeur			MEHF (1/3)	MC (2/3)	Global	Placebo	13,7%	13,9%	13,8%	ERE 70 mg	21,4%	36,3%	31,3%	ERE 140 mg	35,6%	41,9%	39,8%	<p>Réserve importante : Manque d'explicitation et de transparence sur les sources et les calculs associés aux taux de réponse à 3 mois, et absence de discussion sur les différences importantes entre la population simulée et les populations de l'enquête de la qualité de vie et des essais dont sont dérivées les données cliniques.</p>
Taux de réponse à 3 mois		Valeur																		
	MEHF (1/3)	MC (2/3)	Global																	
Placebo	13,7%	13,9%	13,8%																	
ERE 70 mg	21,4%	36,3%	31,3%																	
ERE 140 mg	35,6%	41,9%	39,8%																	

<p>> <u>Taux d'arrêt au-delà de 3 mois</u> :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>% d'arrêt</th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> <th>Année 4</th> <th>Année 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>10,8%</td> <td>12,5%</td> <td>15,0%</td> <td>15,0%</td> <td>15,0%</td> </tr> <tr> <td>Erenumab</td> <td>10,2%</td> <td>12,5%</td> <td>15,0%</td> <td>15,0%</td> <td>15,0%</td> </tr> </tbody> </table>						% d'arrêt	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Placebo	10,8%	12,5%	15,0%	15,0%	15,0%	Erenumab	10,2%	12,5%	15,0%	15,0%	15,0%
% d'arrêt	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5																		
Placebo	10,8%	12,5%	15,0%	15,0%	15,0%																		
Erenumab	10,2%	12,5%	15,0%	15,0%	15,0%																		
<p>> <u>Risque de décès</u> : un risque de décès dépendant de l'âge et du sexe a été estimé à partir des tables de mortalité de la population française (INSEE 2014), et est supposé identique pour chaque état du modèle.</p> <p>> <u>Effets indésirables (EI)</u> : Non pris en compte</p>																							
<p>Hypothèses simplificatrices et d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Effet traitement d'erenumab supposé constant dans le temps - Pas d'effet traitement pour le bras comparateur 			<p>Aucune analyse en scénario supposant un effet traitement pour le bras comparateur n'a été effectuée, ni de scénario simulant une perte d'efficacité importante au-delà de la durée des essais</p>																				
<p>Valorisation de l'utilité</p>																							
<p>Les scores associés aux états de santé sont issus de l'enquête de qualité de vie conduite par l'industriel. La modélisation de l'utilité s'appuie sur une relation linéaire entre les scores d'utilité et le nombre de JMM. L'application de cette relation linéaire a pour objectif, selon le laboratoire, de montrer un impact double de la sévérité de la pathologie exprimée en nombre de JMM et permet de ne pas sous-estimer la qualité de vie chez les patients présentant les profils les plus sévères.</p> <p>Pour un nombre de JMM considéré, les scores d'utilité hors crise et en crise ont été calculés à partir de 2 pentes de régression. L'utilité moyenne a ensuite été définie comme la moyenne des 2 scores calculés précédemment, pondérée par la durée moyenne passée sous crise et hors crise au cours du mois.</p> <p>Ces 2 durées ont été calculées en tenant compte du nombre de JMM et d'une durée de crise de 15h :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Utilité en crise</i>: $QALY = 0,724 - 0,0229 \times JMM$ ($R^2 = 0,1231$; $p < 0,0001$) - <i>Utilité hors crise</i> : $QALY = 1,0327 - 0,0197 \times JMM$ ($R^2 = 0,0577$; p 			<p>La méthodologie utilisée pour reconstruire les scores d'utilité à partir de l'enquête de qualité de vie est décrite de manière incomplète, soulève des incohérences, et interroge sur des choix non conservateurs non justifiés, ainsi :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'industriel a eu recours au questionnaire EQ-5D-5L sans en préciser les modalités, alors que l'algorithme de « <i>mapping</i> » français n'est pas disponible au moment du dépôt du dossier. De plus, il utilise cet argument pour ne pas retenir les données de l'essai LIBERTY : « <i>Les données EQ-5D-5L récoltées dans l'essai clinique LIBERTY nécessitent la mise en place d'un algorithme de mapping vers l'échelle EQ-5D-3L afin d'en dériver des scores d'utilité</i> » ; - Dans l'enquête de Novartis, il n'est pas clair si les données relatives à la qualité de vie durant les crises ont été collectées pendant ou après la crise. L'industriel ne discute pas ce point, il utilise cependant cet argument pour ne pas retenir les données de l'essai LIBERTY : « <i>Selon l'institut EuroQOL, l'utilité capturée par les questionnaires EQ-5D correspond à celle du patient au moment de la complétion du questionnaire, et les patients ne sont pas en mesure de restituer la qualité de vie perçue pendant les derniers jours ou les dernières semaines. De ce fait, les questionnaires EQ-5D capturent rarement l'utilité associée aux crises de migraines</i> 																				

<p>=0,002)</p> <p><u>Analyses en scénario</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lien linéaire entre les scores d'utilité et le nombre de JMM : <ul style="list-style-type: none"> > Limité entre 9 et 16 JMM > Limité entre 8 et 20 JMM - Source : essais 295 et 296 - Utilité commune sous prophylaxie (utilité du bras placebo) - Pas de désutilités - Désutilité appliquée sur 100% de la durée d'exposition <p>Les désutilités associées aux EI sont estimées principalement à partir de l'essai 295 en raison de la durée de suivi et valorisées à partir d'un questionnaire de type Time-Trade-Off (TTO).</p> <p>Hypothèse: les scores de désutilités estimés ont été supposés applicables, quel que soit le type de traitement ayant entraîné l'évènement.</p> <p>La désutilité moyenne sous évènement indésirable était respectivement estimée à -0,023 pour erenumab et -0,027 pour le placebo.</p> <p>Dans le modèle, cette désutilité s'appliquait :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez un nombre de patients équivalent à la fréquence de survenue des évènements indésirables, soit 18% des patients traités par erenumab et 5,8% des patients traités par placebo ; - dans l'analyse de référence, il a été supposé que la désutilité s'appliquait sur 20% de la durée de traitement. <p><u>Analyses en scénario</u> : 2 analyses en scénarios « extrêmes » ont été réalisées pour évaluer l'incertitude autour de ces hypothèses.</p>	<p>et ne sont pas adaptés pour établir des scores. A titre d'exemple, une étude conduite par Stafford et al en 2012³ avait demandé à des patients de restituer la qualité de vie de crises de migraine passées par le biais de questionnaires EQ-5D : la désutilité attribuable à une crise légère était estimée à -0,34 par ce biais, versus -0,47 pour une crise modérée et -1,20 pour une crise sévère » ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'approche consistant à « pooler » les données d'utilité pour les 2 types de migraine (ME et MC) n'est pas justifiée ; - Les arguments pour retenir une loi linéaire pour décrire la relation entre score d'utilité et nombre de JMM ne sont pas fournis. Les autres lois de distributions potentielles ne sont pas décrites, ni testées en scénario ; - Au-delà de 15 JMM, la relation linéaire entre les utilités obtenues à partir de l'étude Novartis et le nombre de JMM semble fragile et dépend de l'interprétation pouvant être faite aux vues des figures et données associées aux données d'utilité des essais 295, 296 (STRIVE) et LIBERTY, ainsi que celles de l'enquête de qualité de vie conduite par Novartis. Deux scénarios ont été testés (linéarité limitée entre 9 et 16 JMM, et 8 et 20 JMM) qui ont montré un impact important sur les résultats d'efficience, avec une variation moyenne du RDCR de +40% lorsque le lien linéaire est limité entre 8 et 20 JMM, versus +78% pour un lien limité entre 9 et 16 JMM. - Des analyses en scénario en utilisant d'autres sources de données d'utilité disponibles telles que celles de LIBERTY et d'ICER n'ont été effectuées. <p>Réserve majeure : Manque de transparence, incohérences et choix non conservateurs sans justification, associés à la méthodologie utilisée pour valoriser les états de santé en termes d'utilité, qui invalident les résultats de l'analyse de référence dans laquelle la question de la qualité de vie des patients atteints de migraine est centrale.</p>
Valorisation des coûts	
<p>Coûts pris en compte : Traitement prophylactique, consultations et visites (médicales, paramédicales, urgences hospitalières), traitements de crise et coûts indirects (liés à la perte de production mais non pris en compte en analyse de référence)</p> <p>Ils sont estimés en fonction du nombre de JMM à l'exception du coût du traitement.</p> <p><u>Coût du traitement prophylactique</u> : Le coût d'Aimovig® a été estimé sur</p>	<p>Les coûts pris en compte sont correctement décrits. La méthode est conforme aux recommandations de la HAS.</p> <p>La justification relative à l'absence de prise en compte des coûts liés aux hospitalisations et de ceux liés aux évènements indésirables est recevable.</p> <p>Le coût moyen d'une consultation par un médecin neurologue est potentiellement sous-estimé.</p> <p>Les fréquences d'occurrence des consultations et visites médicales en fonction du nombre de JMM et la consommation de traitements médicamenteux sont issues de</p>

<p>[REDACTED]</p> <p>Coût d'initiation au traitement pris en compte ; pas de coût d'administration.</p> <p>Coût des EI : non pris en compte sur avis d'expert (les événements indésirables décrits ne font pas l'objet d'une hospitalisation, et les coûts de prise en charge associés sont négligeables et non différentiels entre les bras de traitement).</p> <p>Coûts associés aux consultations et visites : issus de l'étude NHWS 2018 (National Health and Wellness Survey), étude rétrospective commanditée par Novartis, et réalisée par Kantar Health. Selon l'industriel, cette étude est représentative de la population française adulte, malgré un potentiel biais de sélection.</p> <p>Coût d'un passage aux urgences : valorisé par le biais du tarif moyen d'une consultation externe réalisée à l'hôpital public, auquel s'ajoute le forfait ATU.</p> <p>Coût des traitements à la demande : le nombre d'unités consommées a été estimé avec un modèle de régression linéaire, dont les données proviennent des essais cliniques (295, 296 STRIVE, 297 et LIBERTY). Les coûts unitaires des médicaments ont été estimés via la base de données medic'AM 2017. Le coût unitaire d'un triptan a été estimé à 1,41€, et le coût unitaire des autres traitements médicamenteux a été estimé à 0,27€. La répartition de consommation entre les différents triptans provient de Médic'AM 2017, et la répartition de consommation entre les autres traitements médicamenteux provient de l'enquête NHWS 2018.</p> <p>Coûts indirects</p> <p>L'impact des crises de migraines sur la perte de productivité a été valorisé par une approche de type capital humain.</p> <p><u>Analyses en scénario</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation du prix d'erenumab : -10%, -20%, +10% - Prise en compte des coûts liés à la perte de production : diminution du RDCR de l'ordre de 36% 	<p>l'étude rétrospective NHWS 2018 commanditée par Novartis dont l'industriel ne discute pas la représentativité au regard de la population simulée dans l'analyse de l'efficacité.</p> <p>La valorisation du coût d'un passage aux urgences est conservatrice d'autant que la fréquence de passages est plus importante dans le bras placebo.</p> <p>A noter que le prix [REDACTED].</p> <p>[REDACTED].</p> <p>Conformément au guide HAS, seuls les coûts directs ont été inclus en analyse de référence. Les coûts indirects associés à la perte de productivité sont conséquents pour cette pathologie (absentéisme). Leur prise en compte réduit le différentiel de coût entre les deux bras et donc le RDCR (-36,5%).</p>
--	--

Validation	
<p>Le rapport ne contient aucune section validation</p>	<p>Réserve importante : le rapport ne contient aucune section portant sur la procédure de validation du modèle.</p> <p>Des éléments de validation ont été apportés dans les réponses à l'échange technique mais ne sont pas reprises dans le rapport. Sur demande de la HAS, ils incluaient une comparaison avec la méthodologie utilisée par ICER et une analyse utilisant un horizon temporel à 2 ans afin d'en comparer les résultats (analyse non fournie à la HAS). Dans ce cas, le RDCR évalué était, selon Novartis, entre 55% et 70% plus élevé que celui d'ICER, et principalement dû à l'écart de QALY entre erenumab et placebo généré par les 2 modèles.</p> <p>Cet écart pourrait donc s'expliquer par la fonction d'utilité utilisée par Novartis, et la valorisation de l'utilité des patients les plus sévères pour lesquels l'utilité associée a été corrigée à la baisse par rapport aux données observées dans l'enquête conduite par l'industriel.</p> <p>Il peut être noté qu'aucun élément fourni par l'industriel ne permet de valider l'évolution du nombre de JMM sous placebo.</p>
Analyse de sensibilité	
<p>Analyses en scénario : Des analyses en scénario sur les principaux choix structurants, sources de données, hypothèses et structure du modèle ont été effectuées.</p> <p>Analyses de sensibilité paramétrique : Des analyses déterministes et probabilistes portant sur les principaux paramètres (efficacité, coûts, utilité, observance, traitement symptomatique, etc.) ont été conduites.</p> <p>Pour les analyses déterministes, les bornes des IC95% des paramètres (ou lorsque non disponibles une variation de +/- 20%) ont été utilisées.</p> <p>Analyses complémentaires : utilisation des données d'utilité à partir de la relation linéaire /JMM calculée avec les données MSQ des essais 295 et STRIVE à 5 ans et à 3ans.</p>	<p>Les résultats et l'analyse de l'incertitude sont correctement présentés.</p> <p>L'analyse de l'incertitude est acceptable et conforme aux recommandations en vigueur.</p> <p>Réserve mineure : aucune analyse utilisant uniquement les données de l'essai LIBERTY (seule étude correspondant à l'indication de remboursement) n'a été effectuée pour les patients atteints de MEHF comparant erenumab 140mg au placebo.</p> <p>Plusieurs réserves sur l'exploration de l'incertitude autour de la méthodologie, des hypothèses et des sources utilisées pour valoriser les états de santé en termes d'utilité sont à noter (voir Section Valorisation de l'utilité).</p>

5. Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique – Analyse d'impact budgétaire

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP												
Objectif													
<p>L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est d'estimer l'impact budgétaire, pour l'Assurance maladie, de la mise à disposition d'Aimovig® pour les patients atteints de MEHF ou de MC après échec à 2 traitements prophylactiques.</p>	<p>Conforme.</p> <p>A noter que le chiffre d'affaires (CA) annuel prévisionnel toutes indications confondues en 2^e année de commercialisation a été estimé par l'industriel à environ [REDACTED] d'euros TTC.</p>												
Choix structurants													
<p>La perspective retenue est celle de l'Assurance maladie obligatoire.</p> <p>L'évaluation de l'impact budgétaire de la mise à disposition d'Aimovig® auprès de la collectivité a été effectuée à 5 ans</p>	<p>Conforme</p>												
Population d'analyse													
<p>La population d'analyse de l'évaluation d'impact budgétaire correspond aux patients adultes atteints de MEHF ou MC, après échec de 2 traitements prophylactiques ou plus.</p> <p>La population cible a été estimée à un peu plus de 50 000 patients.</p> <p>Estimation de la population d'analyse sur l'horizon temporel.</p> <table border="1" data-bbox="188 1114 900 1273"> <thead> <tr> <th></th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> <th>Année 4</th> <th>Année 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population cible</td> <td>54 043</td> <td>54 205</td> <td>54 368</td> <td>54 531</td> <td>54 694</td> </tr> </tbody> </table>		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Population cible	54 043	54 205	54 368	54 531	54 694	<p>La population concernée par l'analyse d'impact budgétaire, identique à celle de l'évaluation d'efficacité, est plus restreinte que celle de l'AMM (patients adultes ayant plus de 4 migraines par mois).</p> <p>Aucune distinction entre les 2 sous-populations (MEHF et MC), ni par ligne de traitement n'a été effectuée dans cette analyse.</p> <p>Réserve importante. La méthode de calcul de la population cible n'est pas assez explicitée (flow chart fournit sans commentaires explicites) et ne prend pas en considération l'ancienneté des données sources. De plus, pour des mêmes données, des valeurs différentes figurent au sein du rapport.</p>
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5								
Population cible	54 043	54 205	54 368	54 531	54 694								

<p>Population Française</p> <p>Population française (N = 67 388 198)</p> <p>↓ 78,0%</p> <p>≥18 ans (N = 52 562 794)</p> <p>↓ 1,7% + 0,9%</p> <p>MC ou MEHF (N = 1 340 351)</p> <p>↓ 90,0%</p> <p>Traitement (N = 1 206 316)</p> <p>↓ 70,0%</p> <p>Traitement prophylactique (N = 844 421)</p> <p>↓ 6,4%</p> <p>Echec de deux traitements ou plus (N = 54 043)</p> <p>Population rejointe</p>	<p>(www.INSEE.fr, 2018)</p> <p>(www.INSEE.fr, 2018)</p> <p>(Lantéri-Minet M, 2005, Considered definite migraine p; Turner, Dana P. et al. "Rethinking Headache Chronifixa)</p> <p>(Millier et al, 2013, Overall migraine patients treatment)</p> <p>(Aly et al. 2017 Etude EGB)</p> <p>(Aly et al. 2017 Etude EGB)</p>
<p>Comparateurs</p> <p>L'analyse d'impact budgétaire prend en compte les traitements de fond couramment utilisés par les patients de la population cible dans la prise en charge de la pathologie. Selon les données analysées dans l'EGB par Novartis, il s'agit des molécules suivantes (les données de l'étude issue de l'EGB n'ont pas été fournies ; seul un poster est disponible²⁰) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dans l'AMM : métoprolol et propranolol (bêta-bloquants), topiramate, , pizotifène, oxetorone, 	<p>Les comparateurs pris en compte sont clairement présentés.</p>

²⁰ Donnet et al. Migraine Burden and Costs: a Nationwide Population-based Controlled Cohort Study Using the French EGB Database. Poster presented at. American Headache Society 60th Annual Scientific Meeting San Francisco 2018

<p>flunarizine ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hors AMM : valproate et divalproate de sodium, gabapentine (antiépileptiques), amitriptyline, venlafaxine (antidépresseurs), autres bêta-bloquants (aténolol, nadolol, nebivolol, timolol), candesartan, lisinopril (antihypertenseurs). 	
---	--

Scénarios comparés

<p>L'AIB compare 2 scénarios : avec et sans l'introduction d'erenumab.</p> <p><u>Scénario sans erenumab</u> : Hypothèse que le marché est figé sur les 5 ans à venir (pas d'évolution des parts de marché).</p> <p>Parts de marché dans le scénario sans erenumab.</p> <table border="1" data-bbox="188 689 1133 885"> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>Bêtabloquants</th> <th>Combithérapie</th> <th>Antidépresseurs</th> <th>Anti-convulsants</th> <th>Autres*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Parts de marché</td> <td>██████</td> <td>██████</td> <td>██████</td> <td>██████</td> <td>██████</td> </tr> </tbody> </table>	Traitement	Bêtabloquants	Combithérapie	Antidépresseurs	Anti-convulsants	Autres*	Parts de marché	██████	██████	██████	██████	██████	<p>L'étude conduite par Novartis à partir de l'EGB a permis d'identifier les traitements de fond historiques de la migraine avec des parts de marché non négligeables.</p> <p><u>Scénario sans erenumab</u> : l'hypothèse de parts de marché stables à 5 ans entre les traitements est acceptable et le choix des données de vie réelle utilisées pour définir les parts de marché actuelles est justifié.</p> <p><u>Scénario avec erenumab</u> :</p> <div data-bbox="1162 847 2033 987" style="background-color: black; width: 100%; height: 40px;"></div>		
Traitement	Bêtabloquants	Combithérapie	Antidépresseurs	Anti-convulsants	Autres*										
Parts de marché	██████	██████	██████	██████	██████										
<p>* regroupe les classes suivantes : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, inhibiteurs calciques, inhibiteurs sélectif de la recapture de la sérotonine, agonistes de la sérotonine, autres.</p> <p><u>Scenario avec erenumab</u>: Hypothèse de pénétration progressive d'erenumab sur le marché et la répartition des parts de marché des autres traitements proportionnelle à la répartition de l'année 0</p> <p>Estimation de l'évolution des parts de marché dans le scénario avec erenumab.</p> <table border="1" data-bbox="188 1265 1133 1396"> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>Année 0</th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> <th>Année 4</th> <th>Année 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erenumab</td> <td>██████</td> <td>██████</td> <td>██████</td> <td>██████</td> <td>██████</td> <td>██████</td> </tr> </tbody> </table>	Traitement	Année 0	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Erenumab	██████	██████	██████	██████	██████	██████	<p>Réserve mineure.</p> <div data-bbox="1162 1125 2033 1299" style="background-color: black; width: 100%; height: 60px;"></div>
Traitement	Année 0	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5									
Erenumab	██████	██████	██████	██████	██████	██████									

Bêtabloquants	████	████	████	████	████	████																																																		
Combo-thérapie	████	████	████	████	████	████																																																		
Antidépresseurs	████	████	████	████	████	████																																																		
Anti-convulsants	████	████	████	████	████	████																																																		
Autres	████	████	████	████	████	████																																																		
Méthode d'estimation de la population rejointe																																																								
<p>Dans le modèle d'AIB déposé par l'industriel, la population rejointe a été calculée à partir de l'estimation des parts de marché et de l'estimation de la population cible.</p> <p>Population rejointe (avec erenumab)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Année 0</th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> <th>Année 4</th> <th>Année 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erenumab</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> </tr> <tr> <td>Beta-bloquants</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> </tr> <tr> <td>Combo-thérapie</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> </tr> <tr> <td>Antidépresseurs</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> </tr> <tr> <td>Anti-convulsants</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> </tr> <tr> <td>Autres</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> <td>████</td> </tr> </tbody> </table>					Année 0	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Erenumab	████	████	████	████	████	████	Beta-bloquants	████	████	████	████	████	████	Combo-thérapie	████	████	████	████	████	████	Antidépresseurs	████	████	████	████	████	████	Anti-convulsants	████	████	████	████	████	████	Autres	████	████	████	████	████	████	<p>Compte tenu de la disponibilité des données, la méthode de calcul de la population rejointe pour erenumab est considérée comme acceptable</p>			
	Année 0	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5																																																		
Erenumab	████	████	████	████	████	████																																																		
Beta-bloquants	████	████	████	████	████	████																																																		
Combo-thérapie	████	████	████	████	████	████																																																		
Antidépresseurs	████	████	████	████	████	████																																																		
Anti-convulsants	████	████	████	████	████	████																																																		
Autres	████	████	████	████	████	████																																																		
Coûts pris en compte																																																								
Les coûts pris en compte sont valorisés en fonction du taux				Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser sont correcte-																																																				

<p>de remboursement de l'Assurance maladie.</p> <p>Coûts associés aux traitements prophylactiques</p> <p>Les traitements de fond historiques identifiés à partir de l'analyse de l'EGB ont été valorisés selon la présentation thérapeutique la moins onéreuse.</p> <p>Coûts associés aux traitements non prophylactiques</p> <p>Trois types de traitements non prophylactiques majeurs ont été identifiés à partir de l'EGB : triptans, analgésiques, anxiolytiques. Il est précisé que l'étude EGB a permis d'estimer que leur consommation était indépendante des traitements prophylactiques utilisés dans la population cible.</p> <p>Par ailleurs, selon les essais cliniques 295 et 296, le traitement prophylactique par erenumab était associé à une diminution importante (d'environ 70%) de la consommation des traitements non prophylactiques.</p> <p>Coûts associés aux consultations et visites médicales</p> <p>En l'absence de données comparatives, il a été fait l'hypothèse que les coûts des consultations et visites médicales étaient non différentiels en fonction des traitements de fond consommés (donc sans impact sur les résultats de l'analyse d'impact budgétaire).</p>	<p>ment décrits.</p> <p>Réserve mineure : Incohérence entre l'interprétation des résultats de l'analyse de l'EGB et la consommation des traitements non prophylactiques différente selon erenumab 70 mg et erenumab 140 mg.</p> <p>Réserve importante : Manque d'explications sur les données objectivant la diminution de la consommation des traitements non prophylactiques : population des essais cliniques différente de la population demandée au remboursement et absence de précision sur le fait que cette diminution (72% avec erenumab 70 mg et 73% avec erenumab 140 mg) était appliquée uniquement sur les patients répondeurs ou sur l'ensemble des patients traités.</p>
Analyses de sensibilité	
<p>Dans le cadre d'analyses de sensibilité déterministes, les paramètres suivants ont été testés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taille de la population rejointe : prévalence de la migraine chronique et de la migraine épisodique chez les individus adultes français, proportion de patients traités, fréquence de recours à la prophylaxie et proportion de patient ayant échappé à 2 traitements prophylactiques ou plus ; - Parts de marché ; 	<p>Des analyses de sensibilité déterministes sont proposées pour explorer l'incertitude.</p> <p>Ces dernières montrent que le paramètre qui impacte le plus les résultats est le nombre de patients traités. Or la population bénéficiant de ce traitement pourra être plus large que la population correspondant à la demande de remboursement au vu de l'AMM obtenue (concerne les patients adultes ayant plus de 4 crises de migraine par mois).</p> <p>Réserve mineure : Variation insuffisante des analyses permettant de mesurer l'incertitude autour du nombre de patients traités par erenumab, en particulier au regard de l'AMM obtenue.</p>

- Ressources consommées : coûts unitaires et fréquence de recours ;
- Posologie : dose annuelle d'erenumab et des autres traitements de fond.

Les résultats sont particulièrement sensibles à l'estimation du nombre de patients traités par erenumab, qu'il s'agisse de la taille de la population-cible ou la pénétration sur le marché du produit.

Le modèle est également particulièrement sensible aux paramètres nécessaires à l'estimation des coûts de traitement associés à erenumab.

6. Annexe 4 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'analyse d'impact budgétaire

Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en annexe 3.

L'impact budgétaire (IB) cumulé à 5 ans de l'introduction d'erenumab est [REDACTED] et se répartit de la façon suivante :

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul à 5 ans
Population cible	54 043	54 205	54 368	54 531	54 694	271 841
Population rejointe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût total avec erenumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût total sans erenumab	56,4 M€	56,6 M€	56,8 M€	56,9 M€	57,1 M€	283,9 M€
IB total en €	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- Dont coûts d'acquisition	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- Dont coûts d'administration	0	0	0	0	0	0
- Dont coûts des EI	0	0	0	0	0	0
- Dont coûts associés à la pathologie	-0,0 M€	-0,9 M€	-2,0 M€	-3,6 M€	-5,6 M€	-12,1 M€

Analyse critique de la HAS sur les résultats de l'AIB

La quasi-totalité de l'impact budgétaire engendré par la mise à disposition d'Aimovig® est relatif au coût du produit ([REDACTED]). La sensibilité de l'estimation des résultats porte alors uniquement sur les parts de marché, et le coût d'Aimovig® 70 mg et 140 mg.

La demande de prise en charge s'effectue dans un périmètre beaucoup plus restreint que celui de l'AMM obtenue par erenumab estimé à environ 800 000 patients. L'incertitude relative à l'impact budgétaire relève par conséquent du calcul de la population rejointe et donc de la stratégie de l'industriel.

[REDACTED]

Enfin, les autres anti-PRGC susceptibles d'arriver sur le marché n'ont pas été pris en compte, faute de données disponibles.

En conclusion, la transposabilité des résultats de l'analyse d'impact budgétaire en vie réelle dépendra du respect du périmètre de la population demandée au remboursement, de son prix en fonction de la posologie et de son positionnement par rapport aux autres traitements anti-PRGC susceptibles d'arriver sur le marché.

7. Annexe 5 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficacité

7.1 Objectif de l'étude d'efficacité

L'objectif de l'évaluation telle que présentée par l'industriel est d'analyser le ratio coût-efficacité d'erenumab 70 mg et 140 mg par rapport au placebo chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois (JMM), en échec à au moins 2 traitements prophylactiques.

Analyse HAS - Objectifs

L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement (environ 50 000 patients). Cependant, il peut être précisé que cette population est plus restrictive que celle de l'AMM qui concerne le traitement prophylactique des patients ayant plus de 4 jours de migraine par mois sans restriction sur les lignes de traitement (estimée à plus de 800 000 patients).

A noter que la société savante indépendante et non lucrative américaine ICER (Institute for Clinical and Economic Review) a développé son propre modèle médico-économique afin d'évaluer l'efficacité des inhibiteurs du peptide relié au gène calcitonine (PRGC), dont erenumab et fremanezumab (Teva Pharmaceuticals) dans le traitement prophylactique des patients atteints de migraine épisodique ou chronique.

Dans son analyse de référence, ICER estime qu'aux Etats-Unis, les anti-PRGC seront positionnés sur le marché après échec des thérapies prophylactiques, et les comparent donc à l'absence de traitement préventif chez les patients migraineux chroniques et épisodiques.

Néanmoins, ICER propose également une analyse complémentaire sans condition sur l'échec aux traitements antérieurs (i.e. l'ensemble des patients avec une migraine sévère) à partir de données comparatives issues de leur propre méta-analyse en réseau (MAR). Cette analyse intégrait des traitements actifs en prophylaxie, dont le bêtabloquant propranolol et le topiramate, qui ont tous les 2 une AMM et un SMR important dans le traitement de la migraine en France.

A noter que l'antidépresseur amitriptyline, hors AMM en France, était aussi inclus dans cette analyse chez les patients atteints de migraine épisodique. Selon les résultats d'ICER, en fonction de la place d'erenumab dans la stratégie thérapeutique, le RDCR pouvait passer du simple au quadruple.

Le laboratoire Novartis ne propose pas ici de telles analyses complémentaires. Il est ainsi difficile d'estimer les impacts éventuels sur l'efficacité d'erenumab en cas de prescription en dehors de cette restriction d'indication. Une discussion sur les dispositifs permettant de limiter l'accès aux patients non inclus dans l'indication de remboursement aurait été souhaitable.

Il peut également être noté la différence entre la demande de remboursement qui définit l'objectif de l'analyse (c.à.d. patients « *étant en échec à au moins deux traitements prophylactiques antérieurs* ») et la place revendiquée dans la stratégie thérapeutique (c.à.d. patients « *ineligibles aux bêta-bloquants et au topiramate* »). L'industriel ne discute pas ce point pouvant

impacter les comparateurs potentiels et ne fournit pas d'analyse complémentaire (ce critère de restriction sur les traitements antérieurs n'étant pas précisé dans les essais).

7.2 Choix structurants

Le Tableau 1 décrit les choix structurants tels que présentés par l'industriel dans l'analyse de référence et dans les analyses complémentaires.

Tableau 1. Choix structurants tels que présentés par l'industriel

Choix structurant	Analyse de référence	Analyses complémentaires
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY)	Analyse coût-efficacité (nombre de JMM évités)
Perspective	Collective (Assurance maladie, complémentaires de santé et patients)	Sociétale (perte de productivité)
Horizon temporel	5 ans	1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 10 ans
Actualisation	4% sur tout l'horizon	0%, 2,5%, 6% sur tout l'horizon
Population d'analyse	Patients adultes atteints en moyenne d'au moins 8 jours par mois avec migraine en échec à au moins 2 traitements de fond. Cette population inclut les patients avec migraine dite à haute fréquence (MEHF), avec 8 à 14 JMM et les patients avec migraine chronique (MC) caractérisée par la présence d'au moins 15 jours de céphalées par mois, dont au moins 8 jours répondant aux critères diagnostiques de la migraine et ce pendant plus de trois mois.	Sous-populations : MEHF et MC
Comparateurs	- Intervention : Erenumab 70 mg et 140 mg - Comparateurs : Placebo	Aucune

Analyse de la HAS – Choix structurants

Type d'analyse

Le choix d'une analyse principale de type coût-utilité, complétée par une analyse coût-efficacité prenant un critère clinique (nombre de JMM évités) est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS, et est justifié compte tenu des objectifs de l'intervention qui sont de diminuer le nombre de crises de migraine par mois afin d'améliorer la qualité de vie du patient.

Perspective

La perspective adoptée est conforme au guide HAS.

Horizon temporel et actualisation

Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée de 5 ans semble cohérent compte tenu de la forte incertitude sur les conséquences des anti-PRGC sur le long-terme en termes de tolérance, de complications, d'effet d'accoutumance, et sur leur place dans la stratégie thérapeutique (règles d'arrêt et de reprise en fonction de la réponse du patient en pratique réelle, impact de la pratique sur l'efficacité).

De plus, l'évaluation thérapeutique d'un traitement de fond se fait après 3 mois. En cas d'une diminution de 50% du nombre de crises et de bonne tolérance, le traitement peut être maintenu. Sinon, une augmentation de la posologie peut être préconisée ou un changement de molécule. Le changement de lignes de traitement peut donc être rapide.

Le taux d'actualisation retenu est conforme au guide HAS.

Population d'analyse

La définition de la population d'analyse est conforme à la revendication d'ASMR et à l'objectif tel que défini par l'industriel, mais est bien plus restrictive que celle de la population d'AMM ; l'industriel n'a fourni aucune analyse complémentaire portant sur une population plus large que la demande de remboursement.

L'industriel a fait le choix de fournir une analyse globale incluant les 2 sous-populations (MEHF et MC), cependant il peut être noté que les résultats diffèrent sensiblement d'une population à l'autre ; en effet le RDCR associé aux MEHF est 6 fois supérieur à celui des MC. Dès lors, la question de la pertinence d'une analyse de l'efficacité commune entre les 2 populations peut se poser.

Comparateurs

La comparaison au placebo est justifiée selon l'industriel par son positionnement stratégique en 3^{ème} ligne, par « l'absence de données pour les comparateurs en 3^{ème} ligne » et par une étude sur l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) montrant une « multiplicité des prises en charge thérapeutiques ». Il justifie le choix de ne pas avoir intégré de traitement actif dans les essais conduits par l'absence de consensus sur les traitements prophylactiques de la migraine entre les pays, l'existence de comparateurs mais qui ne sont pas indiqués dans le traitement prophylactique de la migraine, l'impossibilité de conduire un essai randomisé en double aveugle avec les traitements actuellement utilisés compte-tenu des effets indésirables (EI) importants et connus par les patients et les médecins.

Ainsi, la demande de remboursement positionne erenumab après les bêtabloquants métoprolol et propranolol, et l'antiépileptique topiramate ; ces 3 traitements disposant d'un SMR important dans le traitement de la migraine en prophylaxie.

Il peut cependant être noté que selon les données de l'EGB fournies par l'industriel, les parts de marché en monothérapie chez les patients avec au moins 2 traitements prophylactiques antérieurs sont les suivantes :

- Bêtabloquants :
 - > propranolol : 11% en MEHF et 19% en MC ;
 - > métoprolol : 3% en MEHF et 4% en MC ;
- Antiépileptique :
 - > topiramate : 21% en MEHF et 14% en MC ;
- Antidépresseurs :
 - > amitriptyline : 8% en MEHF et 19% en MC ;
 - > venlafaxine : 10% en MEHF et 7% en MC ;
- Antagoniste de la sérotonine :
 - > oxétorone : 10% en MEHF et 8% en MC.

Au vu de l'importance des prescriptions des bêtabloquants métoprolol et propranolol, et de l'antiépileptique topiramate dans le traitement de la migraine après 2 échecs (35% des parts de marché en monothérapie en 3^{ème} ligne selon l'étude EGB), des éléments d'explication, de justification ou de discussion sur ces observations, ainsi que sur l'impact éventuel de ce choix sur les résultats sont manquants au dossier.

De même pour l'absence de discussion concernant l'exclusion des antidépresseurs, bien que hors AMM mais pouvant représenter jusqu'à 25% des prescriptions dans l'indication de remboursement est soulevé.

Au global, l'industriel exclut environ 60% des comparateurs potentiels sans discuter à minima de la pertinence de ces données de prescriptions, pourtant utilisées dans l'analyse d'impact budgétaire également jointe au dossier, ainsi que de l'existence éventuelle et de la pertinence de données d'efficacité comparative dans la littérature pouvant être utilisées en analyse en scénario sous certaines hypothèses (p.ex. MAR d'ICER dans la migraine avec une hypothèse d'efficacité relative entre erenumab, propranolol, métoprolol et amitriptyline indépendante des lignes de traitement).f. Rapport ICER 2018 - « *Network Meta-Analysis Supplemental Information* » p.177-199

Cette absence de discussion et d'analyse complémentaire est regrettable compte tenu de l'AMM d'erenumab plus large que l'indication de remboursement, qui peut poser la question de son efficacité dans une utilisation éventuelle étendue en pratique courante.

Concernant la non inclusion de la flunarizine, de l'oxétorone et du pizotifène, l'industriel justifie ce choix en rappelant leur SMR modéré et leur niveau de preuve d'efficacité de niveau B, ainsi que le manque de données disponibles (comparateurs non inclus dans la MAR d'ICER). Il peut néanmoins être noté que ces 3 interventions représentent selon l'étude EGB entre 13% et 15% des parts de marché dans l'indication de remboursement.

Finalement, il peut aussi être précisé qu'il existe 3 autres anticorps monoclonaux anti-CGRP dirigés contre le ligand actuellement en développement

en prophylaxie de la migraine avec le même mode d'administration : éptinezumab, frémanézumab et galcanézumab. Cependant, au moment du dépôt du dossier l'industriel ne disposait pas des données lui permettant d'intégrer ces comparateurs à l'analyse.

7.3 La modélisation

7.3.1 La population simulée

Les caractéristiques de population simulée (cohorte de Markov) sont dérivées de celles de l'étude française de Lantéri et al. 2005, à savoir les patients adultes atteints de migraine tous stades confondus, âgés en moyenne de 41,2 ans, et avec une proportion de femmes de 68%.

L'industriel présente également les données issues de 4 essais afin de comparer les caractéristiques de la population de l'étude française avec celle de ces études : STRIVE (Etude 296), ARISE, Etude 295 et LIBERTY²¹ (voir Tableau 2).

Il est fait l'hypothèse d'une répartition de 2/3 de MC pour 1/3 de MEHF en France (Turner et al. 2007).

Tableau 2. Comparaison des données patients de l'étude Lantéri-Minet et al. 2005 par rapport aux patients des essais STRIVE (étude 296), ARISE, Etude 295 et LIBERTY, et de l'enquête d'utilité

Caractéristiques patients	Lantéri-Minet et al. 2005	Enquête utilité	Etude 295	STRIVE 296	ARISE 297	LIBERTY
Nb patients total	N = 10 532	N = 163	N = 667	N = 955	N = 577	N = 246
Durée	NA	NA	3 mois	6 mois	3 mois	3 mois
Migraine	NP	NP	Chronique	Episodique	Episodique	Episodique
% patients ≥ 3L	NP	NP	49%	17%	15%*	100%
Traitement reçu :						
Placebo			286	319	291	125
Erenumab 70	NA	NA	191	317	286	0
Erenumab 140			190	319	0	121
Age moyen	41,2 ans	41,8 ans	42,1 ans	40,9 ans	42,3 ans	44,4 ans
% Femmes	68,3%	76%	82,8%	85,2%	85,3%	81,3%
Nb JMM moyen	NP	11,7 JMM	18,0 JMM	8,3 JMM	8,3 JMM	9,3 JMM

3L : 3ème ligne ; JMM : jour de migraine par mois ; MC : migraine chronique ; MEHF : Migraine épisodique à haute fréquence ; NA : non applicable ; Nb : nombre ; NP : non présenté

* Valeur estimée

7.3.2 La structure du modèle

Une revue de la littérature portant sur les évaluations économiques soumises dans les agences d'évaluations des technologies de santé (ETS, ou en anglais HTA : « Health Technology Assessment ») et les modèles médico-économiques publiés dans la migraine a été ef-

²¹ Les différents essais sont présentés dans la section 8.3.3

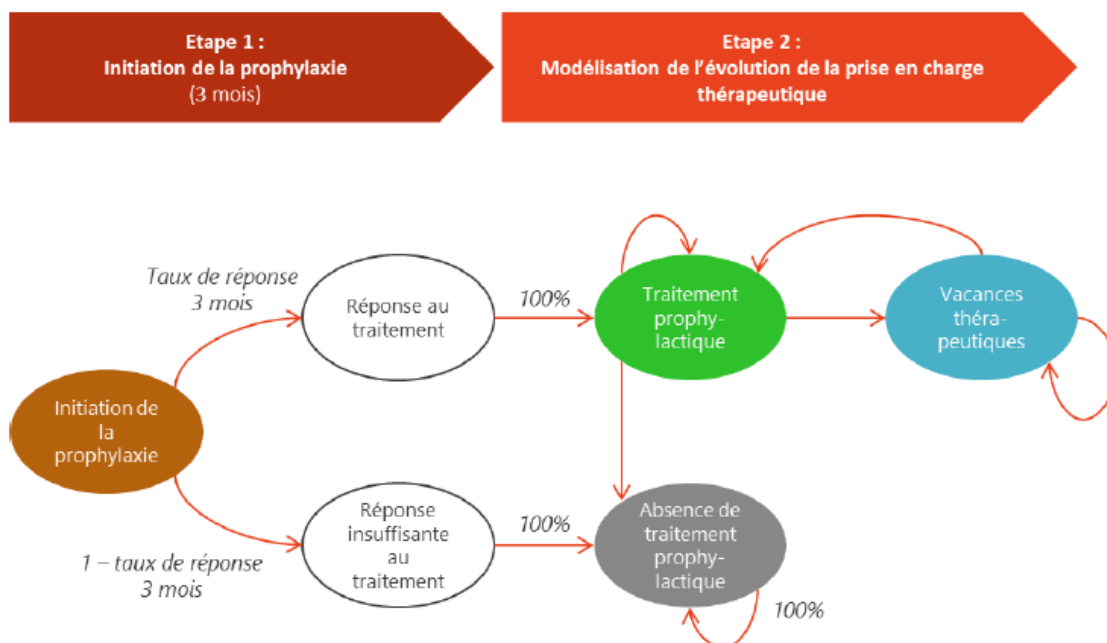
fectuée. L'industriel s'est appuyé sur 7 études qu'il a considéré pertinentes afin d'élaborer son modèle, à savoir Brown et al. 2005, Brown et al. 2006, Yu et al. 2010, Batty et al. 2013, NICE, SMC 2013 et ICER 2017. Il peut être noté que le modèle proposé dans la publication de Batty et al. 2013 a été réutilisé dans des soumissions au NICE et au SMC (scottish medicine consortium).

Il a été choisi de développer une modélisation en 2 phases :

- 1- une phase d'initiation de la prophylaxie de 12 semaines (3 mois) en utilisant un modèle d'arbre de décision ;
- 2- une phase de l'évolution de la prise en charge thérapeutique en utilisant un modèle Markov multi-états avec des cycles de 3 mois, et 3 états de santé en fonction du traitement reçu (voir Figure 1) :
 - Absence de traitement prophylactique ;
 - Traitement prophylactique ;
 - Décès.

La structure du modèle repose sur l'hypothèse que les coûts et les QALY peuvent être estimés en fonction du nombre de JMM.

Figure 1. Structure du modèle telle que présentée par l'industriel



Source : Rapport Novartis 2018

7.3.3 Estimation des probabilités de transition et de survenue d'événements

Les données d'efficacité et de tolérance reposent principalement sur 4 études ayant évalué l'efficacité de l'erenumab 70 et 140 mg versus placebo dans la migraine de l'adulte dont 3 études de phase III dans la migraine épisodique (STRIVE²² ou Etude 296, ARISE²³ et

²² Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al. A Controlled trial of erenumab for episodic migraine. N Engl J Med 2017 ; 377 : 2123-32

²³ Dodick DW, Ashina M, Brandes JL et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. Cephalalgia 2018 ; 38 :1026-37.

LIBERTY non publiée) et 1 étude de phase II dans la migraine chronique (20120295²⁴) (voir Tableau 2).

Les études STRIVE et ARISE sont 2 études de supériorité randomisées en double-aveugle dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'erenumab par rapport au placebo chez des patients atteints de migraine épisodique (≥ 4 à < 15 jours de migraine et < 15 jours de céphalées par mois depuis 3 mois ; patients toutes lignes confondues y compris les naïfs de traitement) :

- l'étude STRIVE a évalué l'erenumab à la dose de 70 et 140 mg par mois ;
- l'étude ARISE a évalué uniquement l'erenumab à la dose de 70 mg par mois.

L'étude LIBERTY est une étude de supériorité randomisée en double-aveugle dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité de l'erenumab à la dose de 140 mg par mois par rapport au placebo chez des patients atteints de migraine épisodique et en échec thérapeutique de deux à quatre traitements prophylactiques antérieurs.

Seule l'étude 20120295 (étude de phase II de supériorité randomisée en double-aveugle) a évalué l'efficacité de l'erenumab 70 et 140 mg par rapport au placebo chez des patients atteints de migraine chronique (≥ 15 jours de céphalées par mois dont ≥ 8 jours de migraine par mois depuis au moins 3 mois).

► Taux de répondeurs

Le Tableau 3 présente les sources et valeurs des taux de réponse à 3 mois associés à chaque comparateurs tels qu'utilisés dans le modèle.

Tableau 3. Taux de répondeurs à 3 mois utilisés dans l'analyse de référence

Taux de réponse à 3 mois	Valeur			Source	
	MEHF (33,3%)	MC (66,7%)	Global	MEHF	MC
Placebo	13,7% [(20+5)/(40+142)]	13,9% [20/144]	13,8%	Essais "poolés" STRIVE (296), ARISE (297) et LIBERTY	Essai 295
Erenumab 70	21,4% [(12+6)/(42+42)]	36,3% [33/91]	31,3%	Essais "poolés" STRIVE (296) et ARISE (297)	Essai 295
Erenumab 140	35,6% [(22+26)/(39+96)]	41,9% [39/93]	39,8%	Essais "poolés" STRIVE (296) et LIBERTY	Essai 295

► Arrêt de traitement

Des arrêts de traitement ont été appliqués à différents cycles de la modélisation afin de prendre en compte les passages dans l'état « absence de traitement prophylactique » à partir de l'étude de phase II 20120178 (voir Tableau 4).

Tableau 4. Taux d'arrêt de traitement prophylactique (source étude 20120178)

% d'arrêt	En année 1	En année 2	En année 3	En année 4	En année 5
Placebo	10,8%	12,5%	15,0%	15,0%	15,0%
Erenumab	10,2%	12,5%	15,0%	15,0%	15,0%

²⁴ Tepper S, Ashina M, Reuter U et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017 ; 16 : 425-34.

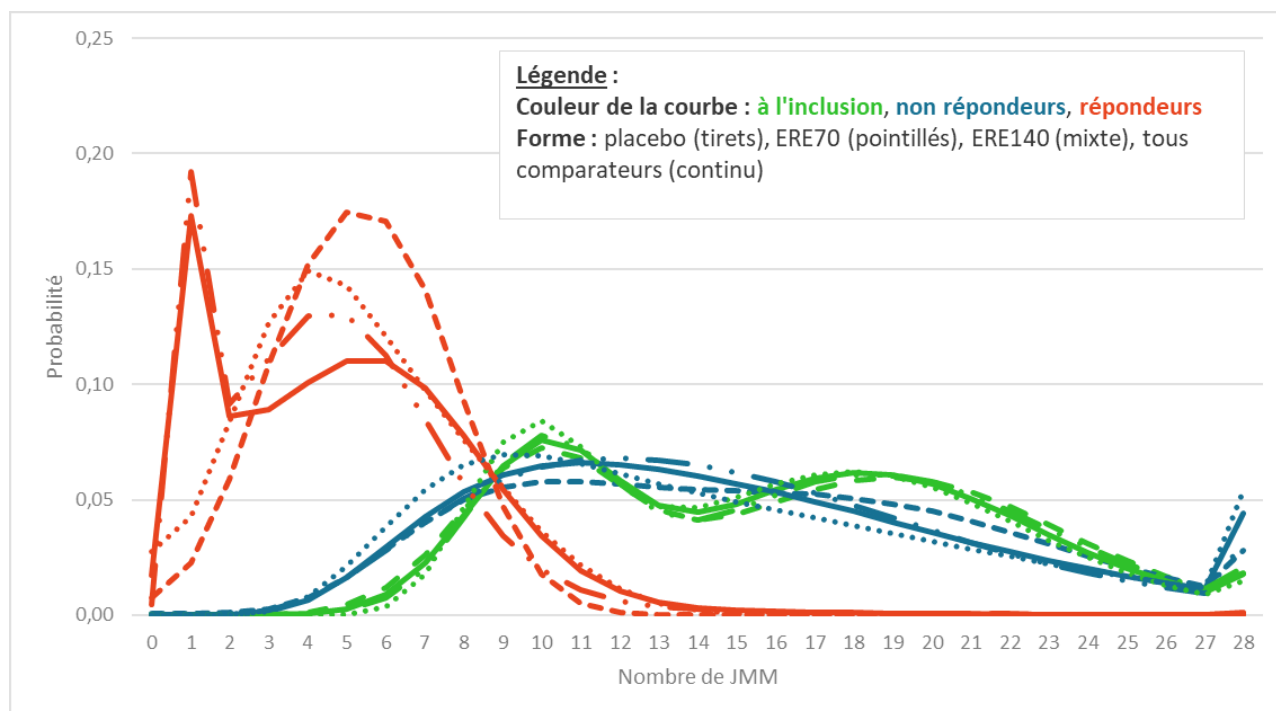
► **Distribution de la population en termes de JMM**

Le Tableau 5 et la Figure 2 présentent les distributions des patients en termes de JMM en fonction du traitement reçu et du statut de répondeur.

Tableau 5. Distribution des patients en termes de JMM en fonction du traitement reçu et du statut de répondeur

JMM	Population globale	Répondeurs						Non répondeur		
		12 semaines			24 semaines			12 semaines		
		PLA	ERE70	ERE140	PLA	ERE70	ERE140	PLA	ERE70	ERE140
0	0,0%	1%	3%	0%	0%	2%	0%	0%	0%	0%
1	0,0%	2%	4%	17%	3%	13%	17%	0%	0%	0%
2	0,0%	6%	7%	9%	7%	7%	9%	0%	0%	0%
3	0,0%	11%	11%	11%	9%	8%	11%	0%	0%	0%
4	0,1%	15%	14%	13%	12%	9%	13%	1%	1%	1%
5	0,3%	17%	14%	13%	16%	11%	14%	2%	2%	2%
6	0,9%	17%	13%	12%	17%	11%	12%	3%	4%	3%
7	2,2%	14%	11%	9%	15%	11%	9%	4%	6%	4%
8	4,3%	9%	9%	6%	11%	9%	6%	5%	7%	5%
9	6,5%	5%	6%	4%	6%	7%	4%	6%	7%	6%
10	7,6%	2%	4%	2%	3%	5%	2%	6%	7%	7%
11	7,1%	1%	2%	1%	1%	3%	1%	6%	7%	7%
12	5,8%	0%	1%	1%	0%	2%	1%	6%	6%	7%
13	4,7%	0%	1%	0%	0%	1%	0%	6%	6%	7%
14	4,5%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	5%	5%	6%
15	4,8%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	5%	5%	6%
16	5,4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	5%	4%	6%
17	5,9%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	5%	4%	5%
18	6,2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	5%	4%	5%
19	6,1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	5%	3%	4%
20	5,7%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4%	3%	4%
21	5,1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4%	3%	3%
22	4,3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4%	2%	3%
23	3,5%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3%	2%	2%
24	2,7%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3%	2%	2%
25	2,0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2%	2%	1%
26	1,5%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2%	1%	1%
27	1,0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	1%
28	1,8%	0%	0%	0%	0%	1%	0%	3%	5%	3%
Moy.	15,76	5,38	5,52	4,65	5,69	5,77	4,83	15,17	14,10	14,48

Figure 2. Répartition du nombre de JMM en fonction du traitement reçu et du statut de répondeur (source : Rapport Novartis)



► Risque de décès

Un risque de décès dépendant de l'âge et du sexe a été estimé à partir des tables de mortalité de la population française (INSEE 2014), et est supposé identique pour chaque état du modèle.

► Effets indésirables (EI)

Selon le RCP d'erenumab: « Les effets indésirables rapportés pour 70 mg et 140 mg étaient des réactions au site d'injection (5,6 %/4,5 %), une constipation (1,3 %/3,2 %), des spasmes musculaires (0,7 %/2,0 %) et un prurit (1,0 %/1,8 %). La plupart des effets étaient d'intensité légère ou modérée. Moins de 2 % des patients inclus dans ces études ont arrêté en raison d'effets indésirables ».

L'industriel a fait le choix de ne pas intégrer d'EI dans le modèle.

7.3.4 Principales hypothèses simplificatrices et d'extrapolation

Les principales hypothèses sont les suivantes :

- Effet traitement d'erenumab supposé constant dans le temps ;
- Pas d'effet traitement pour le bras comparateur.

Analyse de la HAS - La modélisation

Population simulée

L'industriel fournit peu d'explication permettant de comparer les caractéristiques des patients de l'étude française, à ceux de l'enquête portant sur les données de qualité de vie, et ceux des essais à partir desquels les don-

nées d'efficacité ont été extraites afin de simuler la progression de la population dans le modèle. L'industriel dans son rapport considère que : « *La population simulée (ainsi que les sous-populations) sont conformes aux populations d'indication décrites en section 2.3* », sans fournir d'autres explications. Cependant, n'ont pas été discutées les données portant sur les proportions des patients avec une MEHF vs une MC, ou même la distinction entre patients avec une migraine épisodique à haute fréquence ou non (inférieur ou supérieur à 4 JMM), ainsi que la proportion de patients en 3^{ème} ligne et plus. Ces données manquantes auraient pu permettre de mieux identifier les biais éventuels entre la population du modèle et les données d'efficacité utilisées pour en simuler sa progression (p.ex. seul l'essai LIBERTY a été « désigné » pour des patients en 3^{ème} ligne de traitement et plus).

Ceci paraît d'autant plus important compte tenu de la spécificité de l'indication de remboursement bien plus restreinte que l'AMM obtenue (estimation de 50 000 patients vs. 800 000 pour l'AMM incluant les migraines épisodiques entre 4 et 8 JMM, ainsi que les patients en 1^{ère} et 2^{ème} lignes de traitement).

De plus, il peut être noté que la proportion de femmes des essais cliniques est supérieure à celle de la population française (Lantéri-Minet et al. 2005 = 68% vs. entre 81% et 85% dans les essais).

Selon industriel « *aucun élément [leur] permet de conclure à une efficacité différente entre les hommes et les femmes* » sans fournir d'autres explications. Ainsi, aucun résultat d'efficacité relative d'erenumab en fonction du sexe à partir des essais cliniques n'a été fourni pour discuter la différence non significative de ce critère sur les gains d'efficacité.

Structure du modèle

Le choix du modèle, sa structure et la prise en compte de la dimension temporelle sont acceptables compte tenu de l'évolution de la pathologie, des interventions comparées, des données disponibles et de la littérature.

Probabilités associées aux évènements

Taux de réponse à 3 mois (12 semaines) :

Les sources utilisées et les calculs associés aux taux de réponse à 12 semaines, en particulier pour la MEHF sont peu discutés. Ainsi, selon l'industriel « *l'estimation de taux de réponse à 12 semaines s'est appuyée sur l'ensemble des données des essais ayant évalué au moins une des 3 stratégies (PLA, ERE70 et ERE140), pour des raisons d'effectifs et de robustesse. Ces taux de réponses ont été spécifiés en fonction de la stratégie adoptée et du sous-groupe de patients considéré (migraine chronique ou migraine épisodique à haute fréquence)* ».

Le taux de réponse dans la MC est calculé à partir du nombre de répondants de l'essai 295 uniquement (l'industriel précise dans son rapport : « *parmi tous ces essais, seul l'étude 295 permettait de documenter l'efficacité des différentes stratégies chez les patients souffrant d'une migraine chronique, les autres études étant spécifiques à la migraine épisodique* », ainsi que « *cette analyse statistique n'était pas prévue dans les protocoles initiaux des essais et a été réalisée a posteriori* »).

En outre, la quantité d'effet observée versus placebo a été modérée (- 2,4 jours) dans un contexte où les patients étaient atteints de migraine chronique sévère (nombre moyen de JMM à l'inclusion de 18 jours et nombre moyen de jours de céphalées de 21 jours) et où parmi les trois quarts de

patients préalablement traités (n=492/667), 66 % (n=327/492) étaient en échec à au moins 2 traitements.

Concernant la MEHF, les détails des sources et calculs ne sont pas décrits dans le rapport. Il peut être noté que les essais STRIVE, ARISE et LIBERTY incluaient des patients en ME (à partir de 4 JMM), cependant l'industriel ne décrit pas les patients à partir desquels les taux de réponse sont dérivés en MEHF (c.à.d. avec au moins 8 JMM).

A partir d'une revue du modèle Excel, la HAS a reconstruit les données présentées dans le Tableau 6 ci-dessous (le taux de réponse dans la MEHF est calculé à partir du nombre de réponders des données « poolées » des essais STRIVE (296), ARISE (297) et LIBERTY).

Il peut être noté que l'essai ARISE n'incluait pas de dose à 140 mg, et que l'essai LIBERTY n'incluait pas de dose à 70 mg.

Il peut également être soulevé la faible proportion de patients en 3^{ème} ligne et plus de l'essai STRIVE (17% de la population totale), ainsi que le fait que l'essai n'ai pas été « *designé* » pour évaluer l'efficacité chez ces patients spécifiquement.

L'industriel a conduit une analyse en scénario en incluant uniquement les données de l'essai STRIVE, et en argumentant qu'il était le seul essai incluant les 2 doses (70 mg et 140 mg). Cependant, il peut être posé la question de la pertinence d'une analyse de l'efficacité conjointe des XX (il y a pas de sens technique à représenter les 2 interventions simultanément sur le plan coût-efficacité).

A contrario, l'industriel n'a pas conduit d'analyses distinctes en scénario en utilisant séparément les données de l'essai ARISE pour erenumab 70 mg et celles de LIBERTY pour erenumab 140 mg ; ce dernier étant pourtant « *designé* » spécifiquement pour les patients en 3^{ème} ligne et plus.

Enfin, dans la migraine épisodique spécifiquement chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques, il est à noter que la supériorité de l'erenumab a été démontrée uniquement à la dose de 140 mg/mois dans l'essai LIBERTY.

Tableau 6. Taux de réponse à 3 mois chez les MEHF (reconstitués par la HAS)

Taux de réponse à 3 mois chez les MEHF	Données « poolées » [AR]	STRIVE (296) [AS]	ARISE (297) [AS]	LIBERTY [AS]
Placebo	13,7% (25/182)	12,5% (5/40)	14,1%* (20/142)	
Erenumab 70 mg	21,4% (18/84)	28,6% (22/39)	14,3% (6/42)	NA
Erenumab 140 mg	35,6% (48/135)	56,4% (12/42)	NA	27,1% (26/96)

* Seules les données « poolées » ont pu être retrouvées.

NA : non applicable

7.4 Mesure et valorisation des états de santé

7.4.1 Sources de données : enquête de qualité de vie réalisée par le laboratoire Novartis

L'enquête de recueil des données de qualité de vie s'est appuyée sur la contribution de 20 neurologues expérimentés dans la pathologie provenant de différents centres hospitaliers français. Pour participer au recueil des données, les neurologues devaient suivre au moins 10 patients atteints de migraine sévère tous les mois, avoir au moins 3 ans d'expérience clinique, et au moins 60% de leur temps d'activité consacré à la prise en charge clinique. Au total, l'enquête a été effectuée auprès de 163 patients²⁵ atteints de migraine, caractérisée par un nombre de JMM égal ou supérieur à 8.

Les données étaient recueillies par le biais de 2 questionnaires :

- Un auto-questionnaire (8 pages), destiné au patient : situation socio-démographique, prise en charge de la pathologie, questionnaires EQ-5D et SF12, productivité au travail et gêne dans les activités, anxiété et dépression, consommation d'alcool, symptômes de la migraine, questionnaire HIT (Head Impact Test) ;
- Un questionnaire (1 page) destiné au médecin : descriptif de la pathologie du patient, quantification de la patientèle.

Pour chaque patient, le nombre moyen de JMM, l'âge, le sexe et l'indice de masse corporel ont été renseignés

L'âge moyen des répondants était de 41,8 ans, les répondants étaient pour 76% des femmes et le nombre moyen de JMM était de 11,7.

Selon l'industriel, à partir des données de l'enquête, les 2 variables d'intérêt suivantes ont été définies pour chaque patient :

- L'utilité hors crise de migraine (questionnaire EQ-5D rempli à l'inclusion) ;
- L'utilité au cours de la dernière crise de migraine.

Dans le Tableau 7, sont présentés les scores d'utilités estimés à partir de l'enquête de qualité de vie réalisée par le laboratoire Novartis.

Tableau 7. Statistiques descriptives des scores d'utilité estimés sur les 163 patients inclus dans l'enquête de qualité de vie [Source : Novartis France]

Score d'utilité	Moyenne	Erreur-type	Médiane	Min	Max	IC 95%
En crise	0,45	0,03	0,49	-0,53	1	[0,40 ; 0,51]
Hors crise	0,80	0,02	0,84	0,04	1	[0,76 ; 0,83]

7.4.2 Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité dans le modèle

La modélisation de l'utilité s'appuie sur un lien linéaire entre les scores d'utilité et le nombre de JMM issue de l'enquête.

L'industriel fournit plusieurs interprétations cliniques permettant d'expliquer cette relation :

²⁵ Pour les patients (n=23) qui avaient rapporté une utilité hors crise inférieure à celle en crise, les données ont été considérées comme manquantes, en accord avec le médecin neurologue du comité scientifique.

- « La qualité de vie hors d'une crise est fonction du nombre de JMM. La fréquence d'occurrence des crises de migraines a un impact psychologique sur les patients. »
- « La qualité de vie lors d'une crise (phase d'attaque) est fonction du nombre de JMM. Le ressenti de la douleur (fardeau psychologique) peut être accentué par un nombre de crises élevé (phénomène d'exaspération, impact sur les troubles anxiodépressifs et sur la vie professionnelle et familiale). Par ailleurs, un patient expérimentant un nombre important de crises ne dispose pas de suffisamment de temps entre les crises pour récupérer une qualité de vie maximale (récupération physique et psychologique incomplète). La qualité de vie au moment de l'arrivée d'une nouvelle crise étant faible (récupération incomplète), la qualité de vie au cours d'une crise est alors plus faible. »
- « La corrélation entre utilité hors crise et utilité lors d'une crise est importante. La baisse de qualité de vie au cours d'une crise de migraine (différentiel entre avant et après crise) est comparable d'un patient à l'autre, et d'un épisode de crise à l'autre. L'utilité hors d'une crise de migraine a donc un impact important sur l'utilité au cours d'une crise de migraine. »

Une analyse déterminant l'utilité en crise et l'utilité hors crise a été conduite. Différents modèles de régression ont été testés pour expliquer l'utilité hors crise et en cours de crise avec les variables explicatives suivantes : âge, sexe, IMC, nombre de JMM, nombre de JMM à la puissance 2, 3 et 4, Log de JMM, et racine carré de JMM. Selon l'industriel²⁶, les résultats montraient que la seule variable explicative retenue était le nombre de JMM qui impacte de manière linéaire, négativement l'utilité.

Cette relation linéaire montre un impact double de la sévérité de la pathologie exprimée en nombre de JMM qui se traduit par :

- Une exposition plus importante aux crises de migraine (effet volume) ;
- Une utilité plus basse, non seulement en cours de crise, mais aussi en dehors des crises (effet prix).

Pour un nombre de JMM considéré, les scores d'utilité hors crise et sous crise ont été calculés à partir de 2 pentes de régression. L'utilité moyenne a ensuite été définie comme la moyenne des deux scores calculés précédemment, pondérée par la durée moyenne passée sous crise et hors crise au cours du mois. Ces 2 durées ont été calculées en tenant compte du nombre de JMM et d'une durée de crise de 15h (source : My Migraine Voice) :

- Utilité en crise: $QALY = 0,724 - 0,0229 \times JMM$ ($R^2 = 0,1231$; $p < 0,0001$) ;
- Utilité hors crise : $QALY = 1,0327 - 0,0197 \times JMM$ ($R^2 = 0,0577$; $p = 0,002$) ;
- Utilité moyenne : $QALY = 1,0351 - 0,0276 \times JMM$.

En pratique, les valeurs moyennes utilisées dans le modèle par état de santé selon l'intervention sont présentées dans le Tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8. Valeurs moyennes d'utilité par état de santé et par intervention

Utilité	Période d'évaluation (0-3 mois)			Période post-évaluation	
	Baseline	Répondeur	Non répondeur	Sur traitement	Arrêt traitement
Placebo	0,6032	0,8893	0,6032	0,8812	0,6032
Erenumab 70		0,8840		0,8752	
Erenumab 140		0,9062		0,9008	

²⁶ Les résultats des tests relatifs aux différents modèles de régression n'ont pas été fournis.

7.4.3 Autres données disponibles

L'industriel disposait d'autres sources afin de valoriser l'utilité dans le modèle :

- Les essais 295 et 296 (utilisés en analyse complémentaire) : à partir de questionnaires MSQ (Migraine Specific Quality Of Life Questionnaire) convertis en score d'utilité EQ-5D. Dans ce cas-là, le RDCR d'erenumab vs. placebo augmente de 55% par rapport à l'analyse de référence.
- LIBERTY (pas d'AS fournie) : à partir de questionnaires EQ-5D-5L. Les éléments de discussion de l'industriel pour ne pas retenir les données de LIBERTY sont : l'indisponibilité des données pour la MEHF, la difficulté technique de l'EQ-5D à capturer l'utilité associée aux crises, et les données EQ-5D-5L sans mapping français au moment du dépôt du dossier.
A titre exploratoire, l'industriel a reconstruit des scores d'utilité à partir de ces données en utilisant la matrice de pondérations anglaise et en calibrant les données via un modèle de régression, mais n'a pas conduit d'analyse en scénario à partir de ces données.
- ICER (pas d'AS fournie) : à partir de questionnaires EQ-5D (Yu et al. 2011). Les éléments de discussion de l'industriel pour ne pas retenir les données d'ICER sont les scores d'utilité constants et non-dépendants du nombre de JMM.
A titre exploratoire, l'industriel a reconstruit des scores d'utilité en fonction du nombre de JMM à partir de la méthodologie d'ICER, mais n'a pas conduit d'analyse en scénario à partir de ces données.

7.4.4 Désutilités appliquées dans le modèle en cas de survenue d'EI

La prise en compte des événements indésirables se fonde sur l'essai 295 en raison de la durée de suivi (12 semaines de phase de traitement en double aveugle, 56 semaines de phase de traitement en ouvert, 12 semaines de phase de suivi en ouvert). Les résultats montrent une tolérance d'erenumab très proche de celle du placebo, non significative.

L'impact sur la qualité de vie des modalités d'administration des traitements a été évalué à partir d'un questionnaire de type Time-Trade-Off (TTO) transmis à 242 individus anglo-saxons, dont 42 souffrant de migraine. Les résultats de cette étude prenaient en compte uniquement 3 événements indésirables liés à erenumab : douleur liée à l'injection, infection respiratoire et prurit.

L'hypothèse suivante a été faite : les scores de désutilités estimés ont été supposés être applicables, quel que soit le type de traitement ayant entraîné l'évènement. En tenant compte des désutilités de l'étude TTO et de la fréquence des différents événements indésirables sous placebo et erenumab, la désutilité moyenne sous évènement indésirable était respectivement estimée à -0,023 pour erenumab et -0,027 pour le placebo.

Dans le modèle, cette désutilité s'appliquait :

- Chez un nombre de patients équivalent à la fréquence de survenue des événements indésirables, soit 18% des patients traités par erenumab et 5,8% des patients traités par placebo ;
- Sur une durée de résolution pouvant s'étendre de 0 à la durée de traitement du patient ; dans l'analyse de référence, il a été supposé que la désutilité s'appliquait sur 20% de la durée de traitement.

Etant donné l'aspect arbitraire de cette composante de modélisation, 2 analyses de sensibilités (scénarios) ont été considérées sur ce plan :

- (1) absence de désutilité attribuable aux événements indésirables ;
- (2) désutilité appliquée sur l'ensemble de la durée de traitement.
Cette seconde approche revient à supposer que, de manière générale, 18% des patients traités par erenumab sont toujours sujets à des événements indésirables, sur l'ensemble de la durée de traitement, avec une désutilité moyenne de -0,023. Ce scénario « extrême

» a été retenu dans l'objectif d'apprécier l'impact potentiel d'une forte désutilité associée aux événements indésirables.

Tableau 9. Désutilité attribuable aux événements indésirables

Effets indésirables	Moyenne	Erreur type
Douleur au site d'injection	-0,008	0,025
Infection des voies respiratoires	-0,012	0,033
Prurit	-0,006	0,023
Raideur de la nuque et douleur	-0,045	0,077
Paupières tombantes	-0,024	0,067
Faiblesse musculaire	-0,034	0,058
Fatigue	-0,061	0,097
Intolérance à l'exercice	-0,048	0,092
Vertiges	-0,010	0,041
Insomnie	-0,048	0,088
Paresthésie	-0,012	0,045
Brouillard cérébral (« <i>Brain fog</i> »)	-0,097	0,130
Somnolence	-0,030	0,059
Bouche sèche	-0,010	0,044
Constipation	-0,029	0,060

Analyse de la HAS - Mesure et valorisation des états de santé

Description de la source utilisée en analyse de référence

D'après les informations transmises suite à l'échange technique, l'industriel a eu recours au questionnaire EQ-5D-5L pour décrire les états de santé dont les données ont été utilisées comme source dans l'analyse de référence sans en préciser les modalités de valorisation en scores d'utilité. Il peut être noté que la matrice de valorisation de l'EQ-5D-5L sur un échantillon représentatif de la population française n'est pas disponible au moment du dépôt du dossier. Novartis utilise d'ailleurs cet argument pour ne pas retenir les données de l'essai LIBERTY : « *Les données EQ-5D-5L récoltées dans l'essai clinique LIBERTY nécessitent la mise en place d'un algorithme de mapping vers l'échelle EQ-5D-3L afin d'en dériver des scores d'utilité* » (...) *A titre exploratoire, les données EQ-5D-5L de l'essai clinique ont été converties en données EQ-ED-3L via l'algorithme de mapping recommandé par le NICE, puis valorisées par le biais des pondérations anglo-saxonnes* ».

Par ailleurs, dans l'enquête conduite par le laboratoire Novartis, il semblerait que les données relatives à la qualité de vie durant les crises aient été collectées après la période de crise, au moment de la complétion de l'ensemble des questionnaires en présence du neurologue. L'industriel ne discute pas ce point, et utilise d'ailleurs cet argument pour ne pas retenir les données de l'essai LIBERTY : « *Selon l'institut EuroQOL, l'utilité capturée par les questionnaires EQ-5D correspond à celle du patient au moment de la complétion du questionnaire, et les patients ne sont pas en mesure de restituer la qualité de vie perçue pendant les derniers jours ou les dernières semaines. De ce fait, les questionnaires EQ-5D capturent rarement*

l'utilité associée aux crises de migraines et ne sont pas adaptés pour établir des scores. A titre d'exemple, une étude conduite par Stafford et al en 2012⁶³ avait demandé à des patients de restituer la qualité de vie de crises de migraine passées par le biais de questionnaires EQ-5D : la désutilité attribuable à une crise légère était estimée à -0,34 par ce biais, versus - 0,47 pour une crise modérée et -1,20 pour une crise sévère ».

Par ailleurs, ces scores d'utilité n'ont pas été estimés sur 163 patients mais sur 140 patients (163 – 23 réponses considérées comme manquantes) dont les caractéristiques ne sont pas présentées de façon détaillée (en particulier, la proportion de patients atteints de MEHF et de MC).

Il peut être noté que les valeurs moyennes d'utilité chez les répondants varient entre les 2 doses en faveur de la dose à 140 mg (ce qui se retrouve dans les résultats en termes de RDCR) ; à savoir 70 mg = 0,8840 vs. 140 mg = 0,9062.

Choix de la source utilisée en analyse de référence

De manière générale, les arguments avancés par l'industriel concernant les autres sources d'utilités ne semblent pas permettre d'exclure l'utilisation des données de LIBERTY et d'ICER afin d'explorer à minima l'incertitude associée à la valorisation de l'utilité en analyses de sensibilité (non conduite par l'industriel).

De même, les arguments pour favoriser les données issues de l'enquête par rapport à celles des essais 295/296 sont discutables et d'autant que ce choix est nettement en faveur d'erenumab (le RDCR augmente de 55% en utilisant les données des essais).

Approche méthodologique pour définir la relation entre score d'utilité et nombre de JMM

Comme le précise l'industriel dans son rapport « *l'exploitation des pentes de régression pour modéliser l'évolution de l'utilité de 0 à 28 JMM peut aboutir à des résultats biaisés, puisque ces mêmes pentes ont été déterminées à partir de données de patients, dont le nombre moyen de JMM était compris entre 8 et 30* ». Afin de « *limiter les phénomènes de bords* », il propose alors 2 analyses en scénario en limitant la relation linéaire entre l'utilité et le nombre de JMM entre 9 et 16 JMM, et 8 et 20 JMM :

> si limité entre 9 et 16 JMM :

- RDCR ERE70 vs. PLA = 94 725 €/QALY (+75% vs. AR)
- RDCR ERE140 vs. PLA = 70 992 €/QALY (+37% vs. AR);

> si limité entre 8 et 20 JMM :

- RDCR ERE70 vs. PLA = 74 254 €/QALY (+37% vs. AR)
- RDCR ERE140 vs. PLA = 55 756 €/QALY (+43% vs. AR);

L'impact important de ce choix, et la fragilité des arguments pour favoriser l'approche linéaire globale versus l'approche limitée à une hypothèse de linéarité entre 8 et 16 JMM, ajoute une incertitude majeure autour des résultats de l'analyse de référence.

En effet, le Tableau 10 et la Figure 3 ci-dessous montrent un « décrochement » important des valeurs d'utilité au-delà de 15 JMM en utilisant l'approche de Novartis par rapport aux autres sources et méthodes dispo-

nibles. De plus, la Figure 6 ci-dessous semble montrer une relation non décroissante (effet plateau) entre les valeurs d'utilité et les JMM au-delà de 15 JMM. L'industriel justifie la linéarité de cette relation quel que soit le nombre de JMM en rapportant des valeurs de R^2 de 0,0577 en cas de crise et de 0,1231 hors crise. La pertinence de ces R^2 pouvant cependant être discutable.

Ce phénomène de non linéarité décroissante au-delà de 15 JMM semble se confirmer au vue des données des scores d'utilité observés dans les essais cliniques 295, STRIVE et LIBERTY (voir Figure 5 et Figure 6). De même, avec cette approche, les valeurs d'utilité en fonction du nombre de JMM sont alors également plus proches de celles directement observées dans l'enquête qualité de vie conduite par le laboratoire Novartis.

Le laboratoire Novartis justifie cette relation linéaire sur l'ensemble de l'axe des abscisses (favorisant nettement erenumab) sur base de ces éléments graphiques, dont pourtant l'interprétation scientifique ne semble pas clairement démontrée.

Enfin, une approche distinguant les 2 types de migraines (épisode <15 JMM, et chronique ≥ 15 JMM pendant plus de 3 mois) semblait plus pertinente, et ce d'autant plus aux vues des différences nettes de résultats entre les 2 populations.

Figure 3. Comparaison des valeurs d'utilité estimées par Novartis dans son modèle statistique vs. celles observées dans l'enquête de qualité de vie, celles utilisées par ICER, ainsi que les données du modèle limitant la relation linéaire entre 9 et 16 JMM utilisé en analyse en scénario par Novartis [source : figure reconstruite par la HAS à partir des données fournies par Novartis France]

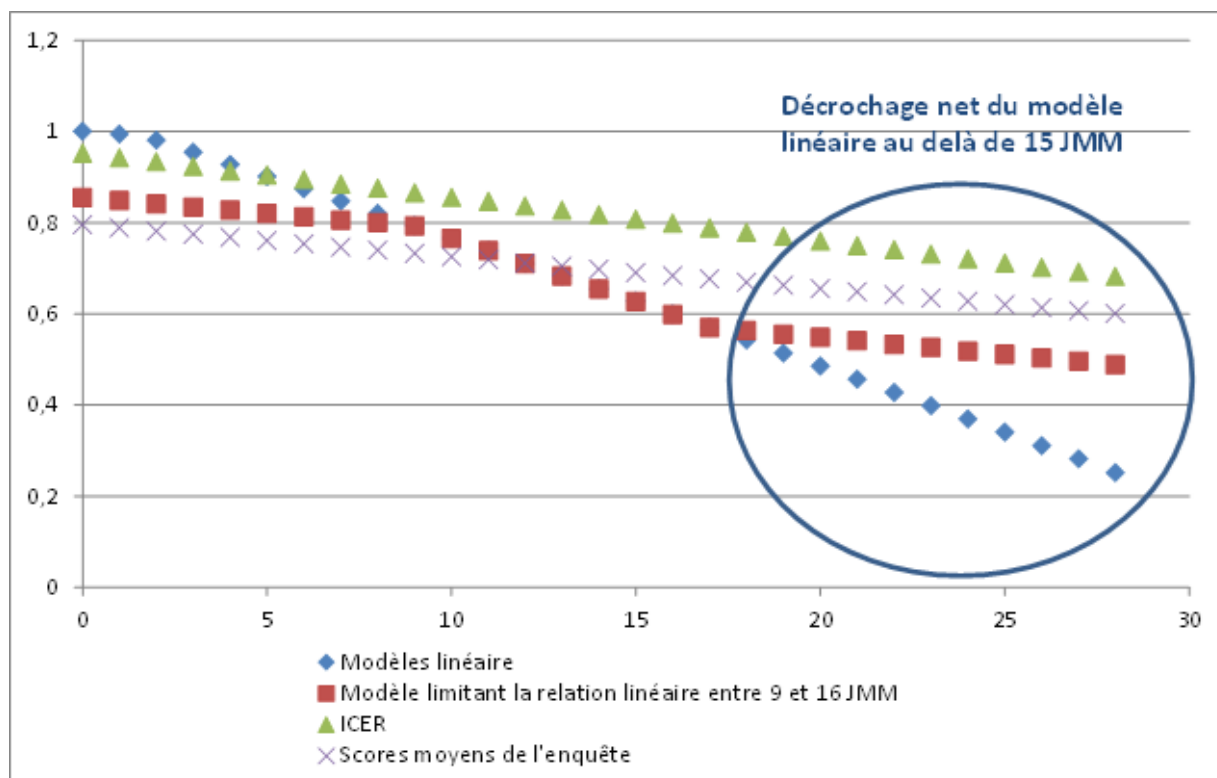


Tableau 10. Comparaison de l'utilité moyenne estimée en nombre de JMM

Nombre de JMM	Modèles linéaire	Modèle limitant la relation linéaire entre 9 et 16 JMM	ICER	Scores moyens de l'enquête
16	0,599	0,599	0,798	0,683
17	0,57	0,570	0,788	0,676
18	0,542	0,563	0,778	0,669
19	0,513	0,555	0,769	0,662
20	0,485	0,548	0,759	0,655
21	0,456	0,541	0,749	0,648
22	0,427	0,533	0,74	0,641
23	0,398	0,526	0,73	0,634
24	0,369	0,518	0,72	0,627
25	0,340	0,511	0,711	0,62
26	0,310	0,503	0,701	0,613
27	0,281	0,496	0,691	0,606
28	0,251	0,488	0,682	0,600

Figure 4. Modélisation de l'utilité (QALY) en crise (phase d'attaque seulement) et hors crise, en fonction du nombre de JMM [Source : Novartis France]

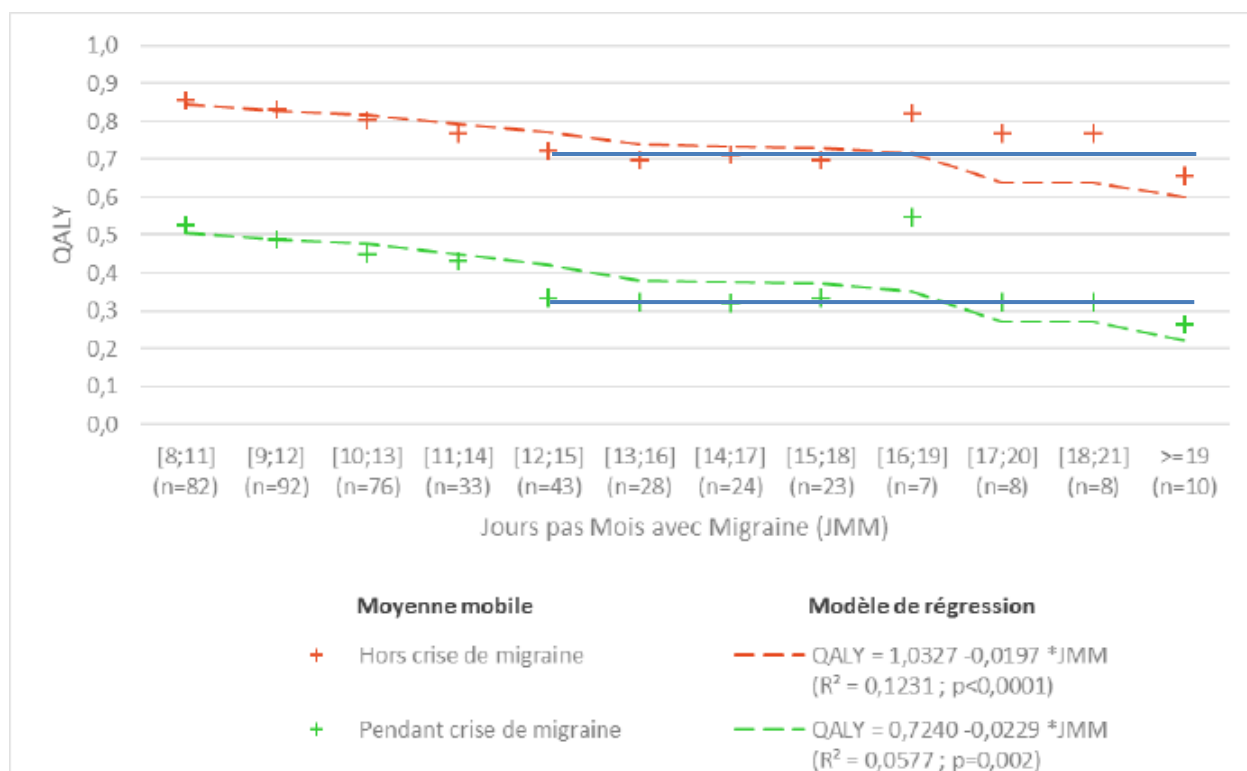


Figure 5. Synthèse des données d'utilité en fonction du nombre de JMM dans les essais 295 et STRIVE (296) [Source : Novartis France]

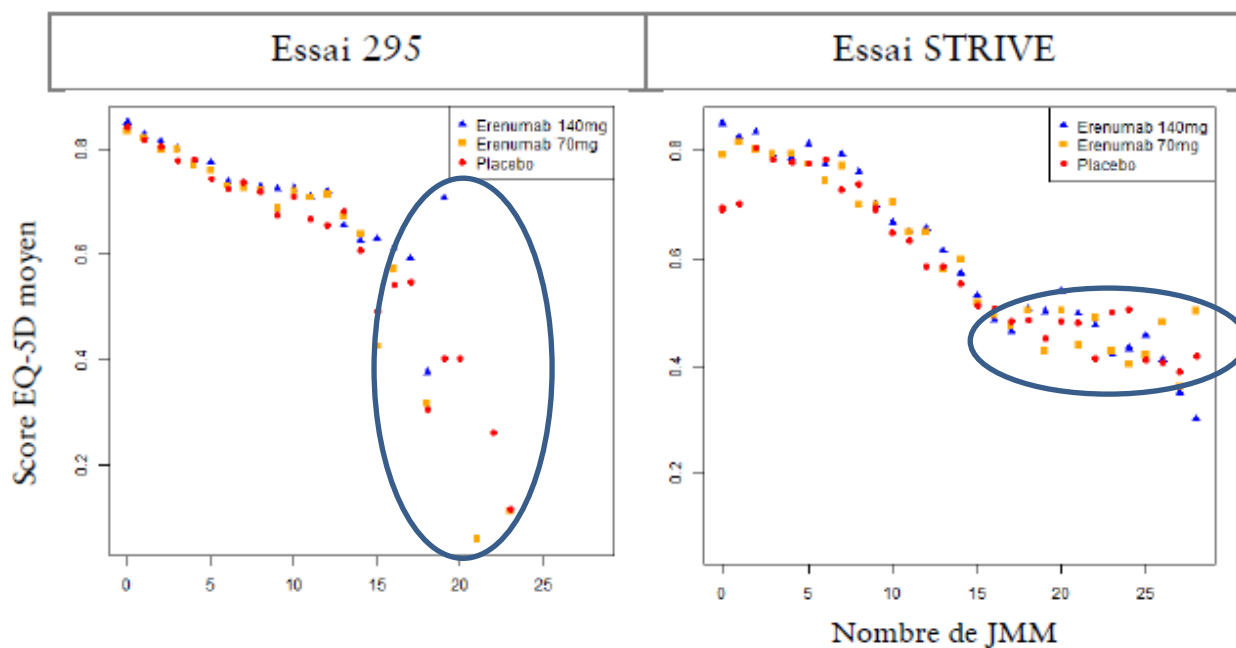
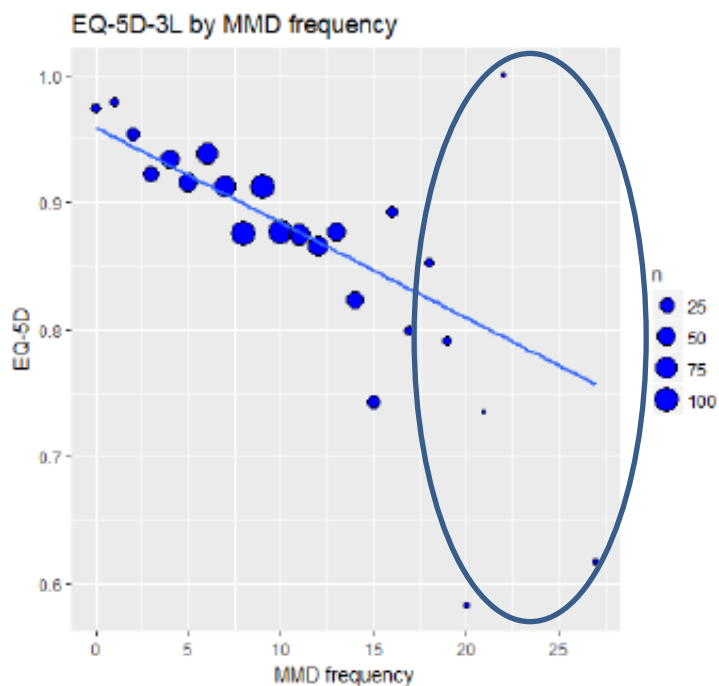


Figure 6. Synthèse des données d'utilité en fonction du nombre de JMM dans l'essai LIBERTY [Source : Novartis France]



7.5 Mesure et valorisation des coûts

7.5.1 Coûts pris en compte

Les coûts intégrés dans le modèle sont les suivants :

- Traitement prophylactique ;
- Consultations et visites (médicales, paramédicales, urgences hospitalières) ;
- Traitements de crise ;
- Coûts indirects (liés à la perte de productivité mais non pris en compte en analyse de référence).

Tous les postes de coût sont liés au nombre de JMM à l'exception du coût du traitement.

Le coût des événements indésirables n'a pas été pris en compte de façon spécifique sur avis d'expert (les événements indésirables décrits ne font pas l'objet d'une hospitalisation, et les coûts de prise en charge associés sont négligeables et non différentiels entre les bras de traitement).

De la même façon, aucun coût d'hospitalisation n'a été intégré sur avis d'expert (les hospitalisations liées à la pathologie sont exceptionnelles, non différentielles entre les bras de traitements, et non valorisables).

7.5.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

Les coûts sont valorisés en euros 2018 pour les prix des médicaments ; en euros 2017 pour les autres coûts liés aux traitements hors transport (valorisation à partir de l'indice des prix à la consommation (IPC) 06.2.1 « Services médicaux »).

► Traitements de fond

Les coûts d'initiation du traitement ont été estimés à 46,70€, et représentent le coût moyen d'une consultation chez un médecin neurologue ayant le statut de médecin correspondant pour suivi régulier.



Les coûts d'administration sont estimés nuls, la majorité des patients devant s'auto-administrer le traitement ; dans le cas contraire, ils sont inclus dans les coûts des visites médicales et paramédicales (pour les rares patients ayant recours à un professionnel de santé pour effectuer les injections).

► Consultations, visites et urgences hospitalières

Le coût des consultations et visites (médicales, paramédicales) est défini par un coût unitaire de consultation :

- Coût moyen de consultation par un médecin généraliste estimé à 30,15€ (source : bases de données du DAMIR2016) ; il comprend l'ensemble des majorations et dépassesments dont bénéficient les médecins généralistes, l'estimation a été actualisée en euros 2017.
- Coût moyen de consultation par un médecin neurologue estimé à 46,70€ (tarif de consultation par un médecin neurologue de secteur 1, en tant que médecin correspondant pour suivi régulier ; tarifs applicables au 1er janvier 2018).

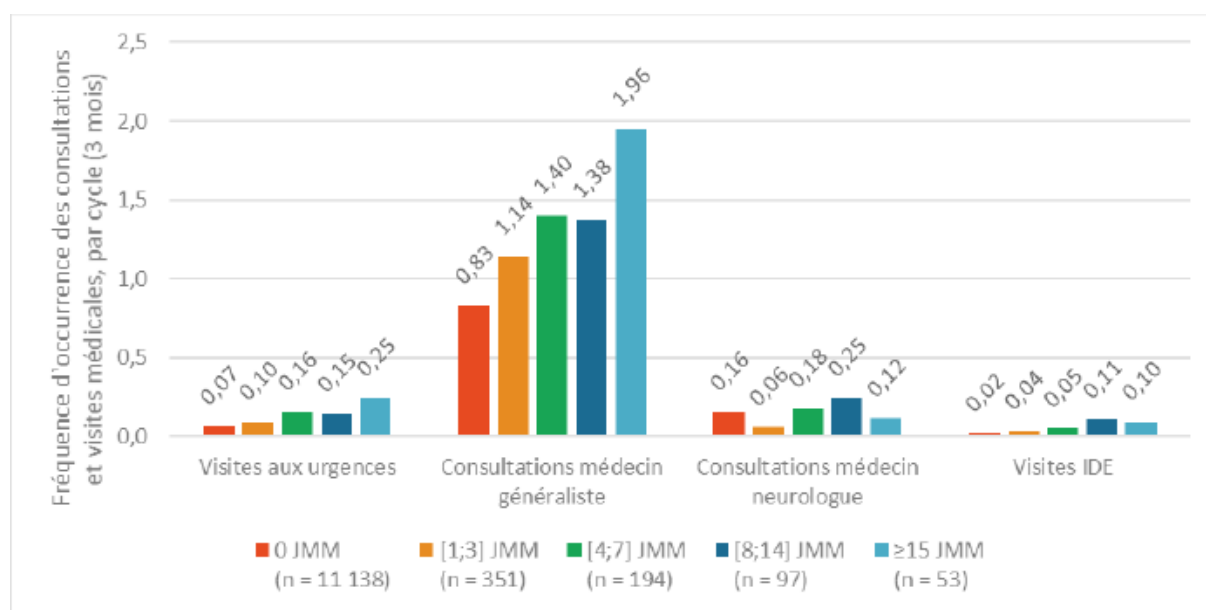
- Coût de visite d'un IDE estimé à 7,91€ : il comprend une injection sous-cutanée (tarif 1 AMI = 3,15€), une indemnité forfaitaire de déplacement (tarif 1 IFD = 2,50€), ainsi qu'un forfait moyen estimant les majorations et rémunérations complémentaires (2,20€, estimé par le DAMIR201672) ; estimation actualisée en euros 2017.

Le coût d'un passage aux urgences a été estimé par le biais du tarif moyen d'une consultation externe réalisée à l'hôpital public, auquel s'ajoute le forfait ATU de 53,97 €.

La fréquence d'occurrence des consultations (dépendant du nombre de JMM), et la répartition du nombre de JMM en fonction des patients (bras de traitement et état de santé) proviennent de l'étude NHWS 2018 (National Health and Wellness Survey), étude rétrospective commanditée par Novartis, et réalisée par Kantar Health.

Les fréquences d'occurrence des consultations et visites médicales en fonction du nombre de JMM sont présentées dans la Figure ci-dessous.

Figure 7. Fréquence d'occurrence des consultations et visites médicales par cycle (3 mois)



Légende : IDE : Infirmier Diplômé d'Etat / JMM : Jours par Mois avec Migraine

Globalement, les recours aux consultations et visites sont assez faibles. En effet, les patients présentant les formes les plus sévères de la maladie (15 JMM ou plus) ont en moyenne par an 1 visite aux urgences; 7,8 consultations de médecine générale ; 0,8 consultations avec un médecin neurologue ; et 0,4 visites par un IDE.

► Traitement médicamenteux à la demande

Le coût de la consommation de traitements médicamenteux non prophylactiques en cas de crise de migraine (triptans et autres) a été estimé à partir du coût unitaire des médicaments identifiés, du nombre d'unités consommées dépendant du nombre de JMM, et de la répartition du nombre de JMM en fonction des patients.

Le nombre d'unités consommées a été estimé avec un modèle de régression linéaire, dont les données proviennent des essais cliniques (295, 296 STRIVE, 297 et LIBERTY). Les estimations sont jugées robustes par l'industriel, avec des R² respectivement de 0,3730 pour les triptans et 0,1100 pour les autres traitements médicamenteux (p-values <0,0001).

En moyenne, un JMM supplémentaire engendre la consommation de 0,4980 triptans.

Les autres traitements médicamenteux identifiés dans les essais 295 et 296 STRIVE étaient les suivants : Ibuprofen, Asprine, Ketoprofen, Paracetamol, Metoclopromide, Codeine, Mi-

graleve, Buclizine (des combinaisons de traitements ont été recensées dans les essais cliniques).

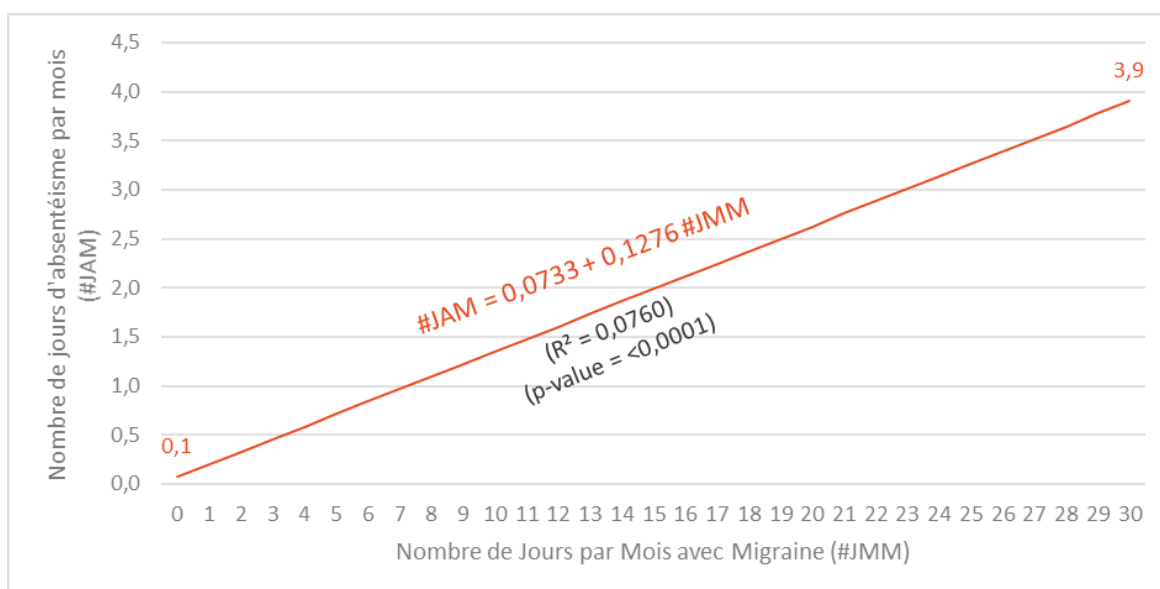
Les coûts unitaires des médicaments consommés ont été estimés via la base de données medic'AM 2017. Le coût unitaire d'un triptan a été estimé à 1,41€, et le coût unitaire des autres traitements médicamenteux a été estimé à 0,27€. La répartition de consommation entre les différents triptans provient de Médic'AM 2017, et la répartition de consommation entre les autres traitements médicamenteux provient de l'enquête NHWS 2018.

► Coûts indirects

Dans une analyse de scénario, l'impact des crises de migraines sur la production a été valorisé par une approche de type capital humain.

Le nombre de jours de travail manqué a été estimé par un modèle de régression (dépendant du nombre de JMM), construit à partir de données des essais cliniques (295, 296, 297 et LIBERTY). Les données ont été récoltées par le biais de questionnaires MIDAS (Migraine Disability Assessment Test v2.1). Ce modèle est jugé recevable, avec un $R^2 = 0,0760$ et une $p\text{-value} < 0,0001$.

Figure 8. Modélisation du nombre de jours d'absentéisme



Légende : JMM : Jours par Mois avec Migraine / JAM : Jours d'Absentéisme par Mois

D'après ce modèle, la probabilité d'absentéisme liée à un JMM a été estimée à 12,76%. La perte de production d'une journée de travail manquée a été estimée par le PIB moyen journalier d'un actif occupé (207 € /jour /patient) (source INSEE 2017).

Analyse HAS - Mesure et valorisation des coûts

Les coûts pris en compte sont liés au nombre de jours de migraine par mois, à l'exception du traitement prophylactique.

Les coûts sont correctement décrits et la justification relative à l'absence de prise en compte des coûts liés aux hospitalisations et de ceux liés aux événements indésirables est recevable (globalement, les recours aux soins pour ces patients étant assez faibles).

L'estimation du coût moyen de consultation par un médecin généraliste comprend l'ensemble des majorations et dépassements ce qui n'est pas le cas pour le coût moyen de consultation par un médecin neurologue estimé au tarif de consultation par un médecin neurologue de secteur 1, en tant que médecin correspondant pour suivi régulier ; ce coût est potentiellement sous-estimé.

Les fréquences d'occurrence des consultations et visites médicales en fonction du nombre de JMM et la consommation de traitements médicamenteux (hors traitements prophylactiques et traitements de crise de type triptans) sont issues de l'étude rétrospective NHWS 2018 commanditée par Novartis et réalisée par Kantar Health dont l'industriel ne discute pas la représentativité au regard de la population simulée dans l'analyse de l'efficacité.

L'estimation du coût lié à un passage aux urgences est conservatrice d'autant qu'il est associé à une fréquence de passages plus importante dans le bras placebo.



Conformément au guide HAS, seuls les coûts directs ont été inclus en analyse de référence. A noter cependant que les coûts indirects associés à la perte de productivité sont conséquents pour cette pathologie (absentéisme). Leur prise en compte réduit le différentiel de coût entre les deux bras et donc le RDCR (-36,5%)

7.6 Validation

L'industriel n'a pas inclus de section validation dans son rapport.

Suite à la demande de la HAS, il présente cependant une comparaison partielle de son étude avec celle de la Société savante indépendante et non lucrative américaine ICER (Institute for Clinical and Economic Review) qui a développé son propre modèle médico-économique afin d'évaluer l'efficacité de erenumab dans le traitement de la migraine sévère. Le Tableau 11 présente les principales distinctions entre le modèle ICER et celui de l'industriel.

Tableau 11. Différences de choix de modélisation et de données entrées entre les modèles de Novartis et d'ICER en analyse de référence, tel que présenté par l'industriel et incluant ses commentaires [Source : échange technique Novartis]

	Novartis France erenumab	ICER	Commentaire
Perspective	Collective	Système de santé américain (frais médicaux directs seulement)	<i>Conforme aux recommandations</i>
Horizon temporel	5 ans	2 ans	<i>L'horizon temporel de 5 ans nous semble le plus pertinent pour limiter l'incertitude et prendre en compte les coûts et les bénéfices sur un temps assez long.</i>
Cycles	3 mois	1 mois	<i>Pas d'impact attendu sur les résultats avec la durée des cycles.</i>
Taux d'actualisation	4%	3%	<i>Conforme aux recommandations</i>
Population d'analyse	Patients atteints de migraine sévère avec plus de 8 jours de migraine par mois et 2 échecs ou plus à des traitements de fond Sous-population : MEHF et MC	Patients atteints de migraine sévère chronique et épisodique ayant échoués aux traitements prophylactiques (« preventive »). La MC et la ME sont traités séparément en AR	<i>Correspond à la demande de notre périmètre de remboursement</i>
Options comparées	erenumab 70mg vs. erenumab 140mg vs. placebo	erenumab 140mg vs. fremanezumab vs. placebo (« non-preventive treatment »)	<i>Nous ne disposons pas des données pour fremanezumab dans la population de notre remboursement. Nous n'avons donc pas pu l'inclure dans notre analyse d'efficacité.</i>

Population simulée	Source : Lantéri-Minet et al 2005 - Age moyen : 41,2 ans - % femmes : 17,7 jours/mois - JMM moyen = 15,8 jours/mois	Source : RCT MAR + littérature (Ford 2017, Lipton 2016) : MC / ME - Age moyen : 39,2 / 39,9 ans - % femmes : 80,5% / 76,4 - JMM moyen = 17,7 / 8 jours /mois	<i>Cf justification de la représentativité à la population française (question n°5)</i>
Type de modèle	Arbre de décision + semi-Markov multi-états	Semi-Markov multi-états	<i>Pas d'impact attendu</i>
Structure du modèle	Etats de santé en fonction du traitement reçu, n'incluant pas de vacances thérapeutiques : - Absence de traitement prophylactique - Traitement prophylactique - Décès	Etats de santé en fonction du traitement reçu, n'incluant pas de vacances thérapeutiques : - Absence de traitement prophylactique - Traitement prophylactique - Décès	<i>Identique</i>
Probabilité de transition		Source : MAR ICER Distribution of migraine severity : American Migraine Prevalence and Prevention study - xxx - xxx	
Données cliniques	> <u>Réponse au traitement</u> : diminution d'au moins 50% du nombre de JMM Source : Essais 295, 296 (STRIVE), 297 (ARISE), LIBERTY - PLA : 13,8% - ERE140 : 39,8% - ERE70 : 31,3%	> <u>Réponse au traitement</u> : - PLA : XX% - ERE140 : XX% > <u>Nombre de JMM</u> Source : > <u>Taux d'arrêt</u> :	<i>Les données d'efficacité utilisée par l'ICER en échec à des traitements prophylactiques sont confidentielles. Nous ne pouvons donc pas nous comparer.</i>

	<p>> <u>Nombre de JMM</u> Source : Essais 295, 296 (STRIVE), 297 (ARISE), LIBERTY</p> <p>> <u>Durée d'une crise de migraine</u> Source : My migraine voice</p>		
Probabilité d'arrêt	<p>Source : essai 178 - erenumab : 10,2% - placebo : 10,8%</p>	<p>Source : MAR d'ICER - Erenumab 140mg MC : 0,031% par mois - Erenumab 140mg ME : 0,041% par mois</p>	<p><i>Les données que nous avons prises sont les données à plus long terme dont nous disposons (phase d'extension de l'étude 178). Le taux d'arrêt que nous utilisons est plus important que celui utilisé par l'ICER. Notre choix est donc conservateur.</i></p>
Probabilité associées aux EI	<p>Source : Hypothèse - Pas de prise en compte d'EI</p>	<p>Source : Goadsby 2017 + Bigal 2015 % patients avec EI à chaque cycle - ERE 140 : MC = 2,7% ; ME = 5,6% Associé à une désutilité de 0,05 par mois</p>	<p><i>Nous n'avons pas pris en compte les EI en termes de coût car leurs coûts sont très marginaux. Cependant, nous avons inclus des désutilités pour ces EI.</i></p>
Mortalité	<p>Source : Hypothèse (avis d'expert) + INSEE X - Pas d'impact du traitement sur la mortalité</p>	<p>Source : Hypothèse + CDC/NCHS National Vital Statistics System - Pas d'impact du traitement sur la mortalité - Ajustée en fonction de l'âge et du sexe</p>	<p><i>Hypothèse identique sur l'absence d'impact du traitement sur la mortalité.</i></p>

<p>Principales hypothèses de modélisation</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Effet traitement constant au cours du temps - Augmentation du taux d'arrêt de traitement année après année 	<ul style="list-style-type: none"> - Effet traitement et taux d'arrêt issus de la MAR constant au cours du temps - Diminution du nombre de JMM entraînant une baisse proportionnelle des coûts associés au soin de santé (nombre moyen d'hospitalisation, visites aux urgences, visites chez un spécialiste) 	<p><i>Hypothèse identique sur l'effet du traitement sur le long terme.</i></p> <p><i>Choix conservateur de la part de Novartis sur l'augmentation du taux d'arrêt année après année.</i></p>
<p>Valeurs d'utilité associées aux états</p>	<p>Source : Etude de recueil Novartis</p> <p>Relation linéaire entre le nombre de JMM et l'utilité</p> <p>Utilité moyenne par état de santé : PLA / ERE 140</p> <p>> Evaluation de la réponse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement prophylaxie : 0,8893 / 0,9062 - Absence de prophylaxie : 0,6032 / 0,6032 <p>> Post-évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement prophylaxie : 0,8812 / 0,9008 - Absence de prophylaxie : 0,6032 / 0,6032 	<p>Source : Xu et al. 2011</p> <p>En fonction de la sévérité de la migraine sur</p> <p>3 niveaux en fonction du nombre de JMM :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sévère : 0,440 - Modéré : 0,773 - Léger: 0,835 - Pas de migraine : 0,959 	<p><i>Dans les essais cliniques d'erenumab nous ne disposons pas des données sur la sévérité des crises. Nous ne pouvons donc pas appliquer la formule de l'ICER pour l'utilité.</i></p> <p><i>Nous avons sélectionné la source qui nous semblait être la meilleure.</i></p>

Désutilité associées aux EI	Source : Hypothèse - Prise en compte d'EI	Source : Hypothèse Désutilité constante de 0,05 par mois pour les EI.	<i>Cohérence sur l'utilisation de désutilités pour les EI. Cependant, Novartis a utilisé la méthode des vignettes pour estimer la désutilité associée aux EI.</i>
Coût par état de santé	Source : AM, ATIH, cours de compte, et littérature - xx : XX€ - Etc.	Source : XX - Un jour avec migraine : (\$25 for chronic migraine patients and \$21 for episodic migraine patients - Etc.	<i>Le coût de 25\$ correspond aux coûts des traitements de crises d'après une publication de Messali et al. Dans notre modèle nous utilisons le coût des triptans de 1,41€, ce qui est plus conservateur.</i>
Coûts de traitement	Source : Base de données du médicament et prix revendiqué par Novartis pour erenumab - Triptans : 1,41€ /dose - Erenumab : [REDACTED]	Source : Red Book Online Search, Truven Health Analytics; 2018 - erenumab: \$6,900 par année. "> 27% to the annual WAC for a rounded annual cost of \$5,000 which was used for both CGRP inhibitors".	<i>Conforme avec les recommandations françaises</i>
Autres coûts	xxx		

Analyse de la HAS – Validation

Général

Le rapport ne contient aucune section validation.

Nombre de JMM

Il peut être noté qu'aucun élément fourni par l'industriel ne permet de valider l'évolution du nombre de JMM concernant la cohorte sous placebo dans le modèle.

Comparaison *versus* ICER

Suite à une demande de la HAS, l'industriel a fourni une comparaison avec le modèle ICER dans l'échange technique (NB : incomplète et non reprise dans le rapport). Il peut être noté que la principale distinction entre les 2 modélisations repose sur l'approche utilisée pour valoriser l'utilité. Une analyse en utilisant un horizon temporel à 2 ans (analyse non transmise) a été également conduite sur demande de la HAS afin d'en comparer les résultats avec ceux de l'analyse d'ICER (en ayant à l'esprit l'ensemble des distinctions entre les 2 analyses ; p.ex. contexte américain vs. français). Dans cette analyse, le RDCR évalué par Novartis était selon le laboratoire entre 55% et 70% plus faible que celui d'ICER, et ce principalement du fait de l'approche différente utilisée pour valoriser l'utilité dans les 2 modèles.

Le laboratoire Novartis teste plusieurs scénarios afin d'évaluer l'impact de son choix portant sur la valorisation de l'utilité (critère d'évaluation principal de la migraine). Ainsi, en utilisant des hypothèses plus proches de celles d'ICER (c.à.d. en supposant une utilité non linéaire au-delà de 15 JMM), ils retrouvent alors des résultats proches de ceux de l'institut indépendant à but non lucratif (le RDCR augmente d'environ 80% par rapport à l'analyse de référence).

Utilités

Les données d'utilité reconstruites par Novartis à partir de leur modèle statistique diffèrent de celles observées dans l'enquête de qualité de vie et dans les essais cliniques, ou encore de celles issues de la littérature (utilisées par l'ICER).

En effet, au-delà de 15 JMM, le score d'utilité moyen utilisé dans le modèle en analyse de référence était de 0,43, *versus* 0,64 dans l'enquête, 0,74 en utilisant l'approche d'ICER, et entre environ 0,45 et 0,80 dans les essais cliniques (voir Tableau 12, ainsi que l'analyse critique sur la valorisation des utilités section 7.4).

Il peut être noté que même si les valeurs de l'essai LIBERTY semblent surévaluées (0,80), cet essai était celui dont les caractéristiques des patients se rapprochaient le plus de celles de la population d'analyse (patients en 3^{ème} ligne et plus). Les données utilisées par le laboratoire Novartis semblent donc sous-estimer l'utilité associée aux états les plus sévères de la pathologie (≥ 15 JMM), et favoriser alors erenumab (moins de patients dans les états les plus sévères dans le modèle par rapport au placebo). Ce sont d'ailleurs les conclusions reprises du rapport de Novartis : « *les estimations des modèles peuvent aboutir [...] à une sous-estimation des scores d'utilité pour un nombre important de JMM* ».

Tableau 12. Validation des scores d'utilité en fonction du nombre de JMM (Source : HAS à partir des données du rapport et des réponses à l'échange technique de Novartis)

Score moyen d'utilité en fonction du nombre de JMM	Modèle linéaire*	ICER 2017*	Enquête Novartis*	LIBERTY**	Essais 295/296**
Entre 8 et 9 JMM	0,81	0,87	0,74	~ 0,90	~ 0,70
Entre 10 et 15 JMM	0,70	0,83	0,71	~ 0,85	~ 0,65
Plus de 15 JMM	0,43	0,74	0,64	~ 0,80	~ 0,45

* Moyenne recalculée par la HAS

** Estimation graphique par la HAS

7.7 Méthode d'exploration de l'incertitude présentés par l'industriel

7.7.1 Incertitude associée aux choix de modélisation

Le Tableau 13 présente les analyses en scénario relatives aux choix structurants, choix et hypothèses de modélisation, données sources.

Tableau 13. Analyses de sensibilité en scénario sur la population globale

	Scénario		
	Choix structurants et de modélisation, hypothèses, sources		
	Nom	Analyse de référence	Analyse en scénario
Choix structurant	Perspective	Collective	Sociétale (perte de productivité)
	Horizon temporel	5 ans	1 an
			2 ans
			3 ans
			4 ans
			10 ans
	Population d'analyse	Remboursement	MC
			MEHF
	Actualisation	4%	0%
			2,5%
6%			
Modélisation	Structure du modèle	Pas d'état vacances thérapeutiques	Etat vacances thérapeutiques
	Efficacité	Prise en compte « étude supportive »	Non prise en compte « étude supportive »
		Taux de réponse en 3 ^{ème} ligne et +	Taux de réponse, tous patients confondus
	Distribution : répartition nombre JMM	Meilleur ajustement	Normale
			Gamma
			Poisson
Taux d'arrêt	10% en A1, 12,5% en A2, 15% en A3,4,5	Seulement 10% en A1	
		Aucun arrêt	
Utilité	Lien linéaire entre scores d'utilité et nb de JMM	... limité entre 9 et 16 JMM	
	limité entre 8 et 20 JMM	
		Source : Enquête Novartis	Essais 295/296
	Absence de prophylaxie : utilité commune	Utilité commune sous prophylaxie (utilité du bras placebo)	Pas de désutilités
			Appliquée sur 100% de la durée d'exposition
Désutilités EI	Appliquée sur 20% de la durée d'exposition du traitement		

► Variations du prix d'acquisition de l'intervention évaluée (dans les 3 populations)

La relation entre le prix d'acquisition d'erenumab et le RDCR d'erenumab vs. placebo en euros par QALY a été présenté pour la population globale, les MEHF et les MC.

Le coût d'erenumab a été estimé sur la base du prix [REDACTED] soit [REDACTED] (incluant les honoraires de dispensation). Le prix est [REDACTED]. Trois scénarios de variation de prix ont été testés : -10%, -20%, + 10%.

7.7.2 Analyses de sensibilité paramétriques

Le Tableau 14 présente les estimations de l'incertitude associées aux paramètres du modèle.

Tableau 14. Estimation de l'incertitude des paramètres

Paramètre	Valeur en analyse de référence	Distribution statistique dans la PSA	Borne basse dans la DSA	Borne haute dans la DSA
Consommation de traitements médicamenteux à la demande (triptans et autres)				
Nombre moyen de triptans consommés CPSS (B0)	-0,2394	Multi-normale (avec matrice de Cholesky)	Incertitude prise en compte au niveau des coûts unitaires	
Nombre moyen de triptans consommés, par JMM supplémentaire (B1)	0,498			
Nombre moyen d'autres traitements médicamenteux consommés CPSS (B0)	1,1868	Multi-normale (avec matrice de Cholesky)	Incertitude prise en compte au niveau des coûts unitaires	
Nombre moyen d'autres traitements médicamenteux consommés, par JMM supplémentaire (B1)	0,2216			
Consultations et visites médicales (médicales, paramédicales, hospitalières)				
Nombre de visite aux urgences hospitalières				
si 0 JMM	0,0650	Gamma	Incertitude prise en compte au niveau des coûts unitaires	
si 1 à 3 JMM	0,0950	Gamma		
si 4 à 7 JMM	0,1550	Gamma		
si 8 à 14 JMM	0,1450	Gamma		
si 15+ JMM	0,2450	Gamma		
Nombre de consultations de médecine générale				
si 0 JMM	0,8300	Gamma	Incertitude prise en compte au niveau des coûts unitaires	
si 1 à 3 JMM	1,1400	Gamma		
si 4 à 7 JMM	1,4000	Gamma		
si 8 à 14 JMM	1,3750	Gamma		
si 15+ JMM	1,9550	Gamma		
Nombre de consultations neurologiques				
si 0 JMM	0,0200	Gamma	Incertitude prise en compte au niveau des coûts unitaires	
si 1 à 3 JMM	0,0350	Gamma		
si 4 à 7 JMM	0,0500	Gamma		
si 8 à 14 JMM	0,1050	Gamma		
si 15+ JMM	0,0950	Gamma		
Nombre de visites d'un IDE				
si 0 JMM	0,1550	Gamma	Incertitude prise	

si 1 à 3 JMM	0,0600	Gamma	en compte au niveau des coûts unitaires	
si 4 à 7 JMM	0,1750	Gamma		
8 à 14 JMM	0,2450	Gamma		
si 15+ JMM	0,1150	Gamma		
Pourcentage de patients répondant au traitement prophylactique				
Bras PLA	13,8%	Bêta	11,2%	16,7%
Bras ERE70	31,3%	Bêta	25,4%	37,6%
Bras ERE140	39,8%	Bêta	32,1%	47,7%
Probabilités de transitions				
Prophylaxie PLA (12 months) → Absence de prophylaxie	10,8%	Bêta	8,8%	13,0%
Prophylaxie ERE (12 months) → Absence de prophylaxie	10,2%	Bêta	8,3%	12,3%
Prophylaxie (12 months) → Vacances thérapeutiques	65,0%	Bêta	51,8%	77,1%
Prophylaxie (24 months) → Vacances thérapeutiques	50,0%	Bêta	40,2%	59,8%
Vacances thérapeutiques (9 months) → Prophylaxie	50,0%	Bêta	40,2%	59,8%
Vacances thérapeutiques (12 months) → Prophylaxie	50,0%	Bêta	59,8%	40,2%
Prophylaxie (12 months) → Vacances thérapeutiques	100,0%	Bêta	63,3%	99,9%
Nombre de jours d'absentéisme				
Nombre moyen de jours d'absentéisme CPSS (B0)	0,0733	Multi-normale (avec matrice de Cholesky)	Incertitude prise en compte au niveau des coûts unitaires	
Nombre moyen de jours d'absentéisme, par JMM supplémentaire CPSS (B1)	0,1276			
Coûts				
Une visite aux urgences hospitalières	53,97 €	Normale	43,39 €	64,55 €
Une consultation de médecine générale	30,15 €	Normale	24,24 €	36,06 €
Une consultation de neurologie	46,70 €	Normale	37,55 €	55,85 €
Une visite par un IDE	7,91 €	Normale	6,36 €	9,47 €
Consommation de triptans (/JMM)	1,41 €	Normale	0,00 €	11,10 €
Consommation d'autres traitements médicamenteux (/JMM)	0,27 €	Normale	0,22 €	0,32 €
Consommation annuelle d'Aimovig® (13 injections) (€HT)	██████	--	Non fluctuant en analyse principale	
Perte de production associée à une journée d'absentéisme	207,44 €	--		
Utilité				
Durée moyenne d'une crise de migraine (heures)	15	Normale	12,1	17,9
Utilité moyenne, hors crise de migraine CPSS (B0)	1,0327	Normale	0,9132	1,1522
Désutilité moyenne par JMM, hors crise de migraine CPSS (B1)	-0,0197	Normale	-0,0292	-0,0103

Utilité moyenne, lors d'une crise de migraine CPSS (B0)	0,724	Normale	0,5483	0,8997
Désutilité moyenne par JMM, lors d'une crise de migraine CPSS (B1)	-0,0229	Normale	-0,0373	-0,0086
Répartition de l'utilité en vacances thérapeutiques entre les états « traitement prophylactique » et « absence de traitement prophylactique »	70% (vs 30%)	Bêta	59,8%	79,3%
Paramètres généraux				
Pourcentage de femmes	68,3%	Bêta	54,2%	80,8%
Age de départ de la cohorte	41,2	Normale	18	69,6
Pourcentage de patients avec migraine chronique	66,7%	Bêta	53,0%	79,0%
Répartition du nombre de JMM				
Bras PLA				
Patients avec MEHF				
Traitement prophylactique				
Paramètre 1	2,06	Normale	1,00	3,12
Paramètre 2	0,50	Normale	0,21	0,80
Absence de traitement prophylactique				
Paramètre 1	8,22	Normale	6,44	10,00
Paramètre 2	0,85	Normale	0,66	1,04
Patients avec MC				
Traitement prophylactique				
Paramètre 1	5,73	Normale	4,93	6,53
Paramètre 2	1,82	Normale	1,26	2,39
Absence de traitement prophylactique				
Paramètre 1	17,26	Normale	16,27	18,25
Paramètre 2	5,64	Normale	4,94	6,34
Bras ERE70				
Patients avec MEHF				
Traitement prophylactique				
Paramètre 1	0,33	Normale	0,16	0,50
Paramètre 2	0,08	Normale	0,00	0,15
Absence de traitement prophylactique				
Paramètre 1	9,14	Normale	6,08	12,20
Paramètre 2	1,05	Normale	0,69	1,41
Patients avec MC				
Traitement prophylactique				
Paramètre 1	5,55	Normale	4,56	6,54
Paramètre 2	2,90	Normale	2,20	3,60
Absence de traitement prophylactique				
Paramètre 1	6,34	Normale	4,09	8,59
Paramètre 2	0,37	Normale	0,24	0,51
Bras ERE140				
Patients avec MEHF				

Traitement prophylactique				
Paramètre 1	0,36	Normale	0,24	0,48
Paramètre 2	0,11	Normale	0,05	0,17
Absence de traitement prophylactique				
Paramètre 1	7,20	Normale	5,10	9,29
Paramètre 2	0,75	Normale	0,52	0,97
Patients avec MC				
Traitement prophylactique				
Paramètre 1	5,26	Normale	4,54	5,98
Paramètre 2	--			
Absence de traitement prophylactique				
Paramètre 1	8,58	Normale	5,40	11,75
Paramètre 2	0,52	Normale	0,32	0,72

► **Analyses de sensibilité probabiliste (ASP) (dans la population globale)**

L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1 000 simulations Monté Carlo

► **Analyses de sensibilité déterministe (ASD)**

Le Diagramme de Tornado a été présenté dans la population globale

7.7.3 Analyses complémentaires

Plusieurs analyses complémentaires ont été conduites, en particulier concernant :

- La relation d'utilité / JMM estimée à partir des essais 295 et 296 ;
- La relation d'utilité / JMM estimée à partir des essais 295 et 296 sur un horizon temporel de 3 ans.

Analyse HAS – Méthode d'exploration de l'incertitude

Les résultats et l'analyse de l'incertitude sont dans l'ensemble correctement présentés. L'analyse de l'incertitude est acceptable et conforme aux recommandations en vigueur.

Il peut cependant être noté qu'aucune analyse utilisant uniquement les données de l'essai LIBERTY (seule étude correspondant à l'indication de remboursement) n'a été effectuée pour les patients atteints de MEHF comparant erenumab 140mg au placebo.

Plusieurs réserves sur l'exploration de l'incertitude autour de la méthodologie, des hypothèses et des sources utilisées pour valoriser les états de santé en termes d'utilité sont à noter (voir Section 7.4).

Documents support de la demande

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS le 23/08/2018, tels que décrits dans le Tableau 15 ci-dessous.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel le 31/10/2018. Une réponse écrite a été fournie le 30/11/2018. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard des guides méthodologiques en vigueur (HAS 2011 et AIB : HAS 2016).

Tableau 15. Documents support de la demande

Documents support	Soumis à la HAS	Date de dépôt initial	Date de mise à jour
Rapport de présentation pour soumission à la CEESP	Oui	23/08/2018	-
Rapport technique de l'analyse de l'efficacité	Oui	23/08/2018	30/11/2018
Version électronique du modèle d'efficacité	Oui	23/08/2018	30/11/2018
Rapport technique de l'AIB	Oui	23/08/2018	30/11/2018
Version électronique du modèle de l'AIB	Oui	23/08/2018	30/11/2018
Bibliographie du dossier	Oui	23/08/2018	30/11/2018
Dossier soumis à la Commission de la transparence	Oui	23/08/2018	-
Note d'intérêt économique soumise au CEPS	Oui	23/08/2018	-
Autres annexes*	Oui	23/08/2018	30/11/2018
Réponses aux questions techniques du 31/10/2018	Oui	-	30/11/2018

AIB : analyse de l'impact budgétaire

* Résumé de la revue de la littérature ; Compte rendu du board d'experts cliniciens signé par les experts (c.à.d. Pr. Ducris et Dr. Lantéri-Minet) ; Tableau de synthèse de la description de l'étude EGB.

8. Annexe 6 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

A la suite du projet d'avis validé le DATE l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le DATE.

Analyse médico-économique de Aimovig® (erenumab) chez le patient adulte avec une migraine sévère présentant au moins 8 jours de migraine par mois, après au moins 2 traitements de fond

Échange technique

Lors de cet échange technique, les auteurs sont invités à expliquer ou justifier certains choix, et fautes d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées dans le modèle d'efficacité, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour ainsi que le modèle d'impact budgétaire le cas échéant.

Le(s) rapport(s) technique(s) mis à jour suite à l'échange technique doive(nt) être fourni(s), en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que le(s) modèle(s) Excel.

Point général

Dans l'analyse de l'efficacité la majorité des choix et hypothèses reposent sur l'avis de 2 experts : structure du modèle, en particulier l'état « vacances thérapeutiques », principales probabilités de transition, caractéristiques des patients dans la population simulée, extrapolation de l'efficacité, taux d'arrêt du traitement, l'absence de prise en compte des effets indésirables, hypothèses d'estimation des paramètres à long terme, choix de la source des données d'utilité, etc.

Selon les recommandations méthodologiques de la HAS, le recours à l'avis d'expert doit être utilisé « *avec prudence [...] en règle générale, l'interrogation d'un panel d'experts ne peut être utilisée que lorsque les données nécessaires sont inexistantes ou imparfaites. Si le recours à un tel panel est cependant jugé nécessaire, il requiert une rigueur et une transparence totales, tant dans le choix des experts (collégialité, indépendance) que dans la méthode de recueil et de traitement de leurs avis* ».

Ainsi, le recours à un avis d'expert pour chacun des éléments de l'analyse de l'efficacité tel que mentionné ci-dessus (choix, paramètres, hypothèses, etc.) doit être justifié et discuté au regard des données de la littérature (revue systématique de la littérature).

Si au final, le recours à un avis d'expert est justifié pour ces éléments, il est alors attendu l'interrogation d'un panel d'experts permettant une représentativité des pratiques en France, ainsi que les éléments d'information demandés dans le guide méthodologique.

Choix structurants

► Horizon temporel

1. Pouvez-vous justifier le choix de l'horizon temporel de 10 ans en analyse de référence, qui n'a pas fait l'objet d'un consensus des 2 experts, compte tenu de la forte incertitude sur les conséquences des peptides reliés au gène calcitonine (PRCG) sur le long-terme en termes de : tolérance, complications, effet d'accoutumance, place dans la stratégie thérapeutique, règles d'arrêt et de reprise en fonction de la réponse du patient en pratique réelle, impact de la pratique sur l'efficacité, etc. Sauf justifications complémentaires, il est attendu un horizon temporel inférieur à 10 ans.

► Population d'analyse

2. Vous faites le choix de restreindre l'indication du traitement par erenumab aux patients ayant plus de 8 jours de migraine par mois et étant en échec à au moins 2 traitements prophylactiques antérieurs (population estimée à environ 50 000 de patients), alors que le libellé de l'AMM correspond au traitement prophylactique de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois (population estimée à plus de 800 000 patients).
 - a. Pouvez-vous justifier davantage la restriction de cette indication de remboursement et la place du traitement dans la stratégie thérapeutique (en 3^{ème} ligne après échec à au moins 2 traitements prophylactiques antérieurs) ?
 - b. Pouvez-vous discuter des impacts attendus en cas de prescription d'erenumab en dehors de cette restriction d'indication (i.e. dans la population correspondant à l'AMM) et des dispositifs possibles permettant en pratique de limiter l'accès aux patients correspondant à l'indication de l'AMM mais non inclus dans l'indication de remboursement ?

► Comparateurs

3. Pouvez-vous justifier le choix de ne pas avoir intégré de traitement actif prophylactique dans les comparateurs ?

Explication : D'après les données de l'EGB fournies dans le modèle d'impact budgétaire, les parts de marché chez les patients avec au moins 2 traitements prophylactiques antérieurs sont les suivantes :

- Antidépresseur : amitriptyline (8% en MEHF et 19% en MC), venlafaxine (10% en MEHF et 7% en MC);
- Antiépileptique : topiramate (21% en MEHF et 14% en MC)
- bêtabloquants : propranolol (11% en MEHF et 19% en MC), métoprolol (3% en MEHF et 4% en MC) ;
- Antagoniste de la sérotonine : oxétorone (10% en MEHF et 8% en MC)

En d'autres termes, l'analyse de l'efficacité ainsi présentée n'est pas cohérente avec l'AIB et semble ne pas prendre en compte plus de 70% des comparateurs potentiels en MC (respectivement plus de 60% en MEHF), pour lesquels des données d'efficacité pourraient exister (exemple de la méta-analyse en réseau prise en compte par ICER).

4. En fonction de la réponse fournie à la question précédente, il est attendu au minima une analyse complémentaire intégrant l'ensemble ou une partie des comparateurs qui y sont mentionnés (l'exclusion d'un ou de plusieurs comparateurs devra être clairement justifiée).

Modélisation

► Population simulée

5. Pouvez-vous fournir une justification de la représentativité de la population simulée avec la population française (ex : Tableau comparatif)?
6. Vous justifiez la part des patients avec une migraine chronique (2/3 parmi la population simulée) à partir de la publication de Turner *et al.* qui n'est pas accessible (erreur de référence, non fournie au dossier). Il est attendu une justification dans le contexte français.

► Structure du modèle

7. Il est attendu une sous-section spécifique dans le rapport décrivant comment ont été pris en compte dans le modèle les arrêts de traitement, les changements de traitement, les augmentations de dose, etc.?

► Données cliniques

8. **La population concernée par la demande de remboursement ne correspond pas à la population des essais cliniques.**
 - a. **Pour chacune des données issues des essais cliniques prises en compte dans le modèle pouvez-vous discuter des limites et des impacts sur les résultats de l'analyse ?**
 - b. **Dans l'étude LIBERTY qui permet d'obtenir des résultats chez les patients en échec à au moins 2 traitements prophylactiques antérieurs chez des patients souffrant de migraine épisodique, erenumab est utilisé au dosage de 140 mg uniquement. Pouvez-vous discuter des limites et des impacts sur les résultats de l'analyse (p.ex. les 2 dosages peuvent-ils être utilisés indifféremment chez les patients) ?**

Explication : dans les probabilités de transition, les taux de réponse vs. PLA, de ERE 70 et ERE 140 sont extraits de 4 études différentes. Pourtant, seul l'essai LIBERTY évaluait l'efficacité chez les patients ayant 4 à 14 jours de migraine par mois et en échec thérapeutique à 2 traitements prophylactiques antérieurs pour une posologie d'erenumab 140mg uniquement. Dans le modèle, les 2 posologies d'erenumab sont prises en compte (70mg et 140mg) et 2/3 des patients ont une migraine chronique. De même p.119, les taux de réponse aux différents traitements ont été estimés à partir de données poolées qui ne paraissent pas représentatives des patients en échec de traitement.

A priori, la population simulée dans le modèle ne correspond pas à la population des études cliniques d'où sont extraites les données d'efficacité intégrées dans le modèle.

- 9. Comme mentionné à la question précédente, il est attendu une discussion des impacts potentiels des données prises en compte dans le modèle à partir des essais cliniques. Il est également attendu une présentation claire de ces données, par exemple en utilisant un tableau récapitulatif incluant chaque donnée clinique intégrée dans le modèle, comprenant une colonne explications/interprétations, calculs, utilisation dans le modèle, sources.**

Explication : Par exemple ;

- Pour la probabilité de transition de l'état « Prophylaxie (12 mois) » à l'état « Vacances thérapeutique », le Tableau 44 p. 118 du rapport technique présente une valeur égale à 61,4% selon avis d'expert (KOL). Dans l'annexe, Figure 62 p. 184, cette valeur est de 55,25%, et dans le modèle Excel feuille de calcul (FdC) « Settings & Summary Results » cellule I111, elle est de 65% ;
- Pour la probabilité de transition de l'état « Prophylaxie PLA/ERE (12 mois) » à l'état « Absence de prophylaxie », le Tableau 44 p. 118 du rapport technique présente une valeur égale à 5,5% selon l'étude STRIVE. Dans le modèle Excel FdC « Settings & Summary Results » cellule I108 et I109, les valeurs pour erenumab et placebo sont différentes, respectivement 10,8% et 10,2%, et la source mentionnée sont les essais cliniques 295, 296 (STRIVE), 297 (ARISE), LIBERTY, à partir des calculs 13/20 et 9/88 : quelle est la provenance de ces chiffres ? ;
- Pour le taux de réponse dans le modèle, par exemple pour le placebo, de 13,8%, qui correspond au calcul suivant dans Excel : $20/144 \times \%MC [2/3] + 25/182 \times \%ME [1/3]$: à quoi correspondent ces chiffres, aucune explication n'étant fournie dans le rapport ?
- Etc.

Enfin, pour une meilleure compréhension du dossier, merci de préciser si les probabilités présentées sont bien trimestrielles.

► *Nombre de jours de migraine par mois*

10. Pouvez-vous fournir les AIC correspondants aux lois de distribution utilisées pour représenter la répartition du nombre de JMM ?

► **Arrêt de traitement**

- 11. Le taux d'arrêt de traitement toutes causes confondues est considéré comme stable au cours du temps, pouvez-vous proposer une analyse en scénario faisant augmenter le taux d'arrêt associé au bras erenumab permettant de simuler une perte d'efficacité du traitement dans le temps ?**

Identification, mesure et valorisation des utilités

- 12. Le fait que les données recueillies dans les essais pivots ne permettent pas d'obtenir les utilités correspondant aux différents états de santé du modèle doit être explicité de façon détaillée.**

Explication : Dans l'étude LIBERTY en particulier, des données sous forme de QALY ont été estimées.

- a. D'après les experts cliniciens les données fournies par cette étude ne sont pas valides : il est attendu une justification plus solide de cet argument à partir des données fournies par l'étude LIBERTY et des données de la littérature permettant d'étayer l'avis de ces 2 experts.
- b. La référence 35 n'est pas complète.

- 13. Compte tenu de l'impact attendu de la pathologie sur la qualité de vie des patients, il est attendu que les choix retenus en analyse de référence soient conformes aux recommandations méthodologiques de la HAS ou justifiés et**

que des analyses de sensibilité permettent d'apprécier le degré d'incertitude des résultats.

14. L'étude mise en place par Novartis afin d'estimer la qualité de vie de la population française atteinte de migraine doit être fournie dans son intégralité : questionnaire, méthode de recueil des données, nombre et profil des répondants, analyse des données, etc. Une discussion des résultats est attendue concernant la description des états de santé, leur durée, ainsi que leur valorisation en un score de préférence.
15. Dans cette étude, l'utilité en QALY est estimée en fonction d'une relation linéaire avec le nombre de jours de migraines par mois. Ce choix doit être justifié (d'autres variables auraient-elles pu être prises en compte ?) et l'impact sur les résultats évalué.
A minima, une analyse en scénario à partir de données de la littérature est attendue enfin d'estimer cet impact.
16. L'utilité moyenne est estimée par une moyenne pondérée de l'estimation de l'utilité hors d'une crise de migraine et lors d'une crise de migraine. Dans la formule présentée p 128-129 du rapport technique, à quoi correspondent les valeurs 1,0351 et 1,0237 ?
17. Dans le modèle, il est fait l'hypothèse que les effets du traitement perdurent dans le temps après son arrêt.
 - a. Il est attendu en analyse de référence que l'utilité moyenne soit similaire pour les 2 bras de traitement lorsqu'un patient se retrouve dans un même état au-delà d'un certain de nombre de mois après le changement d'état (pour les patients répondeurs, non répondeurs ou en vacances thérapeutiques).
 - b. Il est attendu au minima un scénario ne prenant pas en compte cette hypothèse de maintien de l'effet traitement après son arrêt.

Explication : par exemple des utilités différentes sont utilisées pour les patients non répondeurs en fonction du traitement reçu initialement (ERE = 0,6392 vs. PLA = 6194, valeurs calculées à partir d'un questionnaire sur une durée non précisée) et cela sur tout l'horizon temporel, ce qui reviendrait à dire que l'effet du traitement après son arrêt pourrait être maintenu jusqu'à 10 ans, ce qui semble peu réaliste. Il en est de même pour les autres états.

18. Il est attendu une prise en compte d'une désutilité associée aux événements indésirables (par exemple pour la réaction à l'injection (ERE = 8% vs. PLA = 2,1%), la constipation (ERE = 4,2% vs. PLA = 0,4%)? Des analyses de sensibilité sont attendues sur ce paramètre.
19. Page 124, la figure 27 montre une estimation de la répartition du fardeau des étapes d'une crise de migraine, les valeurs sont obtenues en pondérant les valeurs des figures 25 et 26. Pouvez-vous étayer cette pondération et les calculs correspondants ?

Identification, mesure et valorisation des coûts

20. L'estimation de la répartition du nombre de jours de migraine par mois a un impact direct sur l'estimation de l'ensemble des coûts à l'exception de ceux liés au traitement prophylactique. L'estimation des recours aux soins repose sur l'étude NHWS commanditée par Novartis non fournie (référence 62).
21. Pour les visites aux urgences, s'agit-il de passages aux urgences ou de séjours pour migraine ou céphalée de courte durée ? Pouvez-vous davantage expliquer vos estimations ?
- 22. Pouvez-vous présenter un tableau récapitulatif, pour chaque intervention comparée, des coûts totaux pour l'ensemble des postes de soins pris en compte dans le modèle en cohérence avec les données introduites dans le modèle Excel ?**
23. Concernant la modélisation du nombre de jours d'absentéisme, comment interprétez-vous la valeur du R2 et la recevabilité du modèle qui en découle ?

Validation

- 24. Une section de validation telle que recommandée dans la guide méthodologique est attendue.**
- 25. Il est attendu à minima que la validation externe du modèle soit discutée sur la base des données disponibles, notamment :**
 - le modèle ICER, pour discuter les choix et les résultats du modèle (par exemple voir le Tableau 1 ci-dessous. [NB : Les informations pré-remplies dans les tableaux ne sont là qu'à titre d'exemple et ne doivent pas nécessairement être reprises dans le tableau proposé par l'industriel, qui devra également prendre en compte les éventuels changements suite à l'échange technique] ;
 - des données de vie réelle pour valider ou discuter la progression naturelle de la maladie simulée dans le modèle à différents horizons temporels ;
 - les données issues d'autres études afin de valider ou discuter les résultats du modèle (p.ex. en termes de coûts, de QALY, JMM, etc.).

Tableau 1. Différences de choix de modélisation et de données entrées entre les modèles ICER et Novartis en analyse de référence

	Novartis France erenumab	ICER	Commentaire
Perspective	Collective	Système de santé américain (frais médicaux directs seulement)	
Horizon temporel	X ans	2 ans	
Cycles	3 mois	1 mois	
Taux d'actualisation	4%	3%	
Population d'analyse	Patients atteints de migraine sévère avec plus de 8 jours de migraine par mois et 2 échecs ou plus à des traitements de fond Sous-population : MEHF et MC	Patients atteints de migraine sévère chronique et épisodique ayant échoués aux traitements prophylactiques (« preventive »). La MC et la ME sont traités séparément en AR	
Options comparées	erenumab 70mg vs. erenumab 140mg vs. placebo	erenumab 140mg vs. fremanezumab vs. placebo (« non-preventive treatment »)	
Population simulée	Source : Lantéri-Minet et al 2005 - Age moyen : 41,2 ans - % femmes : 17,7 jours/mois - JMM moyen = X jours/mois	Source : RCT MAR + littérature (Ford 2017, Lipton 2016) : MC / ME - Age moyen : 39,2 / 39,9 ans - % femmes : 80,5% / 76,4 - JMM moyen = 17,7 / 8 jours /mois	
Type de modèle	Arbre de décision + semi-Markov multi-états	Semi-Markov multi-états	
Structure du modèle	Etats de santé en fonction du traitement reçu, incluant une vacance thérapeutique : - Absence de traitement prophylactique - Traitement prophylactique - Vacances thérapeutique	Etats de santé en fonction du traitement reçu, n'incluant pas de vacances thérapeutique : - Absence de traitement prophylactique - Traitement prophylactique - Décès	
Probabilité de transition	Source : Essais XX + avis d'experts - Pr(traitement)→Absence prophylaxie = X - Pr(prophylaxie)→Vacances thérapeutique = X	Source : Essais XX + MAR ICER Distribution of migraine severity : American Migraine Prevalence and Prevention study - xxx - xxx	
Données cli-	> Réponse au traitement : diminution d'au moins 50%	> Réponse au traitement :	

niques	<p>du nombre de JMM Source : Essais 295, 296 (STRIVE), 297 (ARISE), LIBERTY - PLA : 13,8% - ERE140 : 39,8% - ERE70 : 31,3%</p> <p>> <u>Nombre de JMM</u> Source :</p> <p>> <u>Durée d'une crise de migraine</u> Source :</p>	<p>- PLA : XX% - ERE140 : XX%</p> <p>> <u>Nombre de JMM</u> Source :</p> <p>> <u>Taux d'arrêt</u> :</p>	
Probabilité d'arrêt	<p>Source : xx - erenumab - placebo</p>	<p>Source : MAR d'ICER - XX : X% - XX: X%</p>	
Probabilité associées aux EI	<p>Source : Hypothèse - Pas de prise en compte d'EI</p>	<p>Source : Goadsby 2017 + Bigal 2015 % patients avec EI à chaque cycle - ERE 140 : MC = 2,7% ; ME = 5,6% Associé à une désutilité de 0,05 par mois</p>	
Mortalité	<p>Source : Hypothèse (avis d'expert) + INSEE X - Pas d'impact du traitement sur la mortalité</p>	<p>Source : Hypothèse + CDC/NCHS National Vital Statistics System - Pas d'impact du traitement sur la mortalité - Ajustée en fonction de l'âge et du sexe</p>	
Principales hypothèses de modélisation	<p>- XXXX - XXX - XXX</p>	<p>- Effet traitement et taux d'arrêt issus de la MAR constant au cours du temps - Diminution du nombre de JMM entraînant une baisse proportionnelle des coûts associés au soin de santé (nombre moyen d'hospitalisation, visites aux urgences, visites chez un spécialiste) - xx</p>	
Valeurs d'utilité associées aux états	<p>Source : Etude de recueil Novartis Relation linéaire entre le nombre de JMM et l'utilité Utilité moyenne par état de santé : PLA / ERE > Evaluation de la réponse :</p>	<p>Source : Xu et al. 2011 En fonction de la sévérité de la migraine sur 3 niveaux en fonction du nombre de JMM : - Sévère : 0,440</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement prophylaxie : 0,8896 / 0,9071 - Absence de prophylaxie : 0,6194 / 0,6392 <p>> Post-évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement prophylaxie : 0,8815 / 0,9022 - Absence de prophylaxie : 0,6194 / 0,6392 - Vacances thérapeutique : 0,7980 / 0,8125 	<ul style="list-style-type: none"> - Modéré : 0,773 - Léger: 0,835 - Pas de migraine : 0,959 	
Désutilité associées aux EI	<p>Source : Hypothèse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas de prise en compte d'EI 	<p>Source : Hypothèse</p> <p>Désutilité constante de 0,05 par mois pour les EI.</p>	
Coût par état de santé	<p>Source : AM, ATIH, cours de compte, et littérature</p> <ul style="list-style-type: none"> - xx : XX€ - Etc. 	<p>Source : XX</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un jour avec migraine : (\$25 for chronic migraine patients and \$21 for episodic migraine patients - Etc. 	
Coûts de traitement	<p>Source : XX</p> <ul style="list-style-type: none"> - XX : XX - XX: XX 	<p>Source : Red Book Online Search. Truven Health Analytics; 2018</p> <ul style="list-style-type: none"> - erenumab: \$6,900 par année. <i>"> 27% to the annual WAC for a rounded annual cost of \$5,000 which was used for both CGRP inhibitors"</i>. 	
Autres coûts	xxx		

Afin de comparer les résultats, un horizon de 2 ans, avec un taux d'actualisation à 3%, et un prix pour erenumab équivalent pour le modèle de Novartis peuvent par exemple être implémentés (toutes choses égales par ailleurs, et en précisant le taux de conversion dollars/euros afin d'en faciliter la lecture).

Les résultats d'ICER peuvent être présentés par exemple en utilisant la même distribution entre les patients souffrant de MC et de ME que celle supposée dans le modèle de Novartis.

[NB : D'autres hypothèses peuvent être faites si justifiées]

Merci de commenter ces résultats (en prenant en compte les limites dans la comparaison des 2 modèles).

Tableau 2. Comparaison des résultats entre l'analyse ICER et l'analyse de référence Novartis France

	QALY		Coût		RDCR	
	ICER	Novartis	ICER	Novartis	ICER	Novartis
Erenumab 140 mg	X,XX	X,XX	XXX €*	XXX €	XXX €*	XXX €
Placebo	X,XX	X,XX	XXX €*	XXX €		
Différence (Erenumab - Placebo)	X,XX	X,XX	XXX €*	XXX €		

* Avec un taux de change supposé de 1\$ = 0,XX€.

Résultats et analyses de sensibilité

26. Merci de présenter l'ensemble des analyses en scénario en utilisant un format tel que proposé dans le Tableau ci-dessous.

[Le tableau doit prendre en compte les éventuels changements de l'analyse de référence (tableau proposé non actualisé), et peut être complété par d'autres analyses en scénario éventuellement manquantes].

Tableau 3. Analyses de sensibilité en scénario (à titre d'exemple, non exhaustif)

	Scénario (choix structurants, choix de modélisation, hypothèses, sources)			Résultats (AR = XXX€/QALY)	
	Nom	Analyse de référence	Analyse en scénario	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Choix structurant	Perspective	Collective	Sociétale (perte de productivité)	XXX €	+/- XX,X%
				XXX €	+/- XX,X%
	Horizon temporel	10 ans	2 ans	XXX €	+/- XX,X%
			5 ans	XXX €	+/- XX,X%
			15 ans	XXX €	+/- XX,X%
			Autres HT	XXX €	+/- XX,X%
	Population d'analyse	Remboursement	MC	XXX €	+/- XX,X%
			MEHF	XXX €	+/- XX,X%
			Autre (ex : en 2 ^{ème} ligne) ?	XXX €	+/- XX,X%
	Actualisation	4%	0%	XXX €	+/- XX,X%
			2,5%	XXX €	+/- XX,X%
			6%	XXX €	+/- XX,X%
Comparateur	Placebo	Intégration des comparateurs de	XXX €	+/- XX,X%	

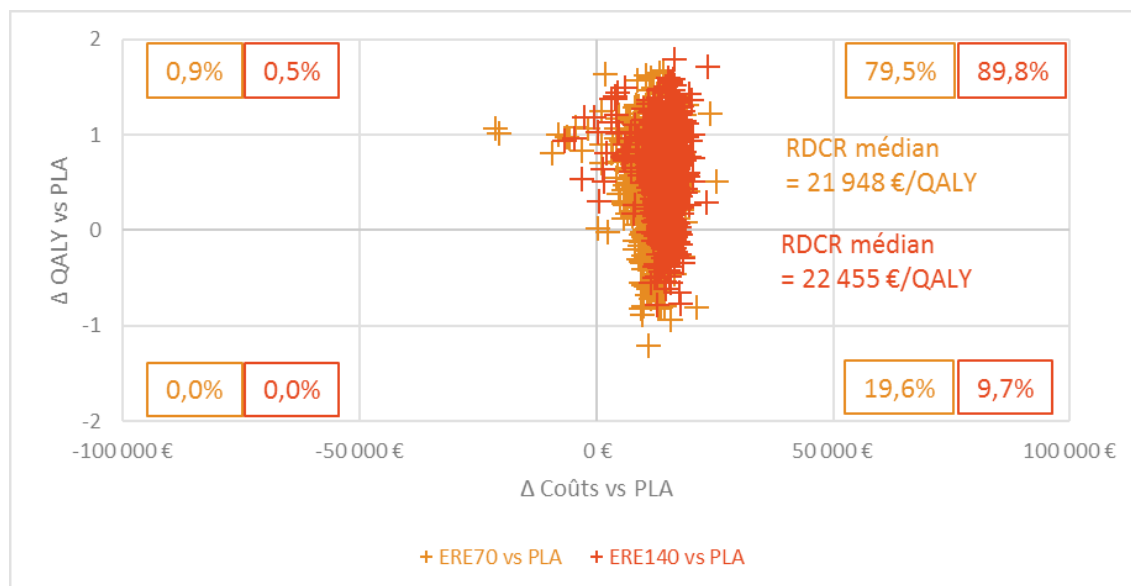
		l'AIB				
		Autres comparateurs ?		XXX €	+/- XX,X%	
Modélisation	Population simulée	Lantéri-Minet 2005	Littérature	XXX €	+/- XX,X%	
			Autre source ?	XXX €	+/- XX,X%	
			Non prise en compte de l'état vacances thérapeutiques		XXX €	+/- XX,X%
	Structure du modèle	Etat vacance			XXX €	+/- XX,X%
	Efficacité	Non prise en compte « étude supportive »	Prise en compte « étude supportive »		XXX €	+/- XX,X%
	% MC vs. ME	Turner	Littérature		XXX €	+/- XX,X%
			Autre source ?		XXX €	+/- XX,X%
	Distribution répartition du nombre de JMM	Meilleur ajustement [à préciser]	Normale		XXX €	+/- XX,X%
			Gamma		XXX €	+/- XX,X%
			Poisson		XXX €	+/- XX,X%
			Autre distribution ?		XXX €	+/- XX,X%
	Durée crise	My Migraine Voice	Littérature		XXX €	+/- XX,X%
			Autre source ?		XXX €	+/- XX,X%
Taux d'arrêt	Xxx	Augmentation de x%/an		XXX €	+/- XX,X%	
		Autres		XXX €	+/- XX,X%	
EI	Hypothèse	-		XXX €	+/- XX,X%	
				XXX €	+/- XX,X%	
Qualité de vie	Utilité	My Migraine Voice	LIBERTY	XXX €	+/- XX,X%	
			Littérature		XXX €	+/- XX,X%
			Autre source ?		XXX €	+/- XX,X%
		Gain d'utilité entre ERE et PLA dans un même état constant sur tout l'HT		Pas de différentiel d'utilité	XXX €	+/- XX,X%
				Uniquement pour 1 cycle	XXX €	+/- XX,X%
				Uniquement pour 2 cycles	XXX €	+/- XX,X%
			Autre ?	XXX €	+/- XX,X%	
	Désutilités	Pas de désutilité pour les EI		Désutilité pour les EI	XXX €	+/- XX,X%
		Pas de désutilité pré&post-phase d'attaque		Désutilité pré et post-phase d'attaque	XXX €	+/- XX,X%
	Coûts	Coûts liés à la pathologie	Fréquence des passages aux urgences	Autre source ?		XXX €
				XXX €	+/- XX,X%	

27. Pouvez-vous représenter la relation entre le prix d'erenumab et le RDCR?

Précision de la question : Merci de présenter cette relation sous la forme d'un graphique avec en abscisse le prix d'erenumab en valeur absolue en partant de 0€ et le RDCR en euros par QALY vs. placebo en ordonnée, en précisant l'équation (p. ex : si équation linéaire, $y = ax+b$).

Analyse de sensibilité paramétrique

28. Il est précisé dans le rapport p. 147 que « les analyses de sensibilité probabilistes confirment que les estimations de RDCR sont robustes, car peu impactées par la fluctuation des paramètres. ». Comment pouvez-vous alors expliquer la forme du nuage de points du plan coût-efficacité (étalé sur la verticale), et qu'environ dans 20% des simulations erenumab 70 mg soit dominé par le placebo ? Il semblerait que un ou plusieurs paramètres impactent significativement les résultats ? Des explications sont attendues.



Autres points

- Pouvez-vous préciser si l'étude de Donnet *et al.* soumise en juillet 2018 à Cephalgia a été acceptée pour publication ? *Socio-demographic profile and management of migraine patients treated by specific treatments for migraine attacks: a case-control study based on French health system reimbursement data.*
- Le fichier de la publication par Goadsby *et al.* 2017 (Réf. 4) est endommagé et ne pas s'ouvrir, merci de nous faire parvenir une version non corrompue du fichier.

Impact budgétaire

Population cible

1. Il est attendu une analyse complémentaire afin de refléter l'AIB d'erenumab dans sa population d'AMM (c.à.d. patients adultes ayant plus de 4 migraines par mois). Une distinction entre les différentes sous-populations serait également pertinente (ex : en fonction de la ligne de traitements : 1^{ère} vs 2^{ème} vs 3^{ème} et plus).
2. Les essais cliniques 295 et 296 qui ont permis d'estimer qu'un traitement prophylactique par Aimovig® était associé à une diminution de la consommation des traitements non prophylactiques ont été réalisés sur une population beaucoup plus large que celle de la population d'analyse. L'impact sur les résultats doit être discuté.

Population cible et comparateurs

3. Le critère d'inclusion principal de l'étude EGB pour identifier les patients et les comparateurs correspondants semblent être la consommation de triptans et/ou dérivés ergotés, pouvant être utilisés pour d'autres pathologies. Merci de fournir des explications supplémentaires ainsi que les biais éventuels de cette sélection.
4. Le calcul de la population cible repose sur le pourcentage de patients en 3^{ème} ligne ayant reçu en 1^{ère} et 2^{ème} ligne des bêtabloquants ou antiépileptiques. La population ainsi calculée ne semble pas prendre en compte les patients ayant éventuellement reçu un autre traitement en 2^{ème} ligne. Pouvez-vous discuter l'éventuelle sous-estimation de la population cible ou le cas échéant en modifier l'approche ?
5. **De manière générale, il est attendu plus de détail sur le calcul de la population cible, ainsi que sa cohérence avec le calcul décrit dans la partie analyse de l'efficience.**
 - ▶ **Parts de marché**
6. Pouvez-vous discuter de l'arrivée sur le marché des autres PRGC (eptinezumab, fremanezumab, et galcanezumab) en termes d'impact budgétaire ?
7. Pouvez-vous davantage discuter les hypothèses qui sont faites quant à la pénétration du marché par erenumab sur 5 ans ?

Présentation des résultats

8. **Une section analyse de l'incertitude est demandée telle que recommandée dans le guide méthodologique relatif à l'AIB incluant à minima des analyses en scénarios sur les principaux choix méthodologiques, sources de données, et hypothèses, et des analyses de sensibilité déterministes sur les principaux paramètres du modèle (ex : taille de la population cible, parts de marché en année 1, projection des parts de marché, ressources, etc.).**

Bibliographie

- Batty et al. The cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for the prophylaxis of headache in adults with chronic migraine in the UK. JME 2013
- Brown et al. Cost-Effectiveness of Topiramate in Migraine Prevention: Results From a Pharmacoeconomic Model of Topiramate Treatment. Headache 2005
- Brown et al. Cost-effectiveness of migraine prevention: the case of topiramate in the UK. Cephalalgia 2006
- Dodick DW, Ashina M, Brandes JL et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. Cephalalgia 2018 ; 38 :1026-37
- Donnet et al. Migraine Burden and Costs: a Nationwide Population-based Controlled Cohort Study Using the French EGB Database. Poster presented at. American Headache Society 60th Annual Scientific Meeting San Francisco 2018
- Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al. A Controlled trial of erenumab for episodic migraine. N Engl J Med 2017 ; 377 : 2123-32
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER) : Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Inhibitors as Preventive Treatments for Patients with Episodic or Chronic Migraine: Effectiveness and Value. 2018. Evidence Report. Disponible sur: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/11/ICER_Migraine_Final_Evidence_Report_070318.pdf
- Lanteri-Minet et al. Migraine and probable migraine - results of FRAMIG 3 a French nationwide survey carried out according to the 2004 HIS classification. Cephalalgia. 2005 Dec;25(12):1146-58
- Tepper S, Ashina M, Reuter U et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol 2017 ; 16 : 425-34
- Turner, I. M., Newman, S. M., Entin, E. J. and Agrillo, T. (2007) Prophylactic treatment of migraine with botulinum toxin type A: a pharmacoeconomic analysis in a community setting. Journal of Medical Economics, 10(4), pp. 355-366.
- Yu et al. Cost Effectiveness of Pharmacotherapy for the Prevention of Migraine. CNS drugs 2011

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

N° ISBN : 978-2-11-152890-1