

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
24 JUIN 2020

galcanézumab
EMGALITY 120 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
EMGALITY 120 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

Première évaluation

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave).

Avis défavorable au remboursement dans le reste de l'indication de l'AMM.

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la prise en charge de la migraine.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge de la migraine repose à la fois sur le traitement de la crise, et le cas échéant, sur la mise en place d'un traitement de fond prophylactique afin de réduire leur fréquence.

Les molécules utilisées dans le traitement de la crise sont les traitements non spécifiques de la migraine (antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens) et les traitements spécifiques (triptans principalement et dérivés ergotés).

La prévention de la survenue des crises va tenir compte en premier lieu de l'identification et de l'éviction des facteurs déclenchants de la crise. Par la suite, la mise en place d'un traitement de fond sera fonction notamment de la fréquence et de l'intensité des crises, du handicap causé en termes de qualité de vie mais également afin de pallier un risque éventuel d'abus médicamenteux de traitements de crise.

Les bêta-bloquants (propranolol et métoprolol), en l'absence de contre-indication sont les traitements de 1^{ère} intention à privilégier. Le traitement doit être débuté en monothérapie, à faible dose, progressivement croissante. En cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêta-bloquants, le topiramate est une alternative disposant d'une efficacité démontrée. Trois autres molécules disposent également d'une AMM en traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxetorone, flunarizine) mais sont utilisées en traitement de recours uniquement en raison de leur profil de tolérance notamment. D'autres molécules ne disposant pas d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine sont également citées dans les recommandations nationales avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (grade B ou C) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium, gabapentine), antidépresseurs (amitriptyline, venlafaxine), autres bêta-bloquants (aténolol, nadolol, nebivolol, timolol), candesartan, naproxène sodique.

L'érénumab (AIMOVIG), premier anticorps anti-CGRP évalué par la Commission en 2019, constitue une alternative chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).

Des thérapies alternatives telles que la relaxation et les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress peuvent également être utilisées chez certains patients.

Place du médicament

EMGALITY (galcanézumab) constitue une option médicamenteuse à privilégier chez les patients atteints de migraine sévère présentant au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire. Dans les autres situations cliniques incluant les patients avec moins de 8 jours de migraine par mois, naïfs de traitement ou en échec à une seule alternative ainsi que les patients avec atteinte cardiovasculaire sévère, EMGALITY (galcanézumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Indication AMM : « EMGALITY (galcanézumab) est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. »
SMR	<ul style="list-style-type: none"> - Important uniquement chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave), - Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du galcanézumab par rapport au placebo : <ul style="list-style-type: none"> • dans la migraine épisodique avec une quantité d'effet modérée sur le critère de jugement principal de variation du nombre de jours de migraine par mois (-1,9 à -2,0 jours chez des patients ayant 9 jours de migraine par mois à l'inclusion), • dans la migraine chronique avec une quantité d'effet modérée sur le critère de jugement principal de variation du nombre de jours de migraine par mois (-2,1 jours chez des patients ayant 19 jours de migraine par mois à l'inclusion), • dans la migraine épisodique et chronique, chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques avec une quantité d'effet modérée sur le critère de jugement principal de variation du nombre de jours de migraine par mois (-3,1 jours chez des patients ayant 13 jours de migraine par mois à l'inclusion), - des données de tolérance disponibles à court terme (suivi maximal de 1 an) avec des incertitudes sur la tolérance à long terme notamment en termes de risques cardiovasculaires et d'immunogénicité, <p>la Commission considère qu'EMGALITY (galcanézumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave).</p>
ISP	EMGALITY (galcanézumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - notamment des données d'efficacité issues de l'étude CONQUER chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques, et du besoin dans cette situation, - du fait que les patients ayant au moins 8 jours de migraine par mois ont représenté la majorité des patients inclus dans les études d'efficacité, - de l'incertitude sur la tolérance cardiaque apparue chez des patients issus des différentes études alors que les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère étaient exclus par les protocoles, - d'une amélioration de la qualité de vie avec galcanézumab, dans cette maladie ayant un impact fort sur celle-ci, <p>La Commission considère qu'EMGALITY (galcanézumab) constitue une option médicamenteuse à privilégier chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois après échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave).</p> <p>La Commission souligne que, conformément au RCP, le bénéfice du traitement doit être évalué dans les 3 mois qui suivent l'instauration du</p>

traitement avec une décision de poursuite de traitement prise au cas par cas et une évaluation régulière de la réponse clinique recommandée par la suite. De plus, la Commission rappelle que les données d'efficacité et de tolérance d'EMGALITY (galcanézumab) sont limitées à un an. Aucune recommandation d'utilisation au-delà de ce délai ne peut être émise. Selon avis d'expert, la poursuite du traitement au-delà d'un an doit faire l'objet d'une réévaluation neurologique.

Dans les autres situations cliniques (incluant les patients avec moins de 8 jours de migraine par mois, naïfs de traitement ou en échec à une seule alternative ainsi que les patients avec atteinte cardiovasculaire sévère), faute de donnée comparative versus les autres traitements de fond, EMGALITY (galcanézumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Recommandations de la Commission

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission sollicite le statut de médicament d'exception compte tenu notamment de l'avis favorable à la prise en charge dans un périmètre plus restreint que celui de l'AMM.

La Commission s'interroge sur les conditions restreintes de prescription d'EMGALITY (galcanézumab) aux spécialistes en neurologie expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la migraine uniquement et sollicite un élargissement des conditions de prescription également aux spécialistes exerçant au sein des centres de prise en charge de la migraine et des céphalées et aux centres anti-douleur.

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des données de suivi à long terme rapportées dans le cadre du plan de pharmacovigilance (notamment l'étude de cohorte prospective TRIUMPH évaluant l'utilisation, l'efficacité et la tolérance au long cours du galcanézumab dans la pratique clinique de routine et débutant en 2020).

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité EMGALITY 120 mg, solution injectable en stylo pré-rempli et en seringue pré-remplie à base de galcanézumab, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

EMGALITY (galcanézumab) dispose depuis le 14 novembre 2018 d'une indication AMM en prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois, avec une administration sous-cutanée mensuelle.

Le laboratoire sollicite le remboursement dans une indication restreinte par rapport à l'AMM à savoir : « Dans la prophylaxie de la migraine chez les patients adultes avec au moins 8 jours de migraine par mois et en échec d'au moins deux traitements prophylactiques et ne présentant pas d'atteinte cardiovasculaire parmi les suivantes : IDM, AVC, angor instable, intervention coronarienne percutanée, pontage coronarien ». **Conformément à l'article R.163-18 du Code de la sécurité sociale, s'agissant d'une demande de première inscription, la Commission doit néanmoins se prononcer dans chacune des indications de l'AMM.**

EMGALITY (galcanézumab) peut être administré par le patient lui-même après une formation appropriée. La dose recommandée est de 120 mg de galcanézumab une fois par mois, avec une dose de charge de 240 mg à l'initiation. Pour une dose de 240 mg, deux injections sous-cutanées de 120 mg doivent être administrées.

Le galcanézumab est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé qui se lie au peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP) et empêche ainsi son activité biologique. Des concentrations sanguines élevées de CGRP ont été associées à la crise de migraine. Le galcanézumab se lie au CGRP avec une forte affinité ($K_D = 31$ pM) et avec une spécificité élevée (> 10 000 fois versus peptides apparentés tels que l'adrénomédulline, l'amyline, la calcitonine et l'intermédine).

A noter que EMGALITY (galcanézumab) est la seconde spécialité de type anticorps anti-CGRP évaluée par la Commission ; la première spécialité évaluée en février 2019 étant AIMOVIG à base d'erenumab¹. Le galcanézumab et l'erenumab diffèrent par leur cible physiopathologique : ligand CGRP pour le galcanézumab tandis que l'erenumab se fixe au récepteur du CGRP.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« EMGALITY (galcanézumab) est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la migraine.

Posologie

La posologie recommandée est de 120 mg de galcanézumab en injection sous-cutanée une fois par mois, avec une dose de charge de 240 mg à l'initiation.

En cas d'oubli d'administration d'une dose de galcanézumab, le patient doit s'injecter la dose oubliée dès que possible et reprendre ensuite l'administration mensuelle.

¹ Avis de la Commission du 27 février 2019. Site HAS. https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17223_AIMOVIG_PIC_INS_Avis3_CT17223.pdf [accédé le 04/05/2020]

Le bénéfice du traitement doit être évalué dans les 3 mois qui suivent l'instauration du traitement. Toute décision de poursuivre le traitement doit être prise au cas par cas. Par la suite, une évaluation régulière de la réponse clinique au traitement est recommandée.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les informations chez les personnes âgées de 65 ans et plus sont limitées. Aucune adaptation posologique n'est requise étant donné que la pharmacocinétique du galcanézumab n'est pas affectée par l'âge.

Insuffisance rénale/insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée ou d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du galcanézumab chez les enfants âgés de 6 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du galcanézumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans la prévention de la migraine.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Un patient peut s'injecter lui-même le galcanézumab en suivant les instructions d'utilisation. Le galcanézumab doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, l'arrière du bras ou dans le fessier. Après une formation, les patients peuvent s'injecter eux-mêmes le galcanézumab si un professionnel de santé estime que cela est approprié. Des instructions complètes sur l'administration sont données dans la notice de l'utilisateur. »

04 BESOIN MEDICAL

La prévalence de la migraine est estimée à environ 12 % des adultes de la population française² avec une prédominance féminine de trois femmes pour un homme (entre 15 et 18 % des femmes affectées contre seulement 6 % d'hommes)^{2,3}. Elle débute avant l'âge de 40 ans dans 90% des cas et est le plus fréquemment observée chez les jeunes adultes entre 30 et 40 ans². La migraine peut également toucher les enfants avec une prévalence estimée entre 3 et 10 % (indication non concernée par la spécialité EMGALITY).

Le diagnostic de la migraine est établi selon la classification de l'International Headache Society (IHS)⁴ actualisée en 2018 permettant de distinguer les sous-types de migraine suivants : migraine sans aura (environ 80 % des crises⁵) et migraine avec aura (20 % des crises⁵), correspondant aux deux principaux sous-types existants et les autres sous-types plus rares.

Le diagnostic de migraine repose sur la triade symptomatique suivante³ :

- une évolution par crises récurrentes, séparées par des intervalles libres de toute douleur ;
- des caractéristiques sémiologiques propres ;
- un examen clinique normal.

La migraine sans aura est caractérisée par au moins 5 crises de céphalées durant entre 4 et 72 heures et avec au moins deux des caractéristiques suivantes⁴ :

² <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine> [consulté le 16/11/2018]

³ 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..

⁴ Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition Cephalgia 2018 38 : 1–211

⁵ Société Française d'Etudes des migraines et céphalées (SFEMC) : <http://sfemc.fr/maux-de-tete/la-migraine/4-c-est-quoi-la-migraine.html?highlight=WyJtaWdyYWluZSIsInNhbnMiLCJhdXJhliwibWlncmFpbmUgc2Fucylsm1pZ3JhaW5lIHhbnMgYXVyYSIsInNhbnMgYXVyYSJd> [consulté le 19/11/2018]

- unilatérales
 - pulsatiles
 - modérées ou sévères
 - aggravées par des activités physique de routine
- et associées à au moins une des manifestations cliniques suivantes :
- nausées et/ou vomissement
 - photophobie et phonophobie.

La migraine avec aura est caractérisée par des symptômes visuels, sensitifs et/ou des troubles de l'élocution et du langage apparaissant progressivement sur plusieurs minutes et durant chacun moins d'une heure⁴.

La migraine chronique se définit par la survenue d'une céphalée durant au moins 15 jours par mois depuis plus de 3 mois avec au moins 8 jours de migraines^{4,6}. En France, une étude en population générale adulte a estimé la prévalence de la migraine chronique à 1,7%⁶. Il est à noter que la migraine est une maladie sous-diagnostiquée avec 30 à 45 % des patients n'ayant jamais consulté pour leurs migraines et ayant recours à l'automédication^{7,8}.

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. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe par ailleurs la migraine au 6^{ème} rang mondial des causes d'années de vie perdues pour incapacité (YLD - years lost due to disability)⁹ en 2016.

La prise en charge de la migraine repose sur le traitement des crises par des molécules non spécifiques (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou spécifiques de la migraine (triptans principalement). 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) à privilégier en 1^{ère} intention en l'absence de contre-indication ou le topiramate.

D'autres traitements disposent également d'une AMM en traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxetorone, flunarizine) mais sont utilisés en traitement de recours uniquement, en raison de leur profil de tolérance notamment¹.

L'érenumab (AIMOVIG), premier anticorps anti-CGRP évalué par la Commission en 2019, constitue une alternative chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien)¹.

Une méta-analyse récente (Jackson et al. 2015¹⁰) 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.

Compte tenu de la prévalence de la migraine, de son caractère invalidant avec un impact sur la qualité de vie, notamment chez les patients atteints de migraine sévère et des molécules disponibles, il persiste un besoin de disposer d'alternatives en traitement de fond de la migraine ayant une meilleure efficacité et dont les effets indésirables sont moindres. Le besoin médical actuel est considéré comme partiellement couvert.

⁶ 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

⁷ <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/migraine/symptomes-facteurs-declenchants-evolution> [consulté le 16/11/2018]

⁸ 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

⁹ Organisation mondiale de la santé (OMS) - <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> [consulté le 19/11/2018]

¹⁰ 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

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de EMGALITY (galcanézumab) sont les autres traitements indiqués dans le traitement de fond de la migraine chez l'adulte.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis (Motif)	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Traitements de première et seconde intention						
LOPRESSOR LP 200 mg et génériques (métoprolol) <i>Daichi Sankyo France SAS</i>	Non	Traitement de fond de la migraine	14/12/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
SELOKEN LP 200 mg et génériques (métoprolol) <i>Bouchara Recordati</i>	Non	Traitement de fond de la migraine	27/06/2018 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
AVLOCARDYL et génériques (propranolol) <i>AstraZeneca</i>	Non	Traitement de fond de la migraine	03/10/2012 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
EPITOMAX et génériques (topiramate) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	Traitement prophylactique de la migraine après une évaluation minutieuse des alternatives thérapeutiques possibles. Le topiramate n'est pas indiqué dans le traitement de la crise.	27/09/2017 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
Traitement de recours						
SANMIGRAN (pizotifène) <i>Centre Spécialités Pharmaceutiques</i>	Non	Traitement de fond de la migraine	17/05/2017 (RI)	Modéré	Sans objet.	Oui
NOCERTONE** (oxetorone fumarate) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	Traitement de fond de la migraine	21/09/2016 (Rééval. et RI)	Modéré	Sans objet.	Oui** (avis défavorable à la radiation)

						rendu le 18/09/2019)
SIBELIUM (flunarizine) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	Traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées.	22/02/2017 (RI)	Faible	Sans objet.	Oui
AIMOVIG (erenumab) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Aimovig est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.	27/02/2019 (INS)	- <u>Modéré</u> uniquement chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien), - <u>Insuffisant</u> pour une prise en charge par la solidarité nationale chez les autres patients du périmètre de l'indication de l'AMM.	[...] ASMR V chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien)	Oui (coll uniquement)

*classe pharmaco-thérapeutique, Ins : inscription, Rééval. : réévaluation, RI : renouvellement d'inscription

** A noter que la Commission a rendu un avis défavorable le 18 septembre 2019 à la radiation de NOCERTONE (oxétorone) de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour commercialisation en non remboursable.

D'autres molécules ne disposant pas d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine sont également citées dans les recommandations nationales³ avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (grade B ou C) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium, gabapentine), antidépresseurs (amitriptyline, venlafaxine), autres bêta-bloquants (aténolol, nadolol, nebivolol, timolol), candesartan, naproxène sodique ; ils sont aussi considérés comme des CCP.

A noter que la spécialité AJOVY (frémanezumab), autre anticorps monoclonal anti-CGRP, dispose également depuis le 28 mars 2019 d'une AMM dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte présentant au moins 4 jours de migraine par mois, mais n'a pas encore été évaluée. Cette spécialité est également considérée comme un comparateur cliniquement pertinent de EMGALITY (galcanézumab), dans l'attente de son évaluation par la Commission.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Certaines thérapies telles que la relaxation et les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress peuvent être utilisées chez certains patients.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau ainsi que les molécules citées, bien que utilisées hors AMM dans le traitement de fond de la migraine, sont tous cliniquement pertinents. A noter que la spécialité AJOVY (frémanezumab) est également considérée comme un comparateur cliniquement pertinent de EMGALITY (galcanézumab), dans l'attente de son évaluation par la Commission.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

EMGALITY (galcanézumab) a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 27 septembre 2018 dans l'indication suivante : « Traitement préventif de la migraine chez l'adulte » sans distinction du seuil de jours de migraine mensuel correspondant à une AMM plus large que l'AMM européenne qui concerne uniquement les patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Espagne	Oui	« Les patients présentant au moins 8 jours de migraine par mois (migraine épisodique haute fréquence et migraine chronique) et en échec d'au moins trois traitements prophylactiques antérieurs utilisés à des doses suffisantes pendant au moins 3 mois (dont la toxine botulique chez les patients atteints de migraine chronique). »
Royaume-Uni	En cours	-
Pays-Bas		
Belgique		
Italie		

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni les résultats de :

- 4 études cliniques de phase III ayant évalué l'efficacité et la tolérance du galcanézumab versus placebo :
 - o 2 études (EVOLVE-1¹¹ et EVOLVE-2¹²) de méthodologie similaire ayant évalué l'efficacité du galcanézumab 120 et 240 mg dans la migraine épisodique
 - o 1 étude (REGAIN¹³) ayant évalué l'efficacité du galcanézumab 120 et 240 mg dans la migraine chronique
 - o 1 étude (CONQUER) (non publiée) ayant évalué l'efficacité du galcanézumab 120 mg, dans la migraine épisodique et dans la migraine chronique, spécifiquement chez des patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques
- 1 étude clinique de phase III (CGAJ)¹⁴ ayant évalué la tolérance du galcanézumab à 12 mois chez des patients atteints de migraine épisodique ou chronique.

07.1 Efficacité

7.1.1 Efficacité dans la migraine épisodique : études EVOLVE-1 et EVOLVE-2

► Méthodes

Les études EVOLVE-1 et EVOLVE-2 sont deux études de supériorité randomisées en double-aveugle de méthodologie similaire dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité du galcanézumab par rapport au placebo chez des patients atteints de migraine épisodique (définie par 4 à 14 jours de migraine et au moins 2 crises de migraine par mois en moyenne au cours des 3 mois précédant l'étude).

Les études EVOLVE-1 et EVOLVE-2 ont uniquement différencié par :

- les régions géographiques concernées : EVOLVE-1 est une étude nord-américaine tandis que EVOLVE-2 est une étude internationale
- le critère d'exclusion « antécédent d'accident vasculaire cérébral sans limite de temps » supplémentaire dans l'étude EVOLVE-2.

Référence	EVOLVE-1 ¹¹	EVOLVE-2 ¹²
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02614183	N° d'enregistrement : NCT02614196
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du galcanézumab à au moins l'une des doses (120 ou 240 mg/mois) par rapport au placebo dans le traitement prophylactique de la migraine épisodique chez l'adulte en termes d'efficacité.	
Type de l'étude	Étude de phase III de supériorité multicentrique contrôlée randomisée en double-aveugle en groupes parallèles, comparative versus placebo La stratification a été réalisée sur le nombre de jours de migraine par mois (<8 versus ≥ 8) et la région géographique (pour EVOLVE-1) /le pays (pour EVOLVE-2).	
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 11/01/2016	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 29/01/2016

¹¹ Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q et al. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2018 ; 75 : 1080-88

¹² Skljarevski V, Matharu M, Millen BA et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia. 2018 ; 38 :1442-54

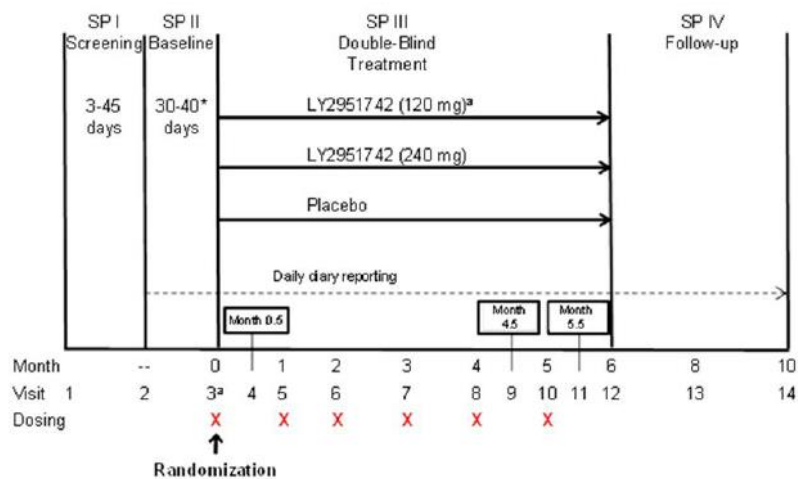
¹³ Detke HC, Goadsby PJ, Wang S et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology. 2018 ; 91 : e2211-e2221

¹⁴ Camporeale A, Kudrow D, Sides R et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. BMC Neurol. 2018;18:188.

	Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 22/03/2017 Etude conduite dans 90 centres dans 2 pays (Etats-Unis, Canada)	Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 29/03/2017 Etude conduite dans 109 centres dans 11 pays (Etats-Unis, Royaume-Uni, Pays-Bas, Espagne, République Tchèque, Allemagne, Argentine, Israël, Corée, Taïwan et Mexique)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Âge de 18 à 65 ans inclus ; - Diagnostic de migraine établi selon les critères de la 3^{ème} édition version bêta de l'<i>International Classification of Headache Disorders</i> (ICHD) de l'International Headache Society (IHS) ; - Antécédent de migraine d'au moins un an à la sélection ; - Première manifestation migraineuse avant l'âge de 50 ans ; - Antécédent de 4 à 14 jours de migraine et au moins 2 crises de migraine par mois en moyenne au cours des 3 mois ayant précédé la sélection ; <p><u>Pendant la période d'inclusion de 30 à 40 jours (cf. schéma de l'étude ci-dessous) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fréquence de 4 à 14 jours de migraine et au moins 2 crises de migraine ; - Complétion d'au moins 80% du journal des migraines¹⁵. 	
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Avoir reçu un médicament ou tout autre traitement prophylactique de la migraine au cours des 30 jours ayant précédé la période de sélection (ou au cours des 4 mois précédents pour l'administration de toxine botulinique au niveau de la tête ou du cou) ; - Antécédents d'échec, en raison d'une inefficacité, à au moins 3 traitements prophylactiques de la migraine ; - Antécédent de céphalées quotidiennes persistantes, d'algie vasculaire de la face ou de sous-types de migraine incluant la migraine hémiplegique, la migraine ophtalmique et la migraine basilaire telles que définies par la 3^{ème} édition version bêta de l'ICHD ; - Antécédent de céphalée autre que la migraine ou céphalée de tension (i.e. algie vasculaire de la face ou céphalée par abus de médicaments) tel que défini par la 3^{ème} édition version bêta de l'ICHD dans les 3 mois précédant la randomisation ; - Antécédent \geq 15 jours de céphalée en moyenne par mois (migraine, migraine probable ou toutes autres céphalées) au cours des 3 derniers mois ou suspicion de migraine chronique telle que définie par la 3^{ème} édition version bêta de l'ICHD ; - Anomalies à l'ECG compatibles avec des événements cardiovasculaires aigus et/ou risque cardiovasculaire grave dans les 6 mois précédant l'étude (incluant un intervalle Qt corrigé allongé, ou IDM, angor instable, intervention coronarienne percutanée, pontage aortocoronarien, AVC ou thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire), ou chirurgie cardiovasculaire planifiée ou angioplastie coronarienne percutanée planifiée ; - Antécédent d'AVC sans limite de temps pour l'étude EVOLVE-2 uniquement - Atteinte hépatique biologique et cliniquement significative. - Antécédent(s) d'utilisation d'opioïdes ou d'analgésiques contenant des barbituriques plus de 2 fois par mois pour le traitement de la douleur au cours de plus de deux des six derniers mois (l'administration d'opioïdes en situation d'urgence pouvait être considérée comme une exception) ; - Maladie psychiatrique significativement active ou instable au regard des antécédents (i.e. troubles bipolaires, schizophrénie, troubles de la personnalité ou autres troubles graves de l'humeur ou troubles anxieux, ou très suicidaire dans le mois précédant l'étude 	
Schéma de l'étude	L'étude a comporté 4 périodes :	

¹⁵ Les données d'efficacité sur les migraines/céphalées et les traitements aigus de la migraine ont été reportés quotidiennement via un dispositif électronique de déclaration (ePRO) ou un journal de bord.

- une période de sélection de 3 à 45 jours avec examen clinique complet et arrêt des traitements prophylactiques de la migraine au moins 30 jours avant la période suivante ;
- une période d'inclusion de 30 à 40 jours avec enregistrement des données relatives à la migraine¹⁵ afin de vérifier l'éligibilité des patients à la suite de l'étude. Cette période devait notamment confirmer que le patient avait entre 4 et 14 JMM, et au moins 2 crises de migraine pendant cette période ;
- une randomisation en 3 groupes (2 :1 :1) suivie d'une période de traitement en double-aveugle de 6 mois
- une période de suivi post-traitement de 4 mois.



Abbreviations: LY2951742 = galcanezumab; SP = study period.

Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés en 3 groupes (ratio 2 :1 :1) pour recevoir par voie sous-cutanée une fois par mois pendant 6 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe galcanézumab 120 mg</u> : une première dose de 240 mg le 1^{er} mois (2 injections de 120 mg) puis 2 injections par mois (galcanezumab 120 mg + placebo). Ce schéma correspond à l'AMM validée d'EMGALITY (galcanezumab) ; - <u>Groupe galcanézumab 240 mg</u> : 2 injections de galcanezumab 120 mg - <u>Groupe placebo</u> : 2 injections de placebo <p><u>Traitements concomitants autorisés</u> : Les traitements de la crise de migraine ont été autorisés à l'exception des médicaments contenant des barbituriques ou des opioïdes (limités à 3 jours/mois), des corticoïdes (1 injection au cours de l'étude) et des corticostéroïdes par voie orale (utilisation interdite).</p>
Critère de jugement principal	<p>Variation moyenne¹⁶ du nombre de jours de migraine par mois (JMM) au cours de la période de traitement en double aveugle de 6 mois par rapport à l'inclusion</p>
Principaux critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires avec ajustement pour la multiplicité des tests</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients avec une réduction du nombre de JMM au cours de la période de traitement en double-aveugle de 6 mois par rapport à l'inclusion¹⁶ : $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ puis $\geq 100\%$ - Variation moyenne¹⁷ du sous-score du domaine restrictif du questionnaire de qualité de vie spécifique de la migraine, MSQ¹⁸, version 2.1 par rapport à l'inclusion ;

¹⁶ L'évaluation a porté sur la moyenne des données sur les mois 1 à 6 pour ce critère.

¹⁷ L'évaluation a porté sur la moyenne des données des mois 4,5 et 6 pour ce critère.

¹⁸ Le questionnaire Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ v.2.1) est un auto-questionnaire composé de 14 items répartis en 3 domaines (le domaine restrictif, le domaine préventif et le domaine émotionnel) évaluant l'impact des migraines sur le fonctionnement physique et émotionnel du patient :

- le domaine restrictif comporte 7 items et mesure l'impact fonctionnel en termes de limitation sur les relations humaines, les activités personnelles et professionnelles, la capacité de concentration, la fatigue et l'énergie ;

- le domaine préventif comporte 4 items. Il mesure l'impact de la migraine en termes d'arrêt des activités de travail, de loisir et des activités quotidiennes.

	<ul style="list-style-type: none"> - Variation moyenne¹⁶ du nombre de JMM nécessitant un traitement de la crise de migraine au cours de la période de traitement en double aveugle de 6 mois par rapport à l'inclusion ; - Variation moyenne¹⁷ du score PGI-S¹⁹ (Patient Global Impression of Severity) par rapport à l'inclusion
Taille de l'échantillon	<p>La taille d'échantillon a été calculée afin d'observer une différence significative avec au moins l'une des deux doses de galcanézumab avec le test unilatéral de 2,5% de Dunnett, une hypothèse de taux de sortie de l'étude de 26%, une taille d'effet d'au moins 0,33 au cours du dernier mois de la phase de traitement en double aveugle (mois 6), et une puissance statistique de 95%. Ainsi, chaque étude prévoyait, le recrutement d'environ 825 patients randomisés en double aveugle selon un rapport 2 :1 :1 soit 413 patients dans le groupe placebo et 206 patients dans chacun des groupes galcanézumab 120 mg et 240 mg.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse principale</u> L'analyse a été réalisée sur la population ITT. L'analyse principale a évalué l'efficacité d'au moins une des doses du galcanézumab (120 ou 240 mg/mois) par rapport au placebo sur la variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre de jours de migraine par mois au cours de la période de traitement en double-aveugle de 6 mois. Elle a été réalisée selon un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) basé sur la méthode du maximum de vraisemblance restreint (REML) avec comme facteurs d'ajustement : le traitement, la région géographique ou le pays, le mois de traitement, l'interaction entre le traitement et le mois de traitement, le nombre de jours de migraine par mois (valeur initiale), l'interaction entre le nombre de jours de migraine par mois (valeur initiale) et le mois de traitement. Les résultats de chaque test statistique à chaque mois de traitement ont été utilisés pour évaluer le début d'effet du galcanézumab versus placebo²⁰.</p> <p>Afin de gérer l'inflation du risque alpha, une procédure d'ajustement pour la multiplicité des tests a été réalisée (tests de Dunnett unilatéral à 0,025 pour la première hypothèse [galcanézumab 120 mg versus placebo, galcanézumab 240 mg versus placebo] puis Hochberg et Bonferroni-Holm pour les analyses suivantes) avec réallocation du risque alpha entre le critère de jugement principal et 6 critères de jugements secondaires. Les séquences de doses (galcanézumab 120 mg ou galcanézumab 240 mg) ont été initialement testées simultanément en parallèle puis le risque alpha a été réalloué entre les séquences pour tester à nouveau les critères de jugement principaux dont les hypothèses nulles n'ont pas été rejetées.</p> <p>Au total, le récapitulatif des analyses ayant été réalisées pour chacune des 2 doses de galcanézumab est présenté dans la figure ci-dessous.</p>

- le domaine émotionnel comporte 3 items et évalue l'impact de la migraine sur le sentiment de fatigue, de frustration, d'impression de fardeau ou de peur de laisser tomber les autres.

Chaque item est évalué sur une échelle de 0 points (« à aucun moment ») à 6 points (« tout le temps »). Les résultats bruts de chacun des domaines et du score total sont transformés en intervalle de 0 à 100, 100 indiquant la meilleure qualité de vie.

¹⁹ Le questionnaire Patient Global Impression of Severity (PGI-S) est un auto-questionnaire composé de 1 item et évaluant le ressenti du patient quant à la sévérité de la maladie. Le score est compris entre 1 (« normal, pas malade ») et 7 (« extrêmement malade »).

²⁰ Si la significativité était démontrée sur l'analyse principale, par la suite, le mois le plus tôt ayant observé une différence significative maintenue pour tous les mois successifs de la phase de double-aveugle a été considéré comme le mois ayant démontré le début de l'effet.

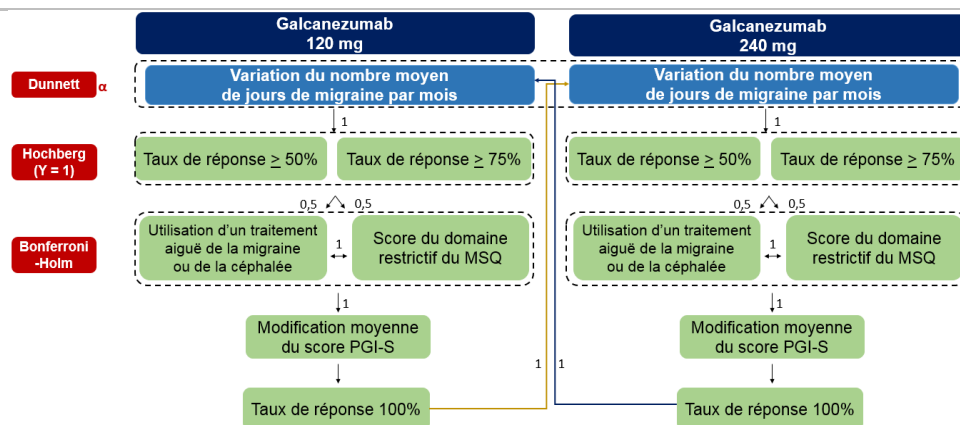


Figure 1 : Etudes EVOLVE 1 et EVOLVE-2 – Méthode pré spécifiée d’ajustement du risque alpha du critère de jugement primaire et des critères de jugement secondaires ajustés pour multiplicité

Analyse des critères secondaires

En cas de significativité du galcanézumab par rapport au placebo sur le critère de jugement principal à l’une des doses (120 ou 140 mg/mois), les critères de jugement secondaires suivants ont été testés avec un ajustement sur la multiplicité des tests :

- Pourcentage de patients avec une réduction du nombre de JMM (> 50%, > 75% ou > 100%) : l’analyse a été réalisée selon un modèle mixte à mesures répétées pour variables binaires. Les facteurs d’ajustement ont été : le traitement, le mois de traitement, l’interaction entre le traitement et le mois de traitement, le nombre de jours de migraine par mois (valeur initiale)
- Variation du nombre de JMM nécessitant un traitement de la crise de migraine, variation du sous-score du domaine restrictif du questionnaire de qualité de vie spécifique de la migraine, MSQ, version 2.1 et variation du score PGI-S (Patient Global Impression of Severity) : l’analyse a été réalisée selon un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) basé sur la méthode du maximum de vraisemblance restreint (REML) avec comme facteurs d’ajustement : le traitement, la région géographique ou le pays, le mois de traitement, l’interaction entre le traitement et le mois de traitement, la valeur initiale, l’interaction entre la valeur initiale et le mois de traitement, le nombre de jours de migraine (<8 or ≥ 8) par mois (valeur initiale)

Autres analyses : des analyses de sensibilité et des analyses en sous-groupes ont été prévues au protocole. Des tests d’interactions entre les sous-groupes selon le traitement ont été réalisés au seuil de significativité bilatéral de 0,10.

Population d’analyse

- Population ITT : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement
- Population de tolérance : correspondant à la population ITT

Résultats :

Pour rappel, le schéma actuel validé par l’AMM d’EMGALITY correspond au groupe galcanézumab 120 mg dans les études (une dose de charge de 240 mg puis une dose de 120 mg par mois). Néanmoins, les groupes galcanézumab 120 mg et 240 mg ayant été liés par leur analyse ajustée des critères de jugement secondaires, les résultats des deux groupes sont présentés dans chaque étude.

► **Effectifs**

Au total :

- Etude EVOLVE-1 : 862 patients ont été randomisés dont 858 ont reçu au moins une dose de traitement (correspondant à la population ITT) : 213 dans le groupe galcanézumab 120 mg, 212 dans le groupe galcanézumab 240 mg et 433 dans le groupe placebo

- Etude EVOLVE-2 : 922 patients ont été randomisés dont 915 ont reçu au moins une dose de traitement (correspondant à la population ITT) : 231 dans le groupe galcanézumab 120 mg, 223 dans le groupe galcanézumab 240 mg et 461 dans le groupe placebo

Le pourcentage de patients ayant complété la période de traitement en double-aveugle a été de :

- Etude EVOLVE-1 : 83 % (n=177/213) dans le groupe galcanézumab 120 mg, 83% (n=175/212) dans le groupe galcanézumab 240 mg et 81% (n=351/433) dans le groupe placebo.
- Etude EVOLVE-2 : 88 % (n=203/231) dans le groupe galcanézumab 120 mg, 87% (n=195/223) dans le groupe galcanézumab 240 mg et 84% (n=387/461) dans le groupe placebo.

Les principales causes d'arrêt du traitement ont été :

- Etude EVOLVE-1 : l'abandon par le patient (5,2 à 7,6 % selon le groupe de traitement), la perte de vue (2,4 à 4,2%), la tolérance (2,4 à 4,2%) et le manque d'efficacité (0,5% à 2,3%).
- Etude EVOLVE-2 : l'abandon par le patient (4,8 à 8,5 % selon le groupe de traitement), la tolérance (1,7 à 4,0%), la perte de vue (0 à 3,0%), et le manque d'efficacité (0,4% à 1,3%).

► **Caractéristiques des patients à l'inclusion dans les études EVOLVE-1 et EVOLVE-2**

Les caractéristiques des patients étaient homogènes à l'inclusion. L'âge moyen des patients a été de 41 ans dans les groupes de traitement et la majorité des patients (83 à 86 % selon les groupes) était des femmes. Parmi les régions d'inclusion, 100 % des patients de EVOLVE-1 et la moitié des patients de EVOLVE-2 étaient d'Amérique du Nord. A noter que 11 % des patients de l'étude EVOLVE-2 étaient d'origine asiatique pouvant induire un biais dans la transposabilité des résultats de l'étude à la population française. L'ancienneté moyenne de la migraine été de 19 à 21 ans selon les groupes.

Le nombre moyen de jours de céphalées à l'inclusion a été de 11 jours dans tous les groupes dont 9 JMM en moyenne. Deux tiers des patients (67 %) avaient un nombre de JMM \geq 8. Les patients avaient en moyenne 6 crises de migraine par mois et le nombre moyen de jours mensuels sous traitement de la crise a été de 7,5 jours. La sévérité moyenne de la migraine a été qualifiée à l'inclusion de modérée selon une échelle à 3 points.

La majorité des patients avaient déjà reçu un traitement prophylactique de la migraine (59 à 62% dans l'étude EVOLVE-1 et 65 à 68% dans l'étude EVOLVE-2) et le pourcentage de patients en échec d'au moins 2 traitements était respectivement de 5% dans l'étude EVOLVE-1 et 14 à 15% dans l'étude EVOLVE-2.

Le sous-score moyen du domaine restrictif du questionnaire MSQ était de 51 à 53 (selon les groupes de traitement) à l'inclusion¹⁸ et le score moyen de sévérité globale selon le patient PGI-S était de 4,2 à 4,5 pour l'étude EVOLVE-1 et 4,1 à 4,3 pour l'étude EVOLVE-2.¹⁹

Les caractéristiques des patients et de la maladie sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans les études EVOLVE-1 et EVOLVE-2 (populations ITT)

	EVOLVE-1			EVOLVE-2		
	Placebo n = 433	galcanézumab		placebo n = 461	galcanézumab	
		120 mg (schéma validé par l'AMM) n = 213	240 mg n = 212		120 mg (schéma validé par l'AMM) n = 231	240 mg n = 223
Sexe, n (%)						
Femme	362 (83,6)	181 (85,0)	175 (82,6)	393 (85,3)	197 (85,3)	191 (85,7)
Homme	71 (16,4)	32 (15,0)	37 (17,5)	68 (14,8)	34 (14,7)	32 (14,4)
Âge (ans), moyenne (ET)	41,3 (11,4)	40,9 (11,9)	39,1 (11,5)	42,3 (11,3)	40,9 (11,1)	41,9 (10,8)
Nombre de jours de céphalées par mois, moyenne (ET)	10,6 (3,3)	10,6 (3,6)	10,9 (3,9)	10,7 (3,5)	10,6 (3,4)	10,7 (3,7)
Nombre de jours de migraine par mois (JMM), moyenne (ET)	9,1 (3,0)	9,2 (3,0)	9,1 (2,9)	9,2 (3,0)	9,1 (2,9)	9,1 (2,9)
JMM ≥ 8, n (%)	285 (65,8)	140 (65,7)	139 (65,6)	307 (66,6)	154 (66,7)	151 (67,7)
Nombre de patients présentant des migraines avec aura, n (%)	216 (49,9)	112 (52,6)	108 (50,9)	255 (55,3)	122 (52,8)	125 (56,0)
Nombre de crises de migraine par mois, moyenne (ET)	5,8 (1,7)	5,6 (1,7)	5,7 (1,8)	5,7 (1,8)	5,5 (1,8)	5,7 (1,8)
Sévérité moyenne^a des migraines par mois, moyenne (ET)	2,1 (0,4)	2,1 (0,4)	2,1 (0,4)	2,1 (0,4)	2,1 (0,4)	2,1 (0,4)
JMM associé à la prise d'un traitement de la crise, moyenne (ET)	7,4 (3,5)	7,4 (3,7)	7,3 (3,3)	7,6 (3,4)	7,5 (3,3)	7,5 (3,2)
Traitement préventif antérieur,						
Non, n(%)	176 (40,7)	80 (37,6)	87 (41,0)	163 (35,4)	74 (32,0)	79 (35,4)
Oui, n (%)	257 (59,4)	133 (62,4)	125 (59,0)	298 (64,6)	157 (68,0)	144 (64,6)
- Sans échec	32 (7,4)	21 (9,9)	20 (9,4)	46 (10,0)	20 (8,7)	26 (11,7)
- Echec ≥ 1	79 (18,2)	40 (18,8)	40 (18,9)	137 (29,7)	86 (37,2)	71 (31,8)
- Echec ≥ 2	22 (5,1)	10 (4,7)	10 (4,7)	63 (13,7)	34 (14,7)	34 (15,3)
PGI-S, moyenne (ET)	4,2 (1,1)	4,3 (1,1)	4,5 (1,1)	4,3 (1,2)	4,1 (1,2)	4,2 (1,2)
Score de la fonction restrictive du MSQ, moyenne (ET)	52,9 (15,4)	51,4 (16,2)	48,8 (16,8)	51,3 (15,7)	52,5 (14,8)	51,7 (16,3)
Score MIDAS, moyenne (ET)	31,8 (27,3)	32,9 (28,2)	36,1 (27,8)	34,2 (31,0)	30,9 (27,9)	32,7 (28,8)

^a Les degrés de sévérité ont été : 1 : léger, 2 : modéré et 3 : sévère.

► Critères de jugement principal (analyse sur la population ITT)

Etude EVOLVE-1

La supériorité du galcanézumab 120 mg et du galcanézumab 240 mg par rapport au placebo a été démontrée sur la variation du nombre de jours de migraine par mois (JMM) entre l'inclusion et à 6 mois de traitement de la période en double aveugle :

- Galcanézumab 120 mg versus placebo (schéma validé par l'AMM) : variation moyenne de - 4,7 jours versus - 2,8 jours (différence moyenne de - 1,9 (0,3) jours ; IC_{95%} [-2,5 ; -1,4], p < 0,001)
- Galcanézumab 240 mg versus placebo : variation moyenne de -4,6 jours versus -2,8 jours (différence moyenne de - 1,8 (0,3) jours ; IC_{95%} [-2,3 ; -1,2], p < 0,001)

La significativité entre les groupes a été observée dès le premier mois de traitement.

La significativité ayant été observée sur le critère de jugement principal, l'analyse s'est poursuivie sur les critères de jugement secondaires ajustés pour multiplicité.

Résultats des analyses en sous-groupes : des tests d'interactions selon le traitement ont été effectués dans les différents sous-groupes. Aucun effet traitement significativement différent n'a été suggéré sur le critère de jugement principal hormis dans les sous-groupes suivants :

- nombre de JMM à l'inclusion (<8 ; ≥8 ; sous -groupe stratifié) pour la dose galcanézumab 240 mg avec une différence observée versus placebo de -2,2 jours dans le groupe JMM ≥ 8 et -1,0 jours dans le groupe JMM<8 ($p_{\text{interaction}} = 0,046$)
- et le statut d'échec aux traitements prophylactiques (sous-groupe non stratifié, considéré comme exploratoire).

Etude EVOLVE-2

La supériorité du galcanézumab 120 mg et du galcanézumab 240 mg par rapport au placebo a été démontrée sur la variation du nombre de jours de migraine par mois (JMM) entre l'inclusion et à 6 mois de traitement de la période en double aveugle :

- Galcanézumab 120 mg versus placebo (schéma validé par l'AMM) : variation moyenne de - 4,3 jours versus - 2,3 jours (**différence moyenne de - 2,0 (0,3) ; IC_{95%} [-2,6 ; -1,5], p< 0,001**)
- Galcanézumab 240 mg versus placebo : variation moyenne de -4,2 jours versus -2,3 jours (**différence moyenne de - 1,9 (0,3) ; IC_{95%} [-2,4 ; -1,4], p< 0,001**)

La significativité entre les groupes a été observée dès le premier mois de traitement.

La significativité ayant été observée sur le critère de jugement principal, l'analyse s'est poursuivie sur les critères de jugement secondaires ajustés pour multiplicité.

Analyses en sous-groupes : des tests d'interactions selon le traitement ont été effectués dans les différents sous-groupes. Aucun effet traitement significativement différent n'a été suggéré sur le critère de jugement principal hormis dans les sous-groupes suivants : origine (sous-groupe non stratifié), région géographique (sous-groupe stratifié) et présence ou non d'aura (sous-groupe non stratifié)

► Critères de jugement secondaires ajustés pour multiplicité

Etude EVOLVE-1

La supériorité du galcanézumab 120 mg et 240 mg par rapport au placebo a été démontrée pour l'ensemble des critères de jugement secondaires ajustés :

- Pourcentage de patients avec une réduction du nombre de JMM au cours de la période de traitement en double-aveugle de 6 mois par rapport à l'inclusion : ≥ 50%, ≥ 75% et ≥ 100%
- Variation moyenne du sous-score du domaine restrictif du questionnaire de qualité de vie spécifique de la migraine, MSQ, version 2.1 par rapport à l'inclusion ;
- Variation moyenne du nombre de JMM nécessitant un traitement de la crise de migraine au cours de la période de traitement en double aveugle de 6 mois par rapport à l'inclusion ;
- Variation moyenne du score PGI-S par rapport à l'inclusion

L'ensemble des résultats sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2. Résultats sur les critères de jugement secondaires ajustés (EVOLVE-1, population ITT)

Critères de jugement	Période d'évaluation	Traitement	N	Variation moyenne intragroupe (ET)/ taux de répondeurs	Comparaison avec placebo		
					Variation moyenne (ET) Différence/OR ^a	IC95%	p ^b
Nombre de JMM sous traitement de la crise	Mois 1 à 6	Placebo	425	-2,2 (0,2)	-		
		Galcanézumab 120	210	- 4,0 (0,3)	-1,8	[-2,3 ; -1,3]	<0,001
		Galcanézumab 240	208	-3,8 (0,3)	-1,6	[-2,1 ; -1,1]	<0,001
Sous score de la fonction restrictive MSQ	Mois 4 à 6	Placebo	377	+24,7 (1,1)	-	-	
		Galcanézumab 120	189	+32,4 (1,3)	+7,7	[5,2 ; 10,3]	<0,001
		Galcanézumab 240	184	+32,1 (1,3)	+7,4	[4,8 ; 10,0]	<0,001
Score PGI-S	Mois 4 à 6	Placebo	377	-1,3 (0,1)	-	-	-
		Galcanézumab 120	189	- 1,6 (0,1)	-0,3	[-0,5 ; -0,1]	0,002
		Galcanézumab 240	184	-1,6 (0,1)	-0,3	[-0,5 ; - 0,1]	0,008
≥ 50% de réponse	Mois 1 à 6	Placebo	425	38,6 (1,7)	-		-
		Galcanézumab 120	210	62,3 (2,4)	2,6	[2.1, 3.4]	<0,001
		Galcanézumab 240	208	60,9 (2,5)	2,5	[1.9, 3.2]	<0,001
≥ 75% de réponse	Mois 1 à 6	Placebo	425	19,3 (1,4)	-		-
		Galcanézumab 120	210	38,8 (2,4)	2,7	[2.0, 3.5]	<0,001
		Galcanézumab 240	208	38,5 (2,4)	2,6	[2.0, 3.4]	<0,001
≥ 100% de réponse	Mois 1 à 6	Placebo	425	6,2 (0,8)	-	-	-
		Galcanézumab 120	210	15,6 (1,6)	2,8	[2.0, 4.0]	<0,001
		Galcanézumab 240	208	14,6 (1,6)	2,6	[1.8, 3.8]	<0,001

^a l'OR a été calculé pour les mesures des réponses. Pour les autres mesures la différence moyenne a été évaluée.

^b le seuil de significativité ajusté a été de 0,0125 pour le critère de nombre de JMM sous traitement de la crise et 0,025 pour les autres critères de jugement secondaires

Etude EVOLVE-2

La supériorité du galcanézumab 120 mg et 240 mg par rapport au placebo a été démontrée pour l'ensemble des critères de jugement secondaires ajustés :

- Pourcentage de patients avec une réduction du nombre de JMM au cours de la période de traitement en double-aveugle de 6 mois par rapport à l'inclusion : ≥ 50%, ≥ 75% et ≥ 100%
- Variation moyenne du sous-score du domaine restrictif du questionnaire de qualité de vie spécifique de la migraine, MSQ, version 2.1 par rapport à l'inclusion ;
- Variation moyenne du nombre de JMM nécessitant un traitement de la crise de migraine au cours de la période de traitement en double aveugle de 6 mois par rapport à l'inclusion ;
- Variation moyenne du score PGI-S par rapport à l'inclusion

L'ensemble des résultats sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3. Résultats sur les critères de jugement secondaires ajustés (EVOLVE-2, population ITT)

Critères de jugement	Période d'évaluation	Traitement	N	Variation moyenne intragroupe (ET)/ taux de répondeurs	Comparaison avec placebo		
					Variation moyenne (ET) Différence/OR ^a	IC95%	p ^b
Nombre de JMM sous traitement de la crise	Mois 1 à 6	Placebo	450	-1,9 (0,2)	-	-	-
		Galcanezumab 120	226	- 3,7 (0,2)	-1,8	[-2,3 ; -1,3]	<0,001
		Galcanezumab 240	220	-3,6 (0,2)	-1,8	[-2,3 ; -1,4]	<0,001
Sous score de la fonction restrictive MSQ	Mois 4 à 6	Placebo	396	+19,7 (0,9)	-	-	-
		Galcanezumab 120	213	+28,5 (1,1)	+8,8	[6,3 ; 11,3]	<0,001
		Galcanezumab 240	210	+27,0 (1,2)	+7,4	[4,9 ; 9,9]	<0,001
Score PGI-S	Mois 4 à 6	Placebo	396	-0,9 (0,1)	-	-	-
		Galcanezumab 120	213	- 1,2 (0,1)	-0,3	[-0,5 ; -0,1]	0,002
		Galcanezumab 240	210	-1,2 (0,1)	-0,2	[-0,4 ; - 0,1]	0,012
≥ 50% de réponse	Mois 1 à 6	Placebo	450	36,0 (1,7)	-	-	-
		Galcanezumab 120	226	59,3 (2,4)	2,6	[2,0 ; 3,3]	<0,001
		Galcanezumab 240	220	56,5 (2,5)	2,4	[1,8, 2,9]	<0,001
≥ 75% de réponse	Mois 1 à 6	Placebo	450	17,8 (1,3)	-	-	-
		Galcanezumab 120	226	33,5 (2,3)	2,4	[1,8, 3,1]	<0,001
		Galcanezumab 240	220	34,3 (2,3)	2,4	[1,8, 3,2]	<0,001
≥ 100% de réponse	Mois 1 à 6	Placebo	450	5,7 (0,7)	-	-	-
		Galcanezumab 120	226	11,5 (1,4)	2,2	[1,5, 3,1]	<0,001
		Galcanezumab 240	220	13,8 (1,5)	2,7	[1,9, 3,8]	<0,001

^a l'OR a été calculé pour les mesures des réponses. Pour les autres mesures la différence moyenne a été évaluée.

^b le seuil de significativité ajusté a été de 0,0125 pour le critère de nombre de JMM sous traitement de la crise et 0,025 pour les autres critères de jugement secondaires

7.1.2 Efficacité dans la migraine épisodique : étude REGAIN

► Méthodes

L'étude REGAIN est une étude de supériorité randomisée en double-aveugle dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité du galcanézumab par rapport au placebo chez des patients atteints de migraine chronique (définie par ≥ à 15 jours de céphalées par mois pendant plus de 3 mois dont au moins 8 jours de migraine).

Référence	REGAIN ¹³
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02614261
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du galcanézumab à au moins l'une des doses (120 ou 240 mg/mois) par rapport au placebo dans le traitement prophylactique de la migraine chronique chez l'adulte en termes d'efficacité.
Type de l'étude	Étude de phase III de supériorité multicentrique contrôlée randomisée en double-aveugle en groupes parallèles, comparative versus placebo La stratification a été réalisée sur le pays, l'existence ou non d'un abus médicamenteux à l'inclusion et l'utilisation ou non d'un autre traitement prophylactique de la migraine.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 12/01/2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 16/03/2017

	<p>Etude conduite dans 116 centres dans 12 pays (Argentine, Canada, République Tchèque, Allemagne, Israël, Italie, Mexique, Pays-Bas, Espagne, Taiwan, Royaume- Uni, Etats-Unis)</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Âge de 18 à 65 ans inclus ; - Diagnostic de migraine chronique établi selon les critères de la 3^{ème} édition version bêta de l'<i>International Classification of Headache Disorders</i> (ICHD) de l'International Headache Society (IHS) , défini par une céphalée se manifestant \geq 15 jours par mois pendant plus de 3 mois avec migraine au moins 8 jours par mois ; - Première manifestation migraineuse avant l'âge de 50 ans ; - Antécédent d'au moins un jour sans céphalée par mois au cours des 3 mois précédant l'étude ; <p><u>Pendant la période d'inclusion de 30 à 40 jours (cf. schéma de l'étude ci-dessous) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Au moins un jour sans céphalée ; - Fréquence d'au moins 15 jours de céphalées dont au moins 8 avec migraine migraine ; - Complétion d'au moins 80% du journal des migraines²¹.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Avoir reçu un médicament ou tout autre traitement prophylactique de la migraine au cours des 30 jours ayant précédé l'étude (période élargie à 4 mois pour l'administration de toxine botulinique au niveau de la tête ou du cou) ; les patients qui recevaient une dose stable de topiramate ou de propranolol au cours des deux mois ayant précédé l'étude ont été autorisés à le poursuivre tout au long de l'étude (seul un des 2 traitement était autorisé et la dose administrée devait rester stable au cours de la période de traitement en double aveugle) ; - Antécédent d'échec, en termes d'efficacité, à au moins 3 traitements prophylactique de la migraine ; - Antécédents de céphalées quotidiennes persistantes, d'algie vasculaire de la face ou de sous-types de migraine y compris la migraine hémiplégique, la migraine ophtalmique et la migraine basilaire telles que définies par la 3^{ème} édition version bêta de l'ICHD ; - Antécédent de céphalée autre que la migraine ou céphalée de tension (i.e. algie vasculaire de la face ou céphalée par abus de médicaments) tel que défini par la 3^{ème} édition version bêta de l'ICHD dans les 3 mois précédant la randomisation ; - Anomalies à l'ECG compatibles avec des événements cardiovasculaires aigus et/ou risque cardiovasculaire grave dans les 6 mois précédant l'étude (incluant un intervalle Qt corrigé allongé, ou IDM, angor instable, intervention coronarienne percutanée, pontage aortocoronarien, AVC ou thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire), ou chirurgie cardiovasculaire planifiée ou angioplastie coronarienne percutanée planifiée ; - Atteinte hépatique biologique et cliniquement significative ; - Antécédent d'utilisation d'opioïdes ou d'analgésiques contenant des barbituriques > 3 fois/mois pour le traitement de la douleur au cours de plus de deux des six derniers mois (l'administration d'opioïdes en situation d'urgence pouvait être considérée comme une exception). - Maladie psychiatrique significativement active ou instable au regard des antécédents (i.e. troubles bipolaires, schizophrénie, troubles de la personnalité ou autres troubles graves de l'humeur ou troubles anxieux, ou très suicidaire dans le mois précédent l'étude
Schéma de l'étude	<p>L'étude a comporté 5 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>une période de pré-sélection de 3 à 45 jours</u> avec examen clinique complet et arrêt des traitements prophylactiques de la migraine (à l'exception du topiramate ou propranolol) ; - <u>une période d'inclusion de 30 à 40 jours</u> avec enregistrement des données relatives à la migraine¹⁵ afin de vérifier l'éligibilité des patients à la suite de

²¹ Les données d'efficacité sur les migraines/céphalées et les traitements aigus de la migraine ont été reportés quotidiennement via un journal de bord électronique (ePRO).

l'étude. Cette période devait notamment confirmer que le patient avait ≥ 15 jours de céphalées dont au moins 8 avec migraine ;

- une randomisation en 3 groupes (2 :1 :1) suivie d'une période de traitement en double-aveugle de 3 mois
- une période d'extension en ouvert de 9 mois (optionnelle) où les patients ayant terminé la période de traitement en double aveugle de 3 mois avaient la possibilité de continuer sous traitement par galcanézumab ;
- une période de suivi post-traitement de 4 mois. Il était attendu que tous les patients soient inclus dans cette période. Ont été également inclus les patients n'étant pas entré dans la période d'extension en ouvert et les patients ayant interrompu leur traitement pendant la période en double-aveugle. A noter qu'après 1 mois de suivi, les patients pouvaient recevoir un traitement prophylactique de la migraine au choix de l'investigateur.

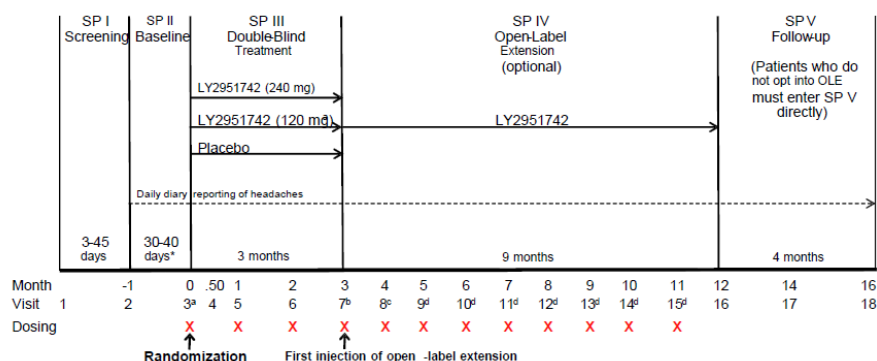


Schéma de l'étude REGAIN

Traitements étudiés

Les patients ont été randomisés en 3 groupes (ratio d'allocation 2 :1 :1) pour recevoir par voie sous-cutanée une fois par mois :

- Groupe galcanézumab 120 mg : une première dose de 240 mg le 1^{er} mois (2 injections de 120 mg) puis 2 injections par mois (galcanézumab 120 mg + placebo). Ce schéma correspond à l'AMM validée d'EMGALITY (galcanézumab) :
- Groupe galcanézumab 240 mg : 2 injections de galcanézumab 120 mg
- Groupe placebo : 2 injections de placebo

Au cours de la période d'extension en ouvert : tous les patients entrant dans cette période ont reçu une première dose de galcanézumab à 240 mg, puis une dose à 120 mg le mois suivant, puis les doses suivantes mensuelles étaient flexibles à la discrétion de l'investigateur ; les patients sous topiramate ou propranolol pouvaient également arrêter le traitement ou changer la dose dès que la période en ouvert avait débuté.

Traitements concomitants autorisés : Les traitements de la crise de migraine ont été autorisés à l'exception des médicaments contenant des barbituriques ou des opioïdes (limités à 3 jours/mois), des corticoïdes (1 injection au cours de l'étude) et des corticostéroïdes par voie orale (utilisation interdite).

L'abus médicamenteux a été déterminé au cours de la phase d'inclusion²².

Critère de jugement principal

Variation moyenne²³ du nombre de jours de migraine par mois (JMM) au cours de la période de traitement en double aveugle de 3 mois par rapport à l'inclusion

²² L'abus médicamenteux a été déterminé lors de la période d'inclusion et a été défini selon les critères de la version 3 bêta de l'ICHD. Le patient a été considéré en abus médicamenteux si au cours de la période d'inclusion de 30 jours, il avait consommé :

- triptans ≥ 10 jours,
- AINS ou aspirine ≥ 15 jours
- acetaminophene/paracetamol ≥ 15 jours
- ergot de seigle ou dérivé de l'ergotamine ≥ 10 jours
- toute association de traitement contenant ≥ 2 des traitement préalablement mentionnés ≥ 10 jours
- un total de jours avec au moins 2 des traitements préalablement mentionnés ≥ 10 jours

²³ L'évaluation a porté sur la variation moyenne au cours des 3 mois pour ce critère.

<p>Principaux critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires avec un ajustement pour la multiplicité des tests :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients avec une réduction du nombre de JMM au cours de la période de traitement en double-aveugle de 3 mois par rapport à l'inclusion²³ : $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ puis $\geq 100\%$ - Variation moyenne²⁴ du sous-score du domaine restrictif du questionnaire de qualité de vie spécifique de la migraine, MSQ¹⁸, version 2.1 à 3 mois par rapport à l'inclusion ; - Variation moyenne²³ du nombre de JMM nécessitant un traitement de la crise de migraine au cours de la période de traitement en double aveugle de 3 mois par rapport à l'inclusion ; - Variation moyenne²⁴ du score PGI-S¹⁹ (Patient Global Impression of Severity) à 3 mois par rapport à l'inclusion
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille d'échantillon a été calculée afin d'observer une différence significative avec au moins l'une des deux doses de galcanézumab avec le test unilatéral de 2,5% de Dunnett, avec une hypothèse de taux de sortie de l'étude de 26%, observer une taille d'effet d'au moins 0,33 au cours du dernier mois de la phase de traitement en double aveugle (mois 3), et une puissance statistique d'au moins 95%. Ainsi, l'étude prévoyait le recrutement de 1 140 patients randomisés en double aveugle selon un rapport 2 :1 :1 en comparaison au placebo soit 570 patients dans le groupe placebo et 285 patients dans chacun des groupes galcanézumab 120 mg et 240 mg.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse principale</u> L'analyse a été réalisée sur la population ITT. L'analyse principale a évalué l'efficacité d'au moins une des doses de galcanézumab (120 ou 240 mg/mois) par rapport au placebo sur la variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre de jours de migraine par mois au cours de la période de traitement en double-aveugle de 3 mois. Elle a été réalisée selon un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) basé sur la méthode du maximum de vraisemblance restreint (REML) avec comme facteurs d'ajustement : le traitement, le pays, l'abus médicamenteux à l'état initiale, l'utilisation d'un autre traitement prophylactique de la migraine, le mois de traitement, l'interaction entre le traitement et le mois de traitement, le nombre de jours de migraine par mois (valeur initiale) et l'interaction entre le nombre de jours de migraine par mois (valeur initiale) et le mois de traitement. Les résultats de chaque test statistique à chaque mois de traitement ont été utilisés pour évaluer le début d'effet du galcanézumab versus placebo²⁵.</p> <p>Afin de gérer l'inflation du risque alpha, une procédure d'ajustement pour la multiplicité des tests a été réalisée (tests de Dunnett unilatéral à 0,025 pour la première hypothèse [galcanézumab 120 mg versus placebo, galcanézumab 240 mg versus placebo] puis Hochberg et Bonferroni-Holm pour les analyses suivantes) avec réallocation du risque alpha entre le critère de jugement principal et 5 critères de jugements secondaires. Les séquences de doses (galcanézumab 120 mg ou galcanézumab 240 mg) ont été initialement testées simultanément en parallèle puis le risque alpha a été réalloué entre les séquences pour tester à nouveau les critères de jugement principaux dont les hypothèses nulles n'ont pas été rejetées.</p> <p>Au total, le récapitulatif des analyses (et des interruptions de séquence) ayant été réalisées pour chacune des 2 doses de galcanézumab sont présentées dans la figure ci-dessous.</p>

²⁴ L'évaluation a porté sur la moyenne des données du mois 3 pour ce critère.

²⁵ Si la significativité était démontrée sur l'analyse principale, par la suite, le mois le plus tôt ayant observé une différence significative maintenue pour tous les mois successifs de la phase de double-aveugle a été considéré comme le mois ayant démontré le début de l'effet.

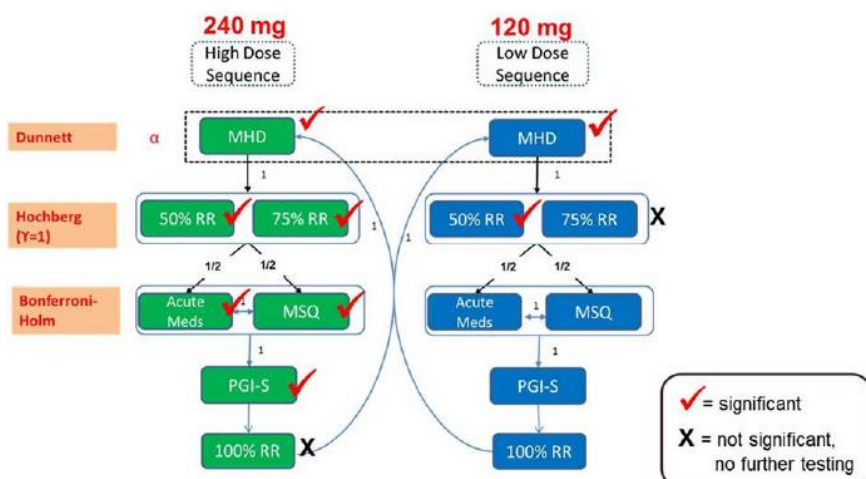


Figure 2 : Etude REGAIN – Méthode pré spécifiée d’ajustement du risque alpha du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires ajustés

Analyses des critères de jugement secondaires ajustés pour multiplicité des tests :
En cas de significativité du galcanézumab par rapport au placebo sur le critère de jugement principal à l’une des doses (120 ou 140 mg/mois), les critères de jugement secondaires suivants ont été testés avec un ajustement sur la multiplicité des tests :

- Pourcentage de patients avec une réduction du nombre de JMM (> 50%, > 75% ou > 100% : l’analyse a été réalisée selon un modèle mixte à mesures répétées pour variables binaires. Les facteurs d’ajustement ont été : le traitement, l’abus médicamenteux à l’état initiale, l’utilisation d’un autre traitement prophylactique de la migraine, le mois de traitement, l’interaction entre le traitement et le mois de traitement, le nombre de jours de migraine par mois (valeur initiale).
- Variation du nombre de JMM nécessitant un traitement de la crise de migraine, variation du sous-score du domaine restrictif du questionnaire de qualité de vie spécifique de la migraine, MSQ, version 2.1 et variation du score PGI-S (Patient Global Impression of Severity) : l’analyse a été réalisée selon un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) basé sur la méthode du maximum de vraisemblance restreint (REML) avec comme facteurs d’ajustement : le traitement, l’abus médicamenteux à l’état initiale, l’utilisation d’un autre traitement prophylactique de la migraine, le mois de traitement, l’interaction entre le traitement et le mois de traitement, le nombre de jours de migraine par mois (valeur initiale).

Autres analyses : des analyses de sensibilité et des analyses en sous-groupes ont également été prévues au protocole (dont les sous-groupes stratifiés et le sous-groupe non stratifié de patients en échec à au moins 2 traitements prophylactiques). Des tests d’interactions entre les sous-groupes selon le traitement ont été réalisés au seuil de significativité bilatéral de 0,10.

Populations d’analyse

- Population ITT : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement
- Population de tolérance : correspondant à la population ITT

Résultats :

Pour rappel, le schéma actuel validé par l'AMM d'EMGALITY correspond au groupe galcanézumab 120 mg dans les études (une dose de charge de 240 mg puis une dose de 120 mg par mois). Néanmoins, les groupes galcanézumab 120 mg et 240 mg ayant été liés par leur analyse ajustée des critères de jugement secondaires, les résultats des deux groupes sont présentés.

► Effectifs

Au total, 1117 patients ont été randomisés dont 1113 ont reçu au moins une dose de traitement (correspondant à la population ITT) : 278 dans le groupe galcanézumab 120 mg, 277 dans le groupe galcanézumab 240 mg et 558 dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant complété la période de traitement en double-aveugle de 3 mois a été de 95% (n=263/278) dans le groupe galcanézumab 120 mg, 96% (n=266/277) dans le groupe galcanézumab 240 mg et 91% (n=508/558) dans le groupe placebo.

Les principales causes d'arrêt du traitement ont été : l'abandon par le patient (1,4% à 3,4% selon le groupe de traitement), la perte de vue (0,4% à 1,8%) et les événements indésirables (0,7% à 1,1%).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient homogènes à l'inclusion. L'âge moyen des patients inclus a été de 40 ans dans les groupes de traitement et la majorité des patients (81 à 87 % selon le groupe) était des femmes. La majorité des patients (57 %) étaient d'Amérique du Nord. L'ancienneté moyenne de la migraine a été de 20 ans dans les groupes galcanézumab et 22 ans dans le groupe placebo.

Le nombre moyen de jours de céphalées à l'inclusion a été de 21 jours dans les 3 groupes dont 19 JMM en moyenne. Les patients avaient en moyenne 6 crises de migraine par mois et le nombre moyen de jours mensuels sous traitement de la crise a été de 15,5 jours dans le groupe placebo, 15,1 jours dans le groupe galcanézumab 120 mg et 14,5 jours dans les groupes galcanézumab 240 mg (à noter qu'une différence significative a été observée entre le groupe placebo et le groupe galcanézumab 240 mg à l'inclusion). La sévérité moyenne de la migraine a été qualifiée à l'inclusion de modérée selon une échelle à 3 points.

Concernant les critères de stratification de l'étude :

- 64% des patients étaient en abus de traitement médicamenteux à l'inclusion
- 15% des patients ont utilisé un traitement concomitant, principalement par topiramate (10%) au cours de l'étude

La majorité des patients avaient déjà reçu un traitement prophylactique de la migraine (76 à 79% selon le groupe) et 25 à 35% étaient en échec d'au moins 2 traitements.

Le sous-score moyen du domaine restrictif du questionnaire MSQ était de 38 à l'inclusion¹⁸ et le score moyen de sévérité globale selon le patient PGI-S était de 4,9¹⁹

Les caractéristiques des patients et de la maladie sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans (REGAIN- population ITT)

	Groupe		
	Placebo n = 558	galcanézumab	
		120 mg (schéma validé par l'AMM) n = 278	240 mg n = 277
Âge (ans), moyenne (ET)	41,6 (12,1)	39,7 (11,9)	41,1 (12,4)
Nombre de jours de céphalées par mois, moyenne (ET)	21,5 (4,1)	21,2 (3,9)	21,4 (4,1)
Nombre de jours de migraine par mois (JMM), moyenne (ET)	19,6 (4,6)	19,4 (4,3)	19,2 (4,6)
Nombre de patients présentant des migraines avec aura, n (%)	310 (55,6)	153 (55,0)	141 (50,9)
Nombre de crises de migraine par mois, moyenne (ET)	6,2 (2,0)	6,5 (2,0)	6,3 (2,1)

Sévérité moyenne des migraines par mois^a, moyenne (ET)	2,2 (0,4)	2,2 (0,4)	2,2 (0,4)
JMM associé à la prise d'un traitement de la crise, moyenne (ET)	15,5 (6,6)	15,1 (6,3)	14,5 (6,3)
Traitement préventif antérieur			
-Non, n (%)	123 (22,0)	67 (24,1)	57 (20,6)
- Oui, n (%)	435 (78,0)	211 (75,9)	220 (79,4)
<i>Sans échec au traitement</i>	59 (10,6)	25 (9,0)	31 (11,2)
<i>Echec ≥ 1</i>	274 (49,1)	130 (46,8)	145 (52,4)
<i>Echec ≥ 2</i>	163 (29,2)	68 (24,5)	97 (35,0)
Abus médicamenteux à l'inclusion, n (%)	353 (63,4)	178 (64,3)	177 (64,1)
Traitement prophylactique concomitant, n (%)	82 (14,7)	37 (13,3)	43 (15,5)
Propranolol	23 (4,1)	11 (4,0)	14 (5,1)
Topiramate	59 (10,6)	26 (9,4)	30 (10,8)
PGI-S, moyenne (ET)	4,9 (1,2)	4,8 (1,2)	4,9 (1,3)
Score de la fonction restrictive du MSQ, moyenne (ET)	38,4 (17,2)	39,3 (17,3)	38,9 (17,3)
Score MIDAS, moyenne (ET)	68,7 (57,4)	62,5 (49,5)	69,2 (64,1)

^a Les degrés de sévérité ont été : 1 : léger, 2 : modéré et 3 : sévère.

► Critères de jugement principal (population ITT)

La supériorité du galcanézumab 120 mg et du galcanézumab 240 mg par rapport au placebo a été démontrée sur la variation du nombre de jours de migraine par mois (JMM) entre l'inclusion et les 3 mois de traitement de la période en double aveugle :

- Galcanézumab 120 mg versus placebo (schéma validé par l'AMM) : variation moyenne de - 4,8 jours versus - 2,7 jours (**différence moyenne de - 2,1 (0,42) jours ; IC_{95%} [-2,9 ; -1,3], p < 0,001**)
- Galcanézumab 240 mg versus placebo : variation moyenne de -4,6 jours versus -2,7 jours (**différence moyenne de - 1,9 (0,42) jours ; IC_{95%} [-2,7 ; -1,1], p < 0,001**)

La significativité entre les groupes a été observée dès le premier mois de traitement.

La significativité ayant été observée sur le critère de jugement principal, l'analyse s'est poursuivie sur les critères de jugement secondaires ajustés pour multiplicité.

Analyses en sous-groupes : des tests d'interactions selon le traitement ont été effectués dans les sous-groupes. Aucun effet traitement significativement différent n'a été suggéré sur le critère de jugement principal hormis dans les sous-groupes suivants : région géographique (sous-groupe stratifié), nombre d'échecs de traitements prophylactiques (< 2, ≥ 2) (sous-groupe non stratifié exploratoire) et la présence ou non d'aura à l'inclusion (sous-groupe non stratifié exploratoire).

► Critères de jugement secondaires ajustés pour multiplicité

Résultats pour la dose galcanézumab 120 mg (schéma actuel validé par l'AMM) :

La supériorité du galcanézumab 120 mg par rapport au placebo a été démontrée pour le critère de jugement secondaire ajusté suivant :

- Pourcentage de patients avec une réduction ≥ 50% du nombre de JMM au cours de la période de traitement en double-aveugle de 3 mois par rapport à l'inclusion

Par la suite, aucune différence n'ayant été observée entre le groupe galcanézumab 120 mg et le groupe placebo sur le critère de jugement secondaire ajusté de pourcentage de patients avec une réduction ≥ 75% du nombre de JMM (p=0,031 > au seuil de significativité de 0,025) et aucun risque alpha n'ayant pu être recyclé du groupe galcanézumab 240 mg au groupe galcanézumab 120 mg, l'analyse hiérarchisée s'est interrompue pour la dose de galcanézumab 120 mg.

Résultats pour la dose galcanézumab 240 mg :

La supériorité du galcanézumab 240 mg par rapport au placebo a été démontrée pour les critères de jugement secondaires ajustés suivants :

- Pourcentage de patients avec une réduction $\geq 50\%$ du nombre de JMM au cours de la période de traitement en double-aveugle de 3 mois par rapport à l'inclusion
- Pourcentage de patients avec une réduction $\geq 75\%$ du nombre de JMM au cours de la période de traitement en double-aveugle de 3 mois par rapport à l'inclusion
- Variation moyenne du sous-score du domaine restrictif du questionnaire de qualité de vie spécifique de la migraine, MSQ¹⁸, version 2.1 à 3 mois par rapport à l'inclusion ;
- Variation moyenne du nombre de JMM nécessitant un traitement de la crise de migraine au cours de la période de traitement en double aveugle de 3 mois par rapport à l'inclusion ;
- Variation moyenne du score PGI-S à 3 mois par rapport à l'inclusion

Aucune différence n'a en revanche été observée entre le groupe galcanézumab 240 mg et le groupe placebo sur le critère de jugement secondaire ajusté de pourcentage de patients avec une réduction $\geq 100\%$ du nombre de JMM.

L'ensemble des résultats sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous :

Tableau 5. Résultats sur les critères de jugement secondaires ajustés (étude REGAIN, population ITT)

	REGAIN		
	placebo n = 558	galcanézumab	
		120 mg (schéma validé par l'AMM) n = 278	240 mg n = 277
Pourcentage moyen de patients présentant une réduction $\geq 50\%$ du nombre de JMM^a			
% (ET)	15,4% (1,6)	27,6% (2,7)	27,5% (2,6)
Odds Ratio		2,1	2,1
[IC95%]		[1,6 ; 2,8]	[1,5 ; 2,8]
p-value		<0,001	<0,001
Pourcentage moyen de patients présentant une réduction $\geq 75\%$ du nombre de JMM^a			
% (ET)	4,5% (0,9)	7,0% (1,4)	8,8% (1,7)
Odds Ratio		1,6	2,0
[IC95%]		[1,0 ; 2,5]	[1,4 ; 3,1]
p-value		0,031 (NS)	<0,001
Variation moyenne du nombre de JMM associé à une prise d'un traitement de la crise			
Variation moyenne (ET)	-2,2 (0,3)	-4,7 (0,4)	-4,3 (0,4)
Variation versus placebo		-2,5	-2,0
[IC95%]		[-3,3 ; -1,8]	[-2,8 ; -1,3]
p-value		Non testé	<0,001
Variation moyenne du score du domaine restrictif du MSQ v2.1			
Variation moyenne (ET)	+15,0 (1,1)	+20,2 (1,3)	+22,1 (1,4)
Variation versus placebo		+5,1	+7,1
[IC95%]		[2,6 ; 7,7]	[4,4 ; 9,8]
p-value		Non testé	<0,001
Variation moyenne du score PGI-S			
Variation moyenne (ET)	-0,5 (0,1)	-0,6 (0,1)	-0,7 (0,1)
Variation versus placebo		-0,1	-0,3
[IC95%]		[-0,3 ; 0,0]	[-0,4 ; -0,1]
p-value		Non testé	0,002
Pourcentage moyen de patients présentant une réduction de 100% du nombre de JMM^a			
% (ET)	0,5% (0,3)	0,7% (0,4)	1,3% (0,6)
Odds Ratio		1,4	2,6
[IC95%]		[0,4 ; 4,4]	[1,0 ; 7,0]
p-value		Non testé	0,058 (NS)

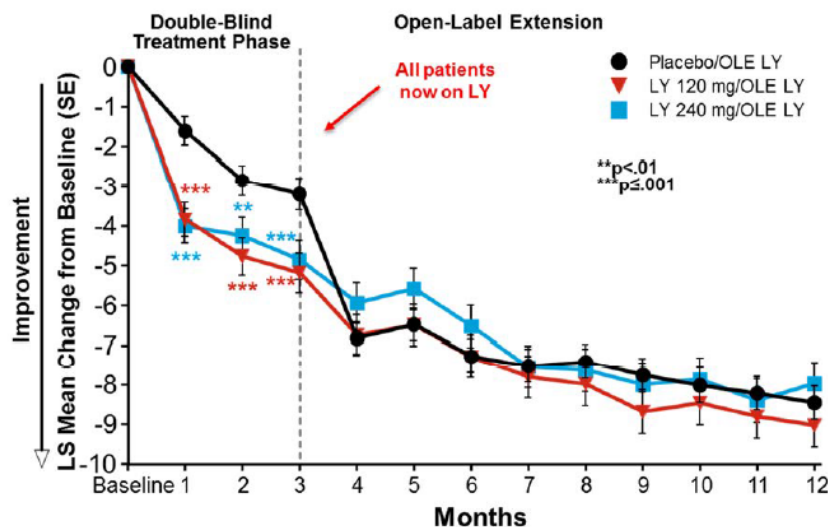
► Résultats sur la période d'extension en ouvert sous galcanézumab à dose flexible (120 ou 240 mg/mois) (9 mois)

Au total, parmi les 1 113 patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement, 1 022 (91,8%) sont entrés dans la période d'extension en ouvert de 9 mois.

Parmi les 1 022 patients qui sont entrés dans la période d'extension en ouvert, 825 (80,7%) ont complété les 9 mois de traitement.

La majorité des patients ont reçu 2 injections de galcanézumab correspondant à la dose de 240 mg (de 64,3% au début de la période d'extension à 75% à la fin de la période d'extension).

Les résultats de la période d'extension en ouvert ont rapporté un maintien ou une amélioration de l'efficacité du galcanézumab à 12 mois ; la variation moyenne du nombre de jours de migraine par mois à 12 mois par rapport à l'inclusion ayant été respectivement de -9,0 chez les patients initialement dans le groupe galcanézumab 120 mg, - 8,0 chez les patients initialement dans le groupe galcanézumab 240 mg et - 8,5 chez les patients initialement dans le groupe placebo.



Abbreviations: LS = Least Squares; LY = galcanézumab; OLE = open-label extension; SE = standard error.
 Note: p-values shown are versus placebo; there were no significant differences between previous galcanézumab dose groups.
 Source: lillyce/prd/ly2951742/i5q_mc_cgai/final/output/restricted/rmsenp11.rtf

Figure 3. Etude REGAIN – Périodes de traitement en double aveugle et d'extension en ouvert - Représentation graphique de la variation moyenne du nombre mensuel de jours de migraine

7.1.3 Efficacité chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques : étude CONQUER

L'étude CONQUER est une étude de supériorité randomisée en double-aveugle dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité du galcanézumab par rapport au placebo chez des patients atteints de migraine épisodique ou chronique et en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques.

Méthode

Référence	CONQUER (non publiée)
Clinicaltrials	n° d'enregistrement : NCT03559257
Objectif principal	Démontrer la supériorité de galcanézumab 120 mg en comparaison au placebo dans le traitement prophylactique de la migraine chez les adultes atteints de migraine épisodique

	ou chronique et en échec de deux à quatre traitements prophylactiques de la migraine²⁶
Type d'étude	Etude de phase III de supériorité , multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative <i>versus</i> placebo. L'étude a été stratifiée selon : <ul style="list-style-type: none"> - le pays, - le type de migraine pendant la période d'inclusion de 30 jour²⁷s : <ul style="list-style-type: none"> - migraine épisodique basse fréquence (4 à <8 JMM) - migraine épisodique haute fréquence (8 à < 15 JMM avec < 15 jours de céphalées) - migraine chronique (≥ 8 JMM avec ≥ 15 jours de céphalées)
Date et lieux de l'étude	Premier patient randomisé : 10/01/2018 Date de gel de la base de données pour l'analyse intermédiaire (correspondant à la fin de la période de traitement en double aveugle) : 19/06/2019 Date de gel de la base de données pour l'analyse finale : 11 octobre 2019 Etude conduite dans 64 centres répartis dans 12 pays (Belgique, Canada, République Tchèque, France, Allemagne, Hongrie, Japon, Pays-Bas, Corée du Sud, Espagne, Royaume-Uni).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Âge de 18 à 75 ans ; - Diagnostic de migraine établi selon les critères de la 3^{ème} édition de l'<i>International Classification of Headache Disorders</i> (ICHD-3 2018) de l'<i>International Headache Society</i> (IHS) ; - Antécédent de migraine d'au moins un an à la première visite ; - Première manifestation migraineuse apparue avant l'âge de 50 ans ; - Antécédent d'au moins 4 jours de migraine et d'au moins un jour sans céphalée par mois au cours des 3 mois ayant précédé l'inclusion ; - Echec documenté d'au moins 2 à 4 traitements prophylactiques de la migraine en raison d'une efficacité inadéquate (malgré un traitement à la dose maximale tolérée pendant au moins deux mois), et/ou pour des raisons de tolérance au cours des 10 ans ayant précédé la première visite^{28,29} ; <p><u>Pendant la période d'inclusion de 30 à 40 jours (cf. schéma de l'étude ci-dessous) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Au moins un jour sans céphalée ; - Fréquence d'au moins 4 jours de migraine ; - Complétion d'au moins 80% du journal des migraines³⁰.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Avoir reçu un médicament ou tout autre traitement prophylactique de la migraine au cours des 5 jours ayant précédé l'étude (période élargie à 3 mois pour l'administration de toxine botulinique au niveau de la tête et du cou). L'utilisation de bloc nerveux ou de dispositifs (comme la stimulation magnétique transcrânienne) dans la tête ou le cou ou pour la prévention de la migraine devaient être interrompus au moins 30 jours avant la visite 2 ; - Antécédent d'échec à plus de quatre traitements prophylactiques de la migraine en raison d'une efficacité inadéquate (malgré un traitement à la dose maximale tolérée pendant au moins deux mois), et/ou pour des raisons de tolérance au cours des 10 dernières années ; - Antécédents d'algie vasculaire de la face ou de sous-types de migraine y compris la migraine hémiplegique, la migraine ophtalmique et la migraine basilaire telles que définies par la 3^{ème} édition de l'ICHD ; - Antécédent de céphalées autre que la migraine au cours des 3 mois ayant précédé la randomisation ;

²⁶ L'exclusion des patients qui ne présentaient pas au moins 1 jour par mois sans céphalée permettait l'exclusion des patients présentant des céphalées quotidiennes persistantes pour lesquelles un traitement prophylactique de la migraine n'est pas adapté

²⁷ Pour s'assurer d'un équilibre entre les patients épisodiques et chroniques, le *sponsor* devait arrêter le recrutement des patients atteints de migraine chronique lorsque la proportion de patients atteints de migraine chronique correspondait à 40% du nombre total de patients devant être inclus dans l'étude.

²⁸ Les patients en échec au candésartan et à un médicament localement approuvé ne pouvaient représenter plus de 20% des patients inclus dans l'étude

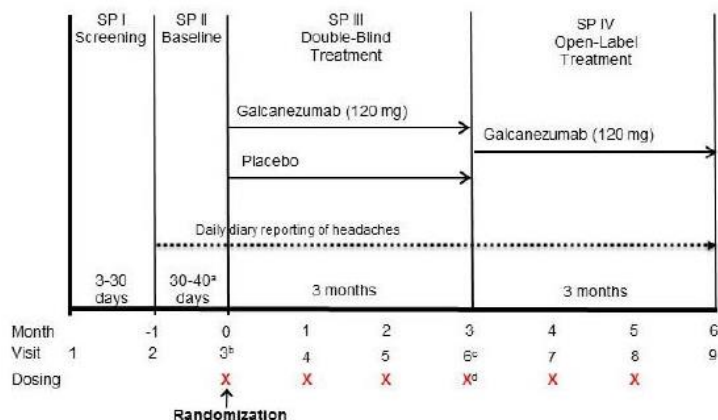
²⁹ Les contre-indications n'ont pas été comptabilisées en tant que raison d'échec

³⁰ Les données d'efficacité sur les migraines/céphalées et les traitements aigus de la migraine ont été reportés quotidiennement via un dispositif électronique de déclaration (ePRO) ou un journal de bord.

- Anomalies à l'ECG compatibles avec des événements cardiovasculaires aigus et/ou risque cardiovasculaire grave dans les 6 mois précédant l'étude (incluant un intervalle Qt corrigé allongé, ou IDM, angor instable, intervention coronarienne percutanée, pontage aortocoronarien, AVC ou thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire), ou chirurgie cardiovasculaire planifiée ou angioplastie coronarienne percutanée planifiée ;
- Atteinte hépatique biologique et cliniquement significative ;
- Maladie psychiatrique significativement active ou instable au regard des antécédents (i.e. troubles bipolaires, schizophrénie, troubles de la personnalité ou autres troubles graves de l'humeur ou troubles anxieux, ou très suicidaire dans le mois précédant l'étude
- Antécédent d'utilisation d'opioïdes analgésiques contenant des barbituriques plus de quatre jours par mois pour le traitement de la douleur au cours de plus de deux des trois derniers mois.

Schéma de l'étude

- L'étude a comporté 4 périodes :
- une période de pré-sélection de 3 à 30 jours avec examen clinique complet et arrêt des traitements prophylactiques de la migraine ;
 - une période d'inclusion de 30 à 40 jours avec enregistrement des données relatives à la migraine¹⁵ afin de vérifier l'éligibilité des patients à la suite de l'étude. Cette période devait notamment confirmer que le patient avait ≥ 4 JMM et au moins un jour sans céphalées ;
 - une randomisation en 2 groupes (:1 :1) suivie d'une période de traitement en double-aveugle de 3 mois
 - une période d'extension en ouvert de 3 mois sous galcanézumab : elle concernait les patients ayant terminé la période de traitement en double aveugle de 3 mois. A l'entrée dans cette période, les patients précédemment randomisés dans le groupe placebo recevaient une dose de charge de 240 mg de galcanézumab.



Etude CONQUER - Schéma

Traitements étudiés

Les patients ont été randomisés en 2 groupes (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir par voie sous-cutanée une fois par mois :

- Groupe galcanézumab : une première dose de 240 mg le 1^{er} mois (2 injections de 120 mg) puis 1 injection par mois de galcanézumab 120 mg. **Ce schéma correspond à l'AMM validée d'EMGALITY (galcanézumab)**
- Groupe placebo : 2 injections de placebo le 1^{er} mois puis 1 injection par mois

Au cours de la période d'extension en ouvert : les patients ont reçu :

- Pour les patients initialement du groupe galcanézumab : 1 injection galcanézumab 120 mg et 1 injection de placebo le 1^{er} mois puis 1 injection de galcanézumab 120 mg les mois suivants
- Pour les patients initialement du groupe placebo : 1 dose de galcanézumab 240 mg (2 injections de 120 mg) le premier mois puis 1 injection de galcanézumab 120 mg les mois suivants

Traitements concomitants autorisés : Les traitements de la crise de migraine étaient autorisés à l'exception des médicaments contenant des barbituriques et des opioïdes (limités à 3 jours/mois), des corticoïdes injectables (1 injection autorisée au cours de l'étude incluant la période de sélection, de traitement en double aveugle et d'extension en ouvert).

L'abus médicamenteux a été déterminé au cours de la phase d'inclusion²².

Critère de jugement principal	Variation moyenne³¹ du nombre de jours de migraine par mois (JMM) au cours de la période de traitement en double aveugle de 3 mois par rapport à l'inclusion dans la population globale (patients atteints de migraine épisodique ou chronique = population ITT)
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Variation moyenne³¹ du nombre de JMM au cours de la période de traitement en double aveugle de 3 mois par rapport à l'inclusion <u>dans la population de patients atteints de migraine épisodique</u> (sous-population épisodique ITT). • Pourcentage moyen de patients présentant une réduction $\geq 50\%$ du nombre de JMM au cours de la période de traitement en double aveugle de 3 mois par rapport à l'inclusion³¹ • Variation moyenne³² du sous-score du domaine restrictif du questionnaire de qualité de vie spécifique de la migraine, MSQ¹⁸, version 2.1 à 3 mois par rapport à l'inclusion ; • Pourcentage moyen de patients présentant une réduction $\geq 75\%$ du nombre de JMM au cours de la période de traitement en double aveugle de 3 mois par rapport à l'inclusion³¹ ; • Pourcentage moyen de patients présentant une réduction $\geq 100\%$ du nombre de JMM au cours de la période de traitement en double aveugle de 3 mois par rapport à l'inclusion³¹
Taille de l'échantillon	<p>La taille d'échantillon a été calculée afin d'observer la supériorité du galcanézumab 120 mg en comparaison au placebo avec un niveau de significativité bilatéral de 0,05, une hypothèse de taux de sortie de l'étude de 10%, une taille d'effet de 0,39 et une puissance statistique d'au moins 96% pour la population en intention de traiter. Ainsi, l'étude prévoyait le recrutement d'environ 420 patients randomisés en double aveugle selon un rapport 1:1 soit 210 patients dans le groupe placebo et 210 patients dans le groupe galcanézumab 120 mg.</p> <p>La taille de la population de patients atteints de migraine épisodique, telle que déterminée pendant la période d'inclusion, a été calculée afin d'observer la supériorité du galcanézumab 120 mg en comparaison au placebo dans cette population de patients avec un niveau de significativité bilatéral de 0,5, une hypothèse de taux de sortie de l'étude de 10%, une taille d'effet de 0,46 et une puissance statistique d'au moins 93%. Ainsi, l'étude prévoyait le recrutement d'environ 250 patients atteints de migraine épisodique, soit environ 60% des patients de l'étude.</p>
Méthodes d'analyse des résultats	<p>Deux analyses ont été pré-spécifiées au protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une analyse intermédiaire lorsque tous les patients randomisés ont complété les 3 mois de la période de traitement en double-aveugle - Une analyse finale lorsque tous les patients randomisés ont complété la période d'extension en ouvert. <p><u>Analyse principale</u> <u>L'analyse principale a été réalisée sur la population ITT.</u></p> <p>L'analyse principale a évalué l'efficacité du galcanézumab 120 mg/mois par rapport au placebo sur la variation moyenne par rapport à l'inclusion du nombre de jours de migraine par mois au cours de la période de traitement en double-aveugle de 3 mois. Elle a été réalisée selon un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) basé sur la méthode du maximum de vraisemblance restreint (REML) avec comme facteurs d'ajustement : le traitement, le groupe de pays, le mois de traitement, l'interaction entre le traitement et le mois de traitement, le nombre mensuel de jours de migraine (valeur initiale), l'interaction entre le nombre mensuel de migraine par mois (valeur initiale) et le mois de traitement.</p> <p>Les résultats de chaque test statistique à chaque mois de traitement ont été utilisés pour évaluer le début d'effet du galcanézumab versus placebo²⁵.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires</u> EN cas de significativité sur le critère de jugement principal, l'analyse a été poursuivie sur 5 critères de jugement secondaires hiérarchisés selon une méthode de « gate-keeping » avec des tests réalisés au alpha bilatéral de 0,05. Les critères de jugements secondaires selon l'ordre hiérarchique ont été :</p>

³¹ -L'évaluation a porté sur la moyenne des données entre le mois 1 et le mois 3.

³² L'évaluation a porté sur la moyenne des données du mois 3 pour ce critère.

- Variation moyenne du nombre de JMM dans la population de patients atteints de migraine épisodique (sous-population épisodique ITT).
- Pourcentage moyen de patients présentant une réduction $\geq 50\%$ du nombre de JMM :
 - dans la population ITT, puis dans la sous-population épisodique ITT
- Variation moyenne du sous-score du domaine restrictif du questionnaire de qualité de vie spécifique de la migraine, MSQ
 - dans la population ITT, puis dans la sous-population épisodique ITT
- Pourcentage moyen de patients présentant une réduction $\geq 75\%$ du nombre de JMM dans la population ITT
- Pourcentage moyen de patients présentant une réduction $\geq 100\%$ du nombre de JMM dans la population ITT
- Pourcentage moyen de patients présentant une réduction $\geq 75\%$ du nombre de JMM dans la sous-population épisodique ITT
- Pourcentage moyen de patients présentant une réduction $\geq 100\%$ du nombre de JMM dans la sous-population épisodique ITT

Les modèles statistiques d'analyse ont été les suivants selon les critères :

- Pourcentage moyen de patients présentant une réduction > 50%, 75% ou 100% du nombre de JMM : modèle mixte à mesures répétées pour variables binaires avec comme facteurs d'ajustement : le traitement, le mois de traitement, l'interaction entre le traitement et le mois de traitement, le nombre de jours de migraine par mois (valeur initiale)
- Variation moyenne du score du domaine restrictif du questionnaire de qualité de vie spécifique de la migraine, MSQ : Modèle mixte à mesures répétées (MMRM) basé sur la méthode du maximum de vraisemblance restreint (REML) avec comme facteurs d'ajustement : le traitement, le groupe de pays, le nombre initial de jours de migraine (<8, ≥ 8), le mois de traitement, l'interaction entre le traitement et le mois de traitement, la valeur initiale du score de MSQ et l'interaction entre le score de MSQ (valeur initiale) et le mois de traitement

Analyses de sensibilité et analyses en sous-groupes : des analyses de sensibilité et des analyses en sous-groupes ont également été prévues au protocole (dont les sous-groupes stratifiés et le sous-groupe non stratifié selon le nombre d'échec de traitement prophylactique au cours des 10 dernières années). Des tests d'interactions entre les sous-groupes selon le traitement ont été réalisés au seuil de significativité bilatéral de 0,10.

A noter qu'un plan d'analyse statistique supplémentaire dans le cadre de l'évaluation « Health Technology Assessment » a été créé le 18 juillet 2019 pour inclure une analyse sur une sous-population additionnelle. **Cette analyse a porté sur la sous-population de patients ayant ≥ 3 échecs à des traitements prophylactiques et a été faite dans les populations ITT, sous-population épisodique ITT, migraine épisodique haute fréquence et migraine chronique. Aucune méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplication des analyses sur cette sous-population n'ayant été réalisée, ces analyses sont considérées comme exploratoires et ne seront par conséquent pas présentées.**

Populations d'analyse

- Population ITT : correspondant à l'ensemble des patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement
- Sous-population épisodique ITT : correspondant à l'ensemble des patients avec une migraine épisodique qui ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement
- Sous-population chronique ITT : correspondant à l'ensemble des patients avec une migraine chronique qui ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement
- Population de tolérance : correspondant à la population ITT
- Population traitée par galcanézumab : correspondant à tous les patients ayant été exposés au galcanézumab
- Population de traitement en ouvert : correspondant à l'ensemble des patients ayant été inclus dans la période de traitement en ouvert.

Résultats :

Effectifs

Au total, 462 patients ont été randomisés recevant au moins une dose de traitement (correspondant à la population ITT) dont 232 dans le groupe galcanézumab 120 mg et 230 dans le groupe placebo. Le pourcentage de patients ayant complété la période de traitement en double-aveugle de 3 mois a été de 97 % (n=225/232) dans le groupe galcanézumab 120 mg et 98 % (n=226/230) dans le groupe placebo. La principale cause d'arrêt du traitement a été la déviation au protocole (1,7% dans le groupe galcanézumab 120 mg versus 0,4 % dans le groupe placebo).

Sous-population épisodique ITT : Parmi les 462 patients randomisés de la population ITT, 269 avaient une migraine épisodique (correspondant à la sous-population épisodique ITT) dont 137 dans le groupe galcanézumab 120 mg et 132 dans le groupe placebo. Le pourcentage de patients de la sous-population épisodique ayant complété la période de traitement en double-aveugle a été de 99,3 % (n=136/137) dans le groupe galcanézumab 120 mg et 98,5% (n=130/132) dans le groupe placebo avec comme principale cause d'arrêt la déviation au protocole pour les 3 patients.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient homogènes à l'inclusion. L'âge moyen des patients inclus a été de 46 ans dans les 2 groupes de traitement et la majorité des patients (86 %) était des femmes. Les patients étaient majoritairement issus d'Europe (63 % environ). A noter cependant que 16 % des patients de l'étude étaient d'origine asiatique pouvant induire un biais dans la transposabilité des résultats de l'étude à la population française. L'ancienneté moyenne de la migraine était de 23 ans dans les 2 groupes.

Les patients étaient en échec à 3,5 traitements préventifs de la migraine en moyenne et la majorité étaient en échec à 2 traitements (56 à 60 % selon le groupe)

Le nombre moyen de jours de céphalées à l'inclusion a été de 15 jours dont 13 JMM en moyenne. Les patients avaient en moyenne 6 crises de migraine par mois.

Le pourcentage de patients avec une migraine épisodique à l'inclusion a été de 59% (dont 15% avec migraine épisodique basse fréquence et 43% avec migraine épisodique haute fréquence) et 42 % avec une migraine chronique.

Le nombre moyen de jours mensuels sous traitement de la crise a été de 12 jours dans le groupe placebo. et environ la moitié des patients (45%) étaient en abus médicamenteux à l'inclusion.

La majorité des patients étaient en échec à 2 traitements prophylactiques : 56 à 60% dans la population ITT et 59 à 65% dans la population sous-épisodique ITT.

Le sous-score moyen du domaine restrictif du questionnaire MSQ était de 45 et le score MIDAS de 51.

Les caractéristiques des patients et de la maladie sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (CONQUER - population ITT)

	Population ITT		Population sous-épisodique ITT	
	Placebo n =230	Galcanézumab 120 mg n = 232	Placebo (n=132)	Galcanézumab 120 mg (n=137)
Âge (ans), moyenne (ET)	45,7 (12,3)	45,9 (11,3)	46,3 (11,8)	45,9 (11,5)
Echec à un traitement prophylactique dans les 10 dernières années, n (%)				
- 2 traitements	139 (60,4)	130 (56,0)	86 (65,2)	81 (59,1)
- 3 traitements	68 (29,6)	71 (30,6)	36 (27,3)	42 (30,7)
- 4 traitements	19 (8,2)	27 (11,6)	8 (6,1)	14 (10,2)
Nombre total d'échecs à un traitement prophylactique au cours des 10^e dernières années, moyenne (ET)	3,5 (1,7)	3,5 (1,7)	2,9 (1,1)	3,2 (1,6)
Temps depuis le diagnostic de la migraine (années), moyenne (ET)	23,8 (13,9)	22,7 (13,2)	22,9 (13,1)	21,7 (12,7)

Nombre de jours de céphalées par mois, moyenne (ET)	14,8 (5,9)	15,3 (6,4)	10,6 (2,6)	11,0 (3,0)
Nombre de jours de migraine par mois (JMM), moyenne (ET)	13,0 (5,7)	13,4 (6,1)	9,2 (2,7)	9,5 (3,0)
Nombre de patients présentant des migraines avec aura, n (%)	96 (41,7)	108 (46,6)	56 (42,4)	-64 (46,7)
Nombre de crises de migraine par mois, moyenne (ET)	6,0 (1,8)	5,8 (2,1)	5,7 (1,6)	5,7 (1,9)
JMM associé à la prise d'un traitement de la crise, moyenne (ET)	12,4 (6,0)	12,3 (6,0)	9,4 (3,8)	9,7 (3,5)
Fréquence de la migraine à l'inclusion, catégorie, n (%)				
Episodique basse fréquence	36 (15,7)	35 (15,1)	36 (27,3)	35 (25,6)
Episodique haute fréquence	96 (41,7)	102 (44,0)	96 (72,7)	102 (74,5)
Chronique	98 (42,6)	95 (41,0)	-	-
Abus médicamenteux à l'inclusion, n (%)	99 (43,0)	108 (46,6)	32 (24,2%)	46 (33,6)
PGI-S, moyenne (ET)	4,7 (1,1)	4,6 (1,3)	4,5 (0,9)	4,4 (1,2)
Score de la fonction restrictive du MSQ, moyenne (ET)	44,0 (18,5)	45,8 (16,0)	46,5 (17,1)	48,6 (14,7)
Score MIDAS, moyenne (ET)	51,0 (45,5)	50,9 (46,0)	37,1 (26,2)	41,3 (34,3)
PHQ-9, Dépression majeure, n (%)	36 (15,7)	30 (12,9)	15 (11,4)	8 (5,8)
GAD-7, anxiété, n (%)	36 (15,7)	32 (13,8)	16 (12,1)	15 (10,9)

► Critères de jugement principal (analyse sur population ITT : migraine chronique et migraine épisodique)

La supériorité du galcanézumab 120 mg par rapport au placebo a été démontrée sur la variation du nombre de jours de migraine par mois (JMM) entre l'inclusion et les 3 mois de traitement de la période en double aveugle : variation moyenne de - 4,1 jours versus - 1,0 jours (**différence moyenne de - 3,1 (0,41) ; IC_{95%} [-3,9 ; -2,3], p < 0,001**)

La significativité entre les groupes a été observée dès le premier mois de traitement.

La significativité ayant été observée sur le critère de jugement principal, l'analyse s'est poursuivie sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés concernés.

Résultats des analyses en sous-groupes : les analyses en sous-groupes ont suggéré des résultats de même ordre que ceux de l'analyse principale hormis dans 2 sous-groupes non stratifiés considérés comme exploratoires : sexe et origine ethnique.

Les résultats dans le sous-groupe stratifié selon la fréquence de la migraine à l'inclusion ont été les suivants :

- migraine épisodique basse fréquence (4 à < 8 JMM) ; n=71 patients : variation moyenne par rapport à l'inclusion de 1,07 (0,8) jours dans le groupe placebo et -2,2 (0,9) jours dans le groupe galcanézumab 120 mg soit une différence moyenne de -3,3 [-5,2 ; -1,4], p = 0,012
- migraine épisodique haute fréquence (8 à < 15 JMM avec < 15 jours de céphalées) ; n=198 patients : variation moyenne par rapport à l'inclusion de -0,8 (0,4) jours dans le groupe placebo et -3,1 (0,4) jours dans le groupe galcanézumab 120 mg soit une différence moyenne de -2,3 [-3,2 ; -1,4] ; p < 0,0001
- migraine chronique (≥ 8 JMM avec ≥ 15 jours de céphalées) ; n=189 patients : variation moyenne par rapport à l'inclusion de -2,2 (0,6) jours dans le groupe placebo et -5,9 (0,7) jours dans le groupe galcanézumab 120 mg soit une différence moyenne de -3,7 [-5,2 ; -2,2] ; p < 0,0001

Le test d'interaction dans ce sous-groupe a été non significatif (p_{interaction} = 0,403) ne suggérant pas d'effet-traitement selon le sous-type de migraine.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

La supériorité du galcanézumab 120 mg par rapport au placebo a été démontrée pour l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Les résultats sont présentés dans le tableau 7 ci-dessous :

Tableau 7. Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (CONQUER)

Critères de jugement	Population	Période d'évaluation	Traitement	N	Variation moyenne intragroupe (ET)/ taux de répondeurs	Comparaison avec placebo		
						Variation moyenne (ET) Différence/ OR ^a	IC95%	P
Nombre de JMM	Episodique	Mois 1 à 3	Placebo	132	-2,9 (0,3)	-2,6	[-3,4 ; - 1,7]	<1.10 ⁻⁴
			Galcanézumab 120	137	-0,3 (0,3)			
≥ 50% de réponse	ITT	Mois 1 à 3	Placebo	228	13,3 (1,8)	3,9	[2,7 ; 5,7]	<1.10 ⁻⁴
			Galcanézumab 120	230	37,7 (2,5)			
≥ 50% de réponse	Episodique	Mois 1 à 3	Placebo	132	17,1 (2,5)	3,5	[2,3 ; 5,4]	<1.10 ⁻⁴
			Galcanézumab 120	137	41,8 (3,2)			
Sous score de la fonction restrictive MSQ	ITT	Mois 3	Placebo	228	+10,7 (1,3)	+12,5 (1,7)	[9,2 ; 15,9]	<1.10 ⁻⁴
			Galcanézumab 120	230	+23,2 (1,4)			
Sous score de la fonction restrictive MSQ	Episodique	Mois 3	Placebo	132	+11,8 (1,8)	+11,5 (2,2)	[7,1 ; 15,9]	<1.10 ⁻⁴
			Galcanézumab 120	137	+23,4 (1,8)			
≥ 75% de réponse	Episodique	Mois 1 à 3	Placebo	132	3,7 (1,5)	5,9	[2,4 ; 14,5]	<1.10 ⁻⁴
			Galcanézumab 120	137	18,4 (2,5)			
≥ 100% de réponse	Episodique	Mois 1 à 3	Placebo	132	0	>999.9 ^b	[548 ; > 999]	<1.10 ⁻⁴
			Galcanézumab 120	137	7,7 (1,9)			
≥ 75% de réponse	ITT	Mois 1 à 3	Placebo	228	3,3 (1,1)	5,0	[2,3 ; 10,7]	<1.10 ⁻⁴
			Galcanézumab 120	230	14,5 (2,0)			
≥ 100% de réponse	ITT	Mois 1 à 3	Placebo	228	0	>999.9 ^b	[> 999 ; > 999]	<1.10 ⁻⁴
			Galcanézumab 120	230	4,9 (1,4)			

^al'OR a été calculé pour les mesures des réponses. Pour les autres mesures la différence moyenne a été fournie.

^bpour cause d'absence de patients répondeurs dans le groupe placebo au mois 1 et d'un faible taux de patients répondeurs aux mois 2 et 3 dans le groupe placebo, l'IC de l'OR correspondant est large est reporté comme > 999,999

► Résultats sur la période d'extension en ouvert sous galcanézumab (3 mois)

Au total, parmi les 462 patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement, 449 patients (97%) sont entrés dans la période d'extension en ouvert de 3 mois (224 issus du groupe galcanézumab initial et 225 issu du groupe placebo initial). Un total de 432 patients (217 issus du groupe galcanézumab initial et 215 issus du groupe placebo initial) ont complété les 3 mois de traitement. Les principales causes d'arrêt de traitement ont été la tolérance et le manque d'efficacité reportés chacun chez 5 patients (1,1%).

Les résultats de la période d'extension en ouvert ont rapporté un maintien de l'efficacité du galcanézumab à 6 mois ; la variation moyenne du nombre de jours de migraine par mois à 6 mois par rapport à l'inclusion ayant été respectivement de -5,6 chez les patients initialement dans le groupe galcanézumab 120 mg et - 5,2 chez les patients initialement dans le groupe placebo (cf. figure 4).

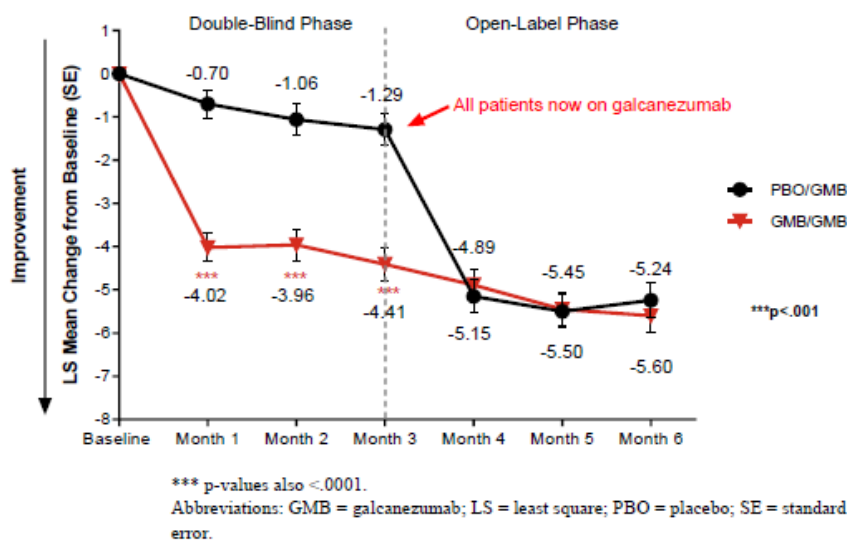


Figure 4 : Variation par rapport à l'inclusion sur le nombre de JMM à 6 mois dans la population ITT

Les résultats observés dans la population sous-épisode ITT ont été de même ordre que ceux observés dans la population ITT avec une variation moyenne du nombre de jours de migraine par mois à 6 mois par rapport à l'inclusion ayant été respectivement de -4,5 chez les patients initialement dans le groupe galcanezumab 120 mg et -3,8 chez les patients initialement dans le groupe placebo.

► **Transposabilité des patients de l'étude CONQUER aux patients français : analyse post-hoc d'appariement à la base de données InovPain**

Afin d'évaluer la transposabilité des résultats de l'étude CONQUER à la population française, le laboratoire a transmis les résultats d'une analyse d'appariement (non publiée) entre les données individuelles des patients de l'étude CONQUER (correspondant à des patients ayant ≥ 4 JMM et en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques antérieurs) et les données issues d'une cohorte de patients français inclus dans une base de donnée pilote de la migraine InovPain répertoriant des patients atteints de migraine venant consulter dans les centres d'évaluation et traitement de la douleur (CETD) à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) et au CHU de Nice.

L'analyse a été réalisée en deux étapes :

- une pondération par méthode du score de propension inverse des données individuelles des patients de l'étude CONQUER avec appariement aux données agrégées de la base InovPain pour le sous-groupe de patients français atteints de migraine et en échec ≥ 2 traitements ; Au total 130 patients de la cohorte InovPain (sur les 606 inclus au mois d'avril 2019) ont été sélectionnés pour l'appariement au regard des critères d'inclusion. Les caractéristiques appariées ont été les suivantes : sexe, âge, type de migraine et durée, nombre de JMM et nombre de jours de céphalées par mois à l'inclusion. Deux méthodes de pondération ont été utilisées : une première méthode basée sur la pondération sur la population globale (analyse principale) et une seconde méthode basée sur la pondération pour chaque groupe de traitement séparément (analyse de sensibilité) ;
- le critère de jugement principal de l'étude CONQUER a été à nouveau analysé en utilisant les données pondérées des patients de l'étude et une méthodologie définie a priori

L'analyse CONQUER après pondération a suggéré des résultats similaires à ceux observés lors de l'étude CONQUER initiale sur le critère de jugement principal de variation du nombre de JMM au cours des 3 mois de traitement en double-aveugle entre le placebo et le galcanezumab 120 mg (différence de -3,0 jours entre les deux groupes).

Il convient de souligner les limites suivantes à cette analyse appariée :

- aucune recherche exhaustive des études cliniques de nature pronostique permettant l'identification a priori des facteurs pronostiques et prédictifs de la maladie n'a été réalisée ; la

prise en compte de la totalité des facteurs de confusion est indispensable pour l'obtention d'un résultat non biaisé et une discussion argumentée aurait également dû s'attacher à démontrer qu'il est peu probable qu'existent d'autres facteurs de confusion (facteurs pronostiques) mal/non connus à ce jour ;

- les variables d'ajustement ont été le sexe, l'âge, le type de migraine et la durée, le nombre de JMM et le nombre de jours de céphalées par mois à l'inclusion. Aucun ajustement n'a été réalisé sur la présence ou non d'abus médicamenteux de la crise. Des analyses de sensibilité ont été réalisées en incluant les variables de comorbidité et de nombre d'échecs à des traitements préventifs antérieurs, néanmoins la mesure de ces variables était différente entre l'étude CONQUER et la base de données InovPain ;
- les critères d'inclusion dans l'étude CONQUER et InovPain ont différé sur les patients avec un abus d'opioïdes ; en effet, les patients ayant utilisés des opioïdes ou des barbituriques plus de quatre jours par mois pour le traitement de la douleur au cours de plus de deux des trois derniers mois ont été exclus de l'étude CONQUER tandis qu'ils ont été inclus dans la base de données InovPain avec 15% (n=19/130) de patients en abus médicamenteux de « pain killers » dont majoritairement des opioïdes de niveau II ;
- la transposabilité des résultats de cette analyse par rapport à la population française est limitée ; la cohorte InovPain débutée en 2017 ayant inclus des patients issus uniquement de 2 centres français de la même région (CETD de l'APH de Marseille et CETD du CHU de Nice) et l'analyse ayant porté sur 20% (n=130/606) des patients de cette cohorte correspondant aux critères d'inclusion.

Prenant en compte ces limites, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur cette analyse.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée au cours des 4 études évaluant le galcanézumab dans le traitement de la migraine épisodique (EVOLVE-1 et EVOLVE-2), de la migraine chronique (REGAIN) et de la migraine chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques (CONQUER) par les échelles MSQ, PGI-S et MIDAS. L'échelle EQ-5-DL a également été évaluée au cours de l'étude CONQUER.

Les résultats sur les sous-scores de fonction restrictive de MSQ v1 et PGI-S, évalués en tant que critères de jugement secondaires ajustés ou hiérarchisés au cours des 4 études (hormis pour l'étude CONQUER où le score PGI-S était un critère de jugement non hiérarchisé) ont été présentés dans les résultats d'efficacité au préalable.

Les échelles de qualité de vie suivantes ont été évaluées de manière non hiérarchisée, sans méthode de gestion de l'inflation du risque alpha, les rendant ainsi exploratoires :

- sous-scores du domaine préventif et du domaine émotionnel ainsi que le score global MSQv2.1
- score MIDAS
- étude EQ-5-DL

De ce fait, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ces critères et les résultats ne seront par conséquent pas décrits.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Données groupées de 3 à 6 mois issues des études EVOLVE-1, EVOLVE-2 et REGAIN

Les données groupées des 3 études EVOLVE 1 et 2 (dans la migraine épisodique) et REGAIN (dans la migraine chronique) issues de l'EPAR sont rapportées.

Un total de 1435 patients atteints de migraine a été exposés au galcanézumab représentant 536,3 patients-années exposés distribués de manière égale entre galcanézumab 120 mg et galcanézumab

240 mg. L'âge moyen des patients inclus était de 41 ans avec seulement 6% des patients âgés entre 60 et 65 ans. Aucun patient de plus de 65 ans n'a été inclus dans les études.

Le pourcentage d'événements indésirables (EI) dans les études groupées a été de 63% dans le groupe galcanézumab 120 mg, 65% dans le groupe galcanézumab 240 mg et 57% dans le groupe placebo.

Les principaux EI rapportés avec une plus grande fréquence dans les groupes galcanézumab par rapport aux groupes placebo ont été :

- les réactions au site d'injection : 23% dans le groupe galcanézumab 240 mg, 18 % dans le groupe galcanézumab 120 mg et 13% dans le groupe placebo
- l'hypersensibilité : jusque 4,8% dans les groupes galcanézumab versus 3,3% dans les groupes placebo
- la constipation : 1,5%, 0,99% et 0,55% respectivement
- les vertiges : 1,2%, 0,7% et 0,2% respectivement
- une augmentation du poids : 6,4% versus 5,2 %
- des ulcères gastriques : 0,2% versus 0%
- une pneumonie : 0,6% versus 0,14%

Le pourcentage d'EI graves a été de 1,7% dans le groupe galcanézumab 120 mg, 1,5% dans le groupe galcanézumab 240mg et 0,96% dans le groupe placebo. Aucun décès n'a été rapporté au cours des études.

Le pourcentage d'arrêt de traitement pour cause d'EI a été de 1,8% dans le groupe galcanézumab 120 mg, 3% dans le groupe galcanézumab 240 mg et 1,6% dans le groupe placebo. Les principaux EI dans les groupes galcanézumab chez au moins 2 patients ont été : la migraine, une réaction au site d'injection, une augmentation des enzymes hépatiques, une rhinopharyngite et une augmentation du poids.

Concernant les EI cardiovasculaires, le pourcentage d'EI cardiovasculaires graves au cours des périodes de traitement en double aveugle des études EVOLVE-1, 2 et REGAIN a été de 0,2 % (n=3 patients) dans le groupe placebo, 0 % dans le groupe galcanézumab 120 mg et 0,4 % (n= 3 patients) dans le groupe galcanézumab 240 mg (3 patients). Les EI graves rapportés dans le groupe galcanézumab 240 mg ont été : infarctus aigu du myocarde, embolie pulmonaire et accident ischémique transitoire.

A noter que l'analyse complémentaire avec prise en compte des périodes de traitement en double aveugle des études EVOLVE-1, EVOLVE-2 et REGAIN ainsi que des phases II, de la période d'extension en ouvert de l'étude REGAIN et de l'étude de tolérance à long terme CGAJ (décrite ci-après) a rapporté 3 cas supplémentaires d'EI graves survenus chez des patients ayant reçu le traitement par galcanézumab au cours des périodes en ouvert des études. Il s'agissait d'un cas d'infarctus aigu du myocarde et d'angor instable, d'un cas d'insuffisance cardiaque congestive et d'un cas de rupture d'anévrisme intracrânien.

7.3.1.2 Données de l'étude CONQUER chez les patients en échec de 2 à 4 traitements

► A l'issue de la phase de traitement en double-aveugle de 3 mois versus placebo :

Au total, 462 patients ont été randomisés et ont reçu le traitement dont 232 dans le groupe galcanézumab 120 mg et 230 dans le groupe placebo. La durée médiane d'exposition au traitement sur cette période a été de 87 jours et la majorité des patients (97% dans le groupe galcanézumab et 98% dans le groupe placebo) ont reçu 3 doses de traitement.

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI a été similaire dans les deux groupes (52%).

Les principaux EI rapportés ont été :

- une rhinopharyngite : 7% dans le groupe galcanézumab versus 9 % dans le groupe placebo
- la grippe : 5% versus 3%
- un érythème au site d'injection : 4% versus 3%
- la constipation : 2,2 % dans les 2 groupes
- une douleur au site d'injection : 2 % versus 6%
- une infection des voies respiratoires supérieures : 2,2% dans les 2 groupes
- des nausées : 1,7% versus 2,1 %

Au total, 4 patients ont reporté un EI grave (2 dans le groupe placebo et 2 dans le groupe galcanézumab 120 mg). Aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

Deux patients ont arrêté le traitement pour cause d'EI dans le groupe galcanézumab : un patient pour cause d'EI dû à un rash généralisé et un patient ayant un EI de type constipation de sévérité modérée (considéré comme lié au traitement).

► **A l'issue de la phase de suivi sous galcanézumab en ouvert de 3 mois supplémentaire :**

Un total de 457 patients a reçu au moins une dose de galcanézumab sur la période de 6 mois. La durée médiane d'exposition a été de 131 jours dans la population traitée par galcanézumab. La majorité des patients avaient reçu 3 ou 6 doses de traitement (47 % et 48 % respectivement).

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI pendant la phase de suivi en ouvert a été similaire à celui au cours de la phase en double-aveugle (43%). Les EI rapportés ont été également similaires à ceux de la phase en double-aveugle.

Au total, 11 patients (2,4%) ont reporté un EI grave. Aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

Quatre patients ont arrêté le traitement pour cause d'EI au cours de la phase en ouvert. Les EI ayant conduit à l'arrêt de traitement ont été : érythème au site d'injection, rash, rash généralisé, induration (tous considérés comme liés au traitement) et trouble de l'hyperactivité/déficit de l'attention et EI suite à un bypass gastrique (considérés tous deux comme non lié au traitement).

7.3.1.3 Données de l'étude de tolérance à 1 an à dose fixe (CGAJ¹⁴)

Méthodologie : Il s'agit d'une étude de phase III randomisée en ouvert dont l'objectif a été d'évaluer la tolérance du galcanézumab (120 ou 240 mg) chez les patients atteints de migraine (épisode ou chronique) jusqu'à 1 an de traitement.

L'étude a débuté le 8 décembre 2015 avec une date d'analyse le 12 mai 2017 et elle a été réalisée dans 28 centres répartis dans 5 pays (Etats-Unis, le Canada, la Hongrie, la Belgique et France)

L'étude a comporté 3 périodes :

- une période de sélection de 3 à 45 jours avec arrêt des traitements prophylactiques de la migraine et réalisation d'un examen clinique complet.
- une randomisation (ratio 1 :1) en 2 groupes de traitement puis une période de traitement en ouvert de 12 mois où les patients ont reçu par voie sous-cutanée : galcanézumab 120 mg/mois (avec une dose de charge le premier mois à 240 mg) correspondant au schéma de l'AMM de EMGALITY ou galcanézumab 240 mg/mois.
- une période de 4 mois de suivi post-traitement ; après un mois de suivi, les patients pouvaient recevoir un traitement prophylactique au choix de l'investigateur.

Les patients inclus étaient âgés de 18 à 65 ans, avec un diagnostic de migraine selon la définition IHS-ICHD v.3 bêta, un antécédent de migraine depuis au moins un an et un début de migraine avant l'âge de 50 ans. Les patients devaient avoir au moins 4 JMM et au moins une journée sans céphalée au cours des 3 mois ayant précédé l'étude.

Les critères d'exclusion étaient similaires à ceux de l'étude EVOLVE-1.

Les traitements de la crise de migraine ont été autorisés à l'exception des médicaments mentionnés dans l'étude EVOLVE-1.

Au total, 270 patients ont été randomisés dans l'étude et ont reçu une dose de traitement dont 135 patients dans chaque groupe galcanézumab (120 ou 240 mg).

Le pourcentage de patients ayant complété la période de traitement de 12 mois a été plus faible dans le groupe galcanézumab 120 mg : 72% dans le groupe galcanézumab 120 mg versus 84% dans le groupe galcanézumab 240 mg. Les principales causes d'arrêt de traitement ont été le manque d'efficacité (9,6% dans le groupe galcanézumab 120 mg versus 3,7% dans le groupe galcanézumab 240 mg), le retrait du patient (7,4% versus 5,2 % respectivement), la tolérance (5,2 % versus 4,4%) et la perte de vue (5,2% versus 3,0%). Les résultats de tolérance sont présentés ci-dessous.

Résultats de tolérance : Le pourcentage de patients ayant présenté un EI a été de 82% dans le groupe galcanézumab 120 mg et 86% dans le groupe galcanézumab 240 mg. Les principaux EI rapportés ont été :

- les douleurs au site d'injection (17% dans le groupe galcanézumab 120 mg et 20% dans le groupe galcanézumab 240 mg)
- la rhinopharyngite (18% et 13% respectivement)
- une infection des voies respiratoires supérieures (7% et 15%)
- des douleurs dorsales (9% et 11%)
- une sinusite (11% et 9%)
- des nausées (8% environ dans les deux groupes)
- un erythème au site d'injection (7% environ dans les deux groupes)

Les EI rapportés au cours de la phase de suivi post-traitement ont été de même ordre.

Le pourcentage d'EI considérés comme liés au traitement a été de 42% dans le groupe galcanézumab 120 mg et 47% dans le groupe galcanézumab 240 mg avec les réactions au site d'injection principalement.

Le pourcentage d'EI graves a été de 2,3% (n=3 patients) dans le groupe galcanézumab 120 mg, et 4,9% (n=7 patients) dans le groupe galcanézumab 240mg. Aucun EI grave n'est apparu chez plus de 1 patient.

Le pourcentage d'arrêts de traitement pour cause d'EI a été de 4,6% (n=6) dans le groupe galcanézumab 120 mg et 4,9% (n=7) dans le groupe galcanézumab 240 mg avec comme principal EI rapporté : la réaction au site d'injection (n=5 patients sur les 13 concernés).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Risques importants identifiés	- Aucun-
Risques importants potentiels	- Hypersensibilité grave - Atteintes cardiovasculaires graves chez les patients à risque élevé d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires - Hypertension au cours de la grossesse et prééclampsie
Informations manquantes	- Utilisation pendant la grossesse - Tolérance à long terme, y compris les tumeurs malignes-

Des activités de pharmacovigilance additionnelles sont associées avec notamment :

- des études de cohorte rétrospectives Européenne et Américaine évaluant l'utilisation et la sécurité à long terme du galcanézumab en utilisation de routine.
- une étude de cohorte sur l'exposition du galcanézumab pendant la grossesse.

7.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Plus de 2 500 patients ont été exposés au galcanézumab dans les études cliniques sur la prophylaxie de la migraine. Plus de 1 400 patients ont été exposés au galcanézumab dans la phase en double-aveugle des études de phase III contrôlées versus placebo. 279 patients ont été exposés pendant 12 mois.

Les effets indésirables reportés pour les doses de 120 et 240 mg au cours des études cliniques sur la migraine ont été : douleur au site d'injection (10,1 %/11,6 %), réactions au site d'injection (9,9 %/14,5 %), vertiges (0,7 %/1,2 %), constipation (1,0 %/1,5 %), prurit (0,7 %/1,2 %) et urticaire (0,3 %/0,1 %). La plupart des effets étaient d'intensité légère ou modérée. Moins de 2,5 % des patients inclus dans ces études ont arrêté en raison d'effets indésirables.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Douleur ou réactions au site d'injection

La majorité des événements liés au site d'injection ont été d'intensité légère à modérée et moins de 0,5 % des patients exposés au galcanézumab au cours des études de phase III ont interrompu le

traitement en raison d'une réaction au site d'injection. La majorité de ces réactions au site d'injection a été rapportée le premier jour de traitement et a disparu dans un délai moyen de 5 jours. Chez 86 % des patients ayant signalé une douleur au site d'injection, l'événement est survenu dans l'heure suivant l'injection et a disparu dans un délai moyen d'1 jour. 1 % des patients exposés au galcanézumab au cours des études de phase III ont présenté une douleur intense au site d'injection.

Urticaire

Bien que les cas d'urticaire soient peu fréquents, des cas graves ont été rapportés dans des études cliniques avec le galcanézumab.

Immunogénicité

Dans les études cliniques, l'incidence du développement d'anticorps anti-galcanézumab pendant la phase de traitement en double aveugle était de 4,8 % parmi les patients recevant une injection de galcanézumab par mois (tous sauf un avaient une activité neutralisante in vitro). Après 12 mois de traitement, jusqu'à 12,5 % des patients traités par le galcanézumab ont développé des anticorps anti-galcanézumab à des titres faibles et ont présenté une activité neutralisante in vitro dans la majorité des cas. Toutefois, la présence d'anticorps anti-galcanézumab n'a pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité d'emploi du galcanézumab. »

A noter que des mises en gardes ont été précisées dans la rubrique concernée du RCP s'agissant des troubles cardiovasculaires et des réactions d'hypersensibilité :

- Risque cardiovasculaire : « Les patients ayant certaines maladies cardiovasculaires sévères ont été exclus des études cliniques (voir rubrique 5.1). Aucune donnée de sécurité n'est disponible chez ces patients. »
- Hypersensibilité grave : « Des réactions graves d'hypersensibilité, comprenant des cas d'anaphylaxie, d'angioedème et d'urticaire, ont été rapportées. En cas de réaction d'hypersensibilité grave, l'administration du galcanézumab doit être immédiatement arrêtée et un traitement approprié doit être instauré. »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'EMGALITY (galcanézumab) repose principalement sur 4 études de supériorité randomisées en double-aveugle ayant évalué l'efficacité du galcanézumab 120 mg/mois (avec une première dose de charge à 240 mg) **correspondant au schéma posologique de l'AMM** et 240 mg/mois versus placebo dans la migraine de l'adulte dont :

- 2 études de phase III de méthodologie similaire dans la migraine épisodique (EVOLVE-1 et EVOLVE-2)
- 1 étude de phase III dans la migraine chronique (REGAIN)
- 1 étude de phase III spécifiquement chez des patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques (étude CONQUER – non publiée à ce jour).

EMGALITY (galcanézumab) dispose d'une AMM dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois, indication dans laquelle la Commission doit se prononcer. Toutefois, le laboratoire demande l'inscription uniquement dans l'indication de « prophylaxie de la migraine chez les patients adultes avec au moins 8 jours de migraine par mois et en échec d'au moins deux traitements prophylactiques et ne présentant pas d'atteinte cardiovasculaire parmi les suivantes : IDM, AVC, angor instable, intervention coronarienne percutanée, pontage coronarien ».

► Efficacité dans la migraine épisodique de l'adulte (4 à 14 jours de migraine et au moins 2 crises de migraine par mois en moyenne depuis 3 mois)

Les études EVOLVE-1 et EVOLVE-2, de méthodologie similaire, sont deux études de phase III randomisées en double-aveugle qui ont évalué l'efficacité du galcanézumab en injection sous-cutanée mensuelle à dose fixe (120 mg ou 240 mg) par rapport au placebo à 6 mois dans la migraine épisodique.

L'étude EVOLVE-1 a randomisé 858 patients et l'étude EVOLVE-2, 915 patients, ayant chacun reçu au moins une dose de traitement (population ITT).

Les patients inclus devaient avoir 4 à 14 jours de migraine et au moins 2 crises de migraine par mois en moyenne depuis 3 mois.

Ont été exclus les patients en échec d'au moins 3 traitements prophylactiques de la migraine pour cause d'inefficacité et les patients présentant des troubles cardiovasculaires³³

L'âge moyen des patients inclus a été de 41 ans dans les groupes de traitement et la majorité des patients (83 à 86 % selon les groupes) était des femmes. A noter que 11 % des patients de l'étude EVOLVE-2 étaient d'origine asiatique pouvant induire un biais dans la transposabilité des résultats de l'étude à la population française.

Dans les deux études, le nombre moyen de jours de céphalées à l'inclusion a été de 11 jours dont 9 jours de migraine par mois (JMM) en moyenne. La majorité des patients (67%) avaient un nombre de JMM ≥ 8 à l'inclusion.

Parmi les traitements prophylactiques antérieurs : 35 à 41 % n'avaient jamais reçu de traitement et 59 à 65 % avaient déjà reçu au moins un traitement antérieur. Le pourcentage de patients en échec d'au moins 2 traitements était respectivement de 5% dans l'étude EVOLVE-1 et 14 à 15% dans l'étude EVOLVE-2.

Le sous-score moyen du domaine restrictif du questionnaire de qualité de vie de la migraine MSQ¹⁸ était de 51 à 53 (selon les groupes) à l'inclusion sur une échelle de 0 à 100³⁴ et le score moyen de sévérité globale selon le patient PGI-S¹⁹ était de 4,2 à 4,5 pour l'étude EVOLVE-1 et 4,1 à 4,3 pour l'étude EVOLVE-2 sur une échelle de 1 à 7³⁵.

Résultats dans les études EVOLVE-1 et EVOLVE-2

La supériorité du galcanézumab 120 mg et du galcanézumab 240 mg par rapport au placebo a été démontrée sur la variation du nombre de JMM entre l'inclusion et à 6 mois de traitement en double aveugle (critère de jugement principal) au cours des 2 études ; la différence moyenne versus placebo à la dose validée par l'AMM (galcanézumab 120 mg) a été de :

- EVOLVE-1 : - **1,9 jours** ; IC_{95%} [-2,5 ; -1,4], p< 0,001)
- EVOLVE-2 : - **2,0 jours** ; IC_{95%} [-2,6 ; -1,5], p< 0,001)

La supériorité du galcanézumab 120 mg et 240 mg par rapport au placebo a également été démontrée pour l'ensemble des critères de jugement secondaires ajustés au cours des 2 études ; les résultats à la dose validée par l'AMM (galcanézumab 120 mg/mois) ont été à 6 mois par rapport à l'inclusion :

- Pourcentage de patients avec une réduction du nombre de JMM :
 - o $\geq 50\%$:
 - EVOLVE-1 : **62% versus 39 %** ; OR : 2,6 IC_{95%} [2.1, 3.4] ; p< 0,001
 - EVOLVE 2 : **59% versus 36%** ; OR : 2,6 IC_{95%} [2.0, 3.3] ; p< 0,001
 - o $\geq 75\%$:
 - EVOLVE-1 : **39% versus 19 %** ; OR : 2,7 IC_{95%} [2.0, 3.5] ; p< 0,001
 - EVOLVE 2 : **34 % versus 18 %** ; OR : 2,4 IC_{95%} [1.8, 3.1] ; p< 0,001
 - o $\geq 100\%$:
 - EVOLVE-1 : **16 % versus 6 %** ; OR : 2,8 IC_{95%} [2.0, 4.0] ; p< 0,001
 - EVOLVE 2 : **12 % versus 6 %** ; OR : 2,2 IC_{95%} [1.5, 3.1] ; p< 0,001
- Différence moyenne de la variation du sous-score du domaine restrictif du questionnaire de qualité de vie spécifique de la migraine, MSQ¹⁸ :
 - o EVOLVE-1 : **+7,7 points (IC_{95%} [5,2 ; 10,3] ; p< 0,001)**
 - o EVOLVE 2 : **+8,8 points (IC_{95%} [6,3 ; 11,3] ; p< 0,001)**
- Différence moyenne du nombre de JMM sous traitement de la crise de migraine :
 - o EVOLVE-1 : **-1,8 jours (IC_{95%} [-2,3 ; -1,3] ; p< 0,001)**

³³Anomalies à l'ECG compatibles avec des événements cardiovasculaires aigus et/ou risque cardiovasculaire grave dans les 6 mois précédant l'étude (incluant un intervalle Qt corrigé allongé), ou IDM, angor instable, intervention coronarienne percutanée, pontage aortocoronarien, AVC ou thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire, ou chirurgie cardiovasculaire planifiée ou angioplastie coronarienne percutanée ; l'**antécédent d'AVC sans limite de temps a été également un des critères d'exclusion pour l'étude EVOLVE-2 uniquement**

³⁴ Le sous-score de domaine restrictif du MSQv2.1 mesure l'impact fonctionnel en termes de limitation sur les relations humaines, les activités personnelles et professionnelles, la capacité de concentration, la fatigue et l'énergie ; la valeur de 100 de ce sous-score indiquant la meilleure qualité de vie.

³⁵ La valeur de 7 du score PGI-S indiquant la plus haute sévérité de migraine selon le patient.

- EVOLVE 2 : **-1,8 jours (IC_{95%} [-2,3 ; -1,4] ; p< 0,001)**
- Différence moyenne du score de sévérité PGI-S¹⁹:
 - EVOLVE-1 : **-0,3 IC_{95%} [-0,5 ; -0,1] ; p= 0,002**
 - EVOLVE-2 : **-0,3 IC_{95%} [-0,5 ; -0,1] ; p= 0,002**

► **Efficacité dans la migraine chronique de l'adulte (≥ 15 jours de céphalée par mois pendant plus de 3 mois avec au moins 8 jours de migraine)**

L'étude REGAIN est une étude de phase III randomisées en double-aveugle qui a évalué l'efficacité du galcanézumab en injection sous-cutanée (120 mg ou 240 mg) par rapport au placebo à 3 mois dans la migraine chronique.

A noter que les patients sous topiramate ou propranolol à dose stable ont été autorisés à le poursuivre tout au long de l'étude. A l'issue de la période en double-aveugle de 3 mois, les patients avaient la possibilité de recevoir du galcanézumab à dose flexible (120 mg/mois ou 240 mg/mois) au cours d'une période en ouvert de 9 mois supplémentaires.

Cette étude a randomisé 1113 patients ayant reçu au moins une dose de traitement (population ITT). Les patients inclus devaient avoir au moins 15 jours de céphalée par mois pendant plus de 3 mois avec migraine au moins 8 jours par mois et au moins un jour sans céphalée.

Ont été exclus de ces études : les patients en échec d'au moins 3 traitements prophylactiques de la migraine pour cause d'inefficacité et les patients présentant des troubles cardiovasculaires³³

L'âge moyen des patients inclus a été de 40 ans dans les groupes de traitement et la majorité des patients (81 à 87 % selon les groupes) était des femmes.

Le nombre moyen de jours de céphalées à l'inclusion a été de 21 jours dont 19 JMM en moyenne.

Le pourcentage de patients ayant utilisé un traitement prophylactique concomitant autorisé au cours de l'étude a été de 15%, principalement par topiramate (10%)

La majorité des patients avaient déjà reçu un traitement prophylactique de la migraine (76 à 79% selon le groupe) et 25 à 35% étaient en échec d'au moins 2 traitements.

Le sous-score moyen du domaine restrictif du questionnaire de qualité de vie de la migraine MSQ¹⁸ était de 38 à l'inclusion et le score moyen de sévérité globale selon le patient PGI-S¹⁹ était de 4,9

La supériorité du galcanézumab 120 mg et du galcanézumab 240 mg par rapport au placebo a été démontrée avec une différence moyenne du nombre de JMM entre l'inclusion et à 3 mois de traitement (critère de jugement principal) **de - 2,1 jours ; IC_{95%} [-2,9 ; -1,3], p< 0,001** à la dose validée par l'AMM (120 mg).

La supériorité du galcanézumab 120 mg par rapport au placebo a aussi été démontrée pour le critère de jugement secondaire ajusté de pourcentage de patients avec une réduction ≥ 50% du nombre de JMM à 3 mois par rapport à l'inclusion : **27,6% versus 15,4% (OR : 2,1 IC_{95%} [1,6 ; 2,8], p <0,001)**

Par la suite, aucune différence n'ayant été observée entre le groupe galcanézumab 120 mg et le groupe placebo sur le critère de jugement secondaire ajusté de pourcentage de patients avec une réduction ≥ 75% du nombre de JMM (p=0,031 > au seuil de significativité de 0,025) et aucun risque alpha n'ayant pu être recyclé pour les analyses du groupe galcanézumab 240 mg au groupe galcanézumab 120 mg, l'analyse hiérarchisée s'est interrompue pour la dose de galcanézumab 120 mg.

► **Efficacité dans la migraine épisodique et chronique de l'adulte, chez des patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques**

L'étude CONQUER est une étude de phase III randomisée en double-aveugle qui a évalué l'efficacité du galcanézumab 120 mg en injection sous-cutanée par rapport au placebo à 3 mois dans la migraine épisodique ou chronique, chez des patients en échec de deux à quatre traitements prophylactiques de la migraine.

A l'issue de la période en double-aveugle de 3 mois, les patients avaient la possibilité de recevoir du galcanézumab 120 mg/mois au cours d'une période en ouvert de 3 mois supplémentaires.

Cette étude a randomisé 462 patients ayant reçu au moins une dose de traitement (population ITT) dont 269 avec une migraine épisodique (sous-population épisodique ITT) et 193 patients avec une migraine chronique.

Les patients inclus devaient avoir au moins 4 jours de migraine et au moins un jour sans céphalée par mois au cours des 3 mois précédant l'étude et être en échec (pour inefficacité ou tolérance) de deux à quatre traitements prophylactiques de la migraine au cours des 10 ans précédant l'étude.

Ont été exclus de ces études, les patients présentant des troubles cardiovasculaires³³.

L'âge moyen des patients inclus a été de 46 ans et la majorité des patients (86 %) était des femmes. A noter que 16 % des patients de l'étude étaient d'origine asiatique pouvant induire un biais dans la transposabilité des résultats de l'étude à la population française.

Le nombre moyen de jours de céphalées à l'inclusion a été de 15 jours dont 13 JMM en moyenne.

Le pourcentage de patients avec une migraine épisodique à l'inclusion a été de 59% (dont 15% avec migraine épisodique basse fréquence (4 à 7 JMM) et 43% avec migraine épisodique haute fréquence (8 à 15 JMM avec < 15 jours de céphalées) et 42 % avec une migraine chronique (≥ 8 JMM avec ≥ 15 jours de céphalées).

La majorité des patients étaient en échec à 2 traitements prophylactiques : 56 à 60% dans la population ITT et 59 à 65% dans la population sous-épisodique ITT.

Le sous-score moyen du domaine restrictif du questionnaire de qualité de vie de la migraine MSQ¹⁸ était de 45.

Résultats de l'étude CONQUER

La supériorité du galcanézumab 120 mg par rapport au placebo a été démontrée avec une différence moyenned du nombre de jours de migraine par mois (JMM) **de - 3,1 (0,41) ; IC_{95%} [-3,9 ; -2,3], p< 0,001** entre l'inclusion et les 3 mois de traitement dans la population ITT.

La supériorité du galcanézumab 120 mg par rapport au placebo a été démontrée pour l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants à 3 mois par rapport à l'inclusion :

- Différence moyenne du nombre de JMM au cours de la période de traitement dans la sous-population atteinte de migraine épisodique : **-2,6 jours IC_{95%} [-3,4 ; - 1,7], p< 1.10⁻⁴**
- Pourcentage moyen de patients présentant une réduction ≥ 50% du nombre de JMM :
 - o Population ITT : **37% versus 13%, OR : 3,9 ; IC_{95%} [2,7 ; 5,7], p< 1.10⁻⁴**
 - o Sous-population atteinte de migraine épisodique : **42 % versus 17 % ; OR : 3,5 ; IC_{95%} [-2,3 ; 5,4], p< 1.10⁻⁴**
- Variation moyenne du sous-score du domaine restrictif du questionnaire de qualité de vie spécifique de la migraine, MSQ¹⁸ :
 - o Population ITT : **différence de +12,5 ; IC_{95%} [9,2 ; 15,9], p< 1.10⁻⁴**
 - o Sous-population atteinte de migraine épisodique : **différence de +11,5 ; IC_{95%} [7,1 ; 15,9], p< 1.10⁻⁴**
- Pourcentage moyen de patients présentant une réduction ≥ 75% du nombre de JMM :
 - o Population ITT : **15% versus 3%, OR : 5,0 ; IC_{95%} [2,4 ; 10,7], p< 1.10⁻⁴**
 - o Sous-population atteinte de migraine épisodique : **18% versus 4%, OR : 5,9 ; IC_{95%} [2,4 ; 14,5], p< 1.10⁻⁴**
- Pourcentage moyen de patients présentant une réduction ≥ 100% du nombre de JMM :
 - o Population ITT : **5% versus 0%, OR : >999.9 ; IC_{95%} [> 999 ; > 999], p< 1.10⁻⁴**
 - o Sous-population atteinte de migraine épisodique : **8% versus 0%, OR : >999 ; IC_{95%} [> 548 ; > 999], p< 1.10⁻⁴**

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée sur les sous-scores du domaine restrictif du score de qualité de vie de la migraine MSQ v1 et PGI-S, évalués en tant que critères de jugement secondaires ajustés ou hiérarchisés au cours des 4 études (hormis pour l'étude CONQUER où le score PGI-S était un critère de jugement non hiérarchisé).

Aucune donnée robuste n'est disponible sur les échelles de qualité de vie suivantes évaluées de manière non hiérarchisée, sans méthode de gestion de l'inflation du risque alpha, les rendant ainsi exploratoires :

- sous-scores du domaine préventif et du domaine émotionnel ainsi que le score global MSQv2.1 (évaluées dans les 4 études)
- score MIDAS (évaluée dans les 4 études)
- étude EQ-5-DL (évaluée dans l'étude CONQUER)

► Tolérance

Les principaux événements indésirables (EI) rapportés plus fréquemment dans le groupe galcanézumab par rapport au placebo au cours des études cliniques de 3 à 6 mois ont été les réactions au site d'injection (23% dans le groupe galcanézumab 240 mg, 18 % dans le groupe galcanézumab 120 mg et 13% dans le groupe placebo), l'hypersensibilité (4,8% dans les groupes galcanézumab versus 3,3% dans les groupes placebo), la constipation (1,5%, 0,99% et 0,55% respectivement) et les vertiges (1,2%, 0,7% et 0,2% respectivement).

Le pourcentage d'EI graves a été de 1,7% dans le groupe galcanézumab 120 mg, 1,5% dans le groupe galcanézumab 240mg et 0,96% dans le groupe placebo.

Le pourcentage d'arrêt de traitement pour cause d'EI a été de 1,8% dans le groupe galcanézumab 120 mg, 3% dans le groupe galcanézumab 240 mg et 1,6% dans le groupe placebo avec comme principaux EI conduisant à l'arrêt du traitement chez au moins 2 patients : la migraine, une réaction au site d'injection, une augmentation des enzymes hépatiques, une rhinopharyngite et une augmentation du poids.

Les études jusqu'à un an de suivi ont rapporté des EI similaires aux études de moins de 6 mois. Des EI graves de type réaction au site d'injection, urticaire et rash généralisé ont été rapportés.

Après 12 mois de traitement, le RCP rapporte jusqu'à 12,5 % des patients traités par le galcanézumab ayant développé des anticorps anti-galcanézumab à des titres faibles et ayant présenté une activité neutralisante in vitro dans la majorité des cas sans incidence sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité d'emploi du galcanézumab.

Concernant les EI cardiovasculaires, le pourcentage d'EI cardiovasculaires graves au cours des périodes de traitement en double aveugle des études EVOLVE-1, 2 et REGAIN a été de 0,2 % (n=3 patients) dans le groupe placebo, 0 % dans le groupe galcanézumab 120 mg et 0,4 % (n= 3 patients) dans le groupe galcanézumab 240 mg (3 patients). Les principaux EI graves rapportés dans le groupe galcanézumab 240 mg ont été : infarctus aigu du myocarde, embolie pulmonaire et accident ischémique transitoire. L'analyse complémentaire avec prise en compte des périodes de traitement en double aveugle des études EVOLVE-1, EVOLVE-2 et REGAIN ainsi que des phases II, de la période d'extension en ouvert de l'étude REGAIN et de l'étude de tolérance à long terme CGAJ (décrite ci-après) a rapporté 3 cas supplémentaires d'EI graves survenus chez des patients ayant reçu le traitement par galcanézumab au cours des périodes en ouvert des études dont un cas d'infarctus aigu du myocarde et d'angor instable, un cas d'insuffisance cardiaque congestive et un cas de rupture d'anévrisme intracrânien.

Discussion

La supériorité d'EMGALITY (galcanézumab) par rapport au placebo a été démontrée avec une quantité d'effet modérée dans 4 études de supériorité randomisées en double-aveugle ayant évalué l'efficacité du galcanézumab 120 mg/mois dans la migraine de l'adulte sur :

- la différence moyenne du nombre de JMM à 6 mois dans 2 études de phase III dans la migraine épisodique (4 à 14 JMM)
- la différence moyenne du nombre de JMM à 3 mois dans 1 étude de phase III dans la migraine chronique ≥ 15 jours de céphalées dont ≥ 8 JMM)
- la différence moyenne du nombre de JMM à 3 mois dans 1 étude de phase III chez les patients migraineux en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques

Le galcanézumab 120 mg/mois a aussi démontré sa supériorité au placebo sur les critères secondaires hiérarchisés suivants :

- dans la migraine épisodique : les pourcentages de patients répondeurs ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$ et $\geq 100\%$ de réduction du nombre de JMM), le nombre de JMM sous traitement de la crise de migraine, le sous-score du domaine restrictif du questionnaire de qualité de vie spécifique de la migraine MSQ et le score de sévérité PGI-S ;
- dans la migraine chronique : le pourcentage de patients répondeurs ($\geq 50\%$ de réduction du nombre de JMM) ; aucune différence n'a en revanche été observée sur le pourcentage de patients avec une réduction $\geq 75\%$ du nombre de JMM
- chez les patients migraineux en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques : les pourcentages de patients répondeurs ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$ et $\geq 100\%$ de réduction du nombre de JMM) et le sous-score du domaine restrictif du questionnaire de qualité de vie spécifique de la migraine MSQ

La Commission salue par ailleurs la disponibilité de ces données de qualité de vie, sur un sous-score cliniquement pertinent, et de bon niveau de preuve étant intégré dans les analyses hiérarchisées.

La portée des résultats est néanmoins limitée par les points suivants :

- dans la migraine épisodique, les études ont été réalisées versus placebo dans un contexte où des alternatives sont disponibles depuis des nombreuses années en traitement de fond de la migraine. Le choix du placebo est d'autant plus regrettable dans la mesure où 32 à 40 % des patients étaient naïfs de traitement et que la quantité d'effet observée versus placebo est modérée (différence de -1,9 à -2,0 jours chez des patients présentant 9 jours de migraine par mois en moyenne à l'inclusion) ;
- dans la migraine chronique, le traitement concomitant prophylactique par topiramate ou propranolol a été autorisé au cours de l'étude (15% des patients concernés) pouvant induire un biais dans la mesure de l'efficacité du galcanézumab dans un contexte où la quantité d'effet versus placebo est modérée (différence de - 2,1 jours chez des patients présentant 19 jours de migraine par mois en moyenne à l'inclusion) ; par ailleurs aucune donnée robuste de qualité de vie (score PGI-S ou score MSQv2.1) n'est disponible pour les patients atteints de migraine chronique de l'étude REGAIN au regard de l'interruption de l'analyse sur les critères de jugement secondaires ajustés ;
- la qualité de vie a été évaluée par un sous-score du score global MSQv2.1 (domaine restrictif uniquement en excluant les domaines préventifs et émotionnels) et par le score de sévérité de la maladie selon le patient PGI-S n'évaluant pas spécifiquement un retentissement fonctionnel ou une altération de la productivité ; aucune donnée robuste de qualité de vie sur le score global MSQv2.1 (critère exploratoire des études) n'est disponible ;
- les données de tolérance à long terme sont limitées avec des données jusqu'à un suivi maximal de 1 an, dans un contexte où 28% des patients de l'étude CGAJ traités à la dose de l'AMM ont arrêté l'étude avant la fin de traitement à 1 an.

La Commission souligne l'incertitude qui persiste sur la tolérance cardiaque apparue chez des patients issus des différentes études alors que les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère étaient exclus par les protocoles.

Au regard des données d'efficacité issues d'études de supériorité versus placebo dans la migraine épisodique et dans la migraine chronique, des données de tolérance disponibles à court terme et des incertitudes sur la tolérance à long terme notamment cardiovasculaire et immunologique, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbidité.

Il est néanmoins attendu un impact potentiel de EMGALITY (galcanézumab) sur la qualité de vie.

En conséquence, EMGALITY (galcanézumab) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

07.5 Programme d'études

► Indication faisant l'objet du présent avis :

Trois études observationnelles sont planifiées, dont deux dans le cadre du suivi annuel du PSUR :

- Etude de cohorte évaluant l'exposition du galcanézumab pendant la grossesse (début en novembre 2019).
- Etude de cohorte rétrospective évaluant l'utilisation et la tolérance au long cours du galcanézumab dans la pratique clinique de routine chez des patients US (début en novembre 2019).
- Etude de cohorte prospective évaluant l'utilisation, l'efficacité et la tolérance au long cours du galcanézumab dans la pratique clinique de routine (I5Q-MC-B004 – étude TRIUMPH) : début d'étude planifié pour 2020

► Autres indications :

Des études sont en cours dans le traitement prophylactique de la migraine chez l'enfant et l'adolescent ainsi que dans le traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face (AVF) chez l'adulte.

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
I5Q-MC-CGAL	Phase IIIa internationale randomisée, en double insu, contrôlée <i>versus</i> placebo évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi et tolérance de GALCANÉZUMAB 300 mg chez des patients adultes souffrant d'AVF épisodique	Données des périodes en double aveugle disponibles ; phase de suivi en ouvert en cours (disponibilité des données 2020)
I5Q-MC-CGAM	Phase IIIa internationale randomisée, en double insu, contrôlée <i>versus</i> placebo évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi et tolérance de GALCANÉZUMAB 300 mg chez des patients adultes souffrant d'AVF chronique	
I5Q-MC-CGAR	Phase IIIb internationale ouverte évaluant l'efficacité et la tolérance de GALCANÉZUMAB 300 mg chez des patients adultes souffrant d'AVF épisodique et chronique.	En cours Disponibilité des données prévue fin 2021-
I5Q-MC-CGAT	Phase III, Prévention de la migraine chronique chez les adolescents de 12-17 ans	Début d'étude planifié Q2 2020
I5Q-MC-CGAS	Phase III, Prévention de la migraine épisodique chez les patients de 6-17 ans	Début d'étude planifié Q2 2020

Une demande d'extension d'AMM a été effectuée auprès de l'EMA en février 2019 dans la prévention de l'algie vasculaire de la face épisodique chez l'adulte. Cette demande concernait un conditionnement de 300 mg mensuel (avec 3 seringues pré-remplies de 100 mg) (au lieu de 120 mg dans la migraine). Cette demande d'extension d'AMM a été refusée au motif d'une efficacité insuffisamment démontrée dans cette indication³⁶.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{37,38,39}

La prise en charge de la migraine repose à la fois sur le traitement de la crise, et le cas échéant, sur la mise en place d'un traitement de fond prophylactique afin de réduire la fréquence des crises.

Les types de molécules utilisées dans le traitement de la crise sont les traitements non spécifiques de la migraine (antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens) et les traitements spécifiques (triptans principalement et dérivés ergotés).

La prévention de la survenue des crises va tenir compte en premier lieu de l'identification et de l'éviction des facteurs déclenchants de la crise. Par la suite, la mise en place d'un traitement de fond sera fonction notamment de la fréquence et de l'intensité des crises, du handicap causé en termes de qualité de vie mais également afin de pallier un risque éventuel d'abus médicamenteux de traitements de crise. Les bêta-bloquants (propranolol et métoprolol), en l'absence de contre-indication sont les traitements de 1^{ère} intention à privilégier³. Le traitement doit être débuté en monothérapie, à faible dose, progressivement croissante. En cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêta-bloquants, le topiramate est une alternative disposant d'un niveau de preuve d'efficacité démontré. Trois autres molécules disposent également d'une AMM en traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxetorone, flunarizine) mais sont utilisées en traitement de recours uniquement en raison de leur profil de tolérance notamment. D'autres molécules ne disposant pas

³⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emgality-h-c-04648-x-0004-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf

³⁷ NICE. Headaches in over 12s: diagnosis and management. 2012.

³⁸ Silberstein SD, Holland S, Freitag F et al. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology* 2012 ; 78 : 1337-45. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society

³⁹ Pringsheim T, Davenport W, Mackie G et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012 ; 39 : S1-59

d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine sont également citées dans les recommandations nationales³ avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (grade B ou C) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium, gabapentine), antidépresseurs (amitriptyline, venlafaxine), autres bêta-bloquants (aténolol, nadolol, nebivolol, timolol), candesartan, naproxène sodique.

L'érenumab (AIMOVIG), premier anticorps anti-CGRP évalué par la Commission en 2019, constitue une alternative chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).

Des thérapies alternatives telles que la relaxation et les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress peuvent également être utilisées chez certains patients.

Place de EMGALITY (galcanézumab) dans la stratégie thérapeutique :

Au regard :

- **notamment des données d'efficacité issues de l'étude CONQUER chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques, et du besoin dans cette situation,**
- **du fait que les patients ayant au moins 8 jours de migraine par mois ont représenté la majorité des patients inclus dans les études d'efficacité,**
- **de l'incertitude sur la tolérance cardiaque apparue chez des patients issus des différentes études alors que les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère étaient exclus par les protocoles,**
- **d'une amélioration de la qualité de vie avec galcanézumab, dans cette maladie ayant un impact fort sur celle-ci,**

la Commission considère qu'EMGALITY (galcanézumab) constitue une option médicamenteuse à privilégier chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois après échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave).

La Commission souligne que, conformément au RCP, le bénéfice du traitement doit être évalué dans les 3 mois qui suivent l'instauration du traitement avec une décision de poursuite de traitement prise au cas par cas et une évaluation régulière de la réponse clinique recommandée par la suite.

De plus, la Commission rappelle que les données d'efficacité et de tolérance d'EMGALITY (galcanézumab) sont limitées à un an. Aucune recommandation d'utilisation au-delà de ce délai ne peut être émise. Selon avis d'expert, la poursuite du traitement au-delà d'un an doit faire l'objet d'une réévaluation neurologique.

Dans les autres situations cliniques (incluant les patients avec moins de 8 jours de migraine par mois, naïfs de traitement ou en échec à une seule alternative ainsi que les patients avec atteinte cardiovasculaire sévère), faute de donnée comparative versus les autres traitements de fond, EMGALITY (galcanézumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► La migraine est une pathologie chronique invalidante qui de par la fréquence et la sévérité des crises peut entraîner une dégradation sévère de la qualité de vie.

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive des crises de migraine.

► Compte tenu :

- de l'efficacité démontrée avec une quantité d'effet modérée et uniquement versus placebo dans la migraine épisodique et dans la migraine chronique alors que des études versus comparateurs actifs étaient réalisables particulièrement chez les patients inclus en échec à moins de deux traitements prophylactiques,
- des données d'efficacité observées chez les patients en échec de 2 à 4 traitements prophylactiques, et
- de la supériorité démontrée en termes de qualité de vie versus placebo, et de l'intérêt de ce résultat dans cette maladie chronique,
- des données de tolérance uniquement à court terme et des incertitudes sur la tolérance à long terme notamment cardiologique et immunologique,

le rapport efficacité/effets indésirables d'EMGALITY (galcanézumab) est important chez les patients présentant au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire.

Dans les autres situations cliniques incluant les patients avec moins de 8 jours de migraine par mois, naïfs de traitement ou en échec à une seule alternative ainsi que les patients avec atteinte cardiovasculaire, le rapport efficacité/effets indésirables d'EMGALITY (galcanézumab) ne peut être établi.

► Il existe des alternatives indiquées en traitement de fond de la migraine épisodique et de la migraine chronique.

► EMGALITY (galcanézumab) constitue une option médicamenteuse à privilégier chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois après échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave). Dans les autres situations cliniques incluant les patients avec moins de 8 jours de migraine par mois, naïfs de traitement ou en échec à une seule alternative ainsi que les patients avec atteinte cardiovasculaire sévère, EMGALITY (galcanézumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert avec la nécessité de disposer d'alternatives en traitement de fond plus efficaces et présentant moins d'effets indésirables,
- de la supériorité démontrée uniquement versus placebo en termes d'efficacité en traitement prophylactique dans la migraine épisodique et dans la migraine chronique, notamment chez les patients ayant plus de 8 jours de migraine par mois et en échec à au moins 2 traitements prophylactiques, avec une quantité d'effet toutefois modérée,
- de la supériorité démontrée versus placebo sur la qualité de vie dans une maladie chronique invalidante,
- de l'absence de données sur l'impact sur l'organisation des soins,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié,

EMGALITY (galcanézumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EMGALITY (galcanézumab) est :

- **important** chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave),
- **insuffisant pour une prise en charge** par la solidarité nationale chez les autres patients du périmètre de l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis **favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave).

La Commission donne un avis **défavorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les autres patients du périmètre de l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du galcanézumab par rapport au placebo :
 - dans la migraine épisodique avec une quantité d'effet modérée sur le critère de jugement principal de variation du nombre de jours de migraine par mois (-1,9 à -2,0 jours chez des patients ayant 9 jours de migraine par mois à l'inclusion),
 - dans la migraine chronique avec une quantité d'effet modérée sur le critère de jugement principal de variation du nombre de jours de migraine par mois (-2,1 jours chez des patients ayant 19 jours de migraine par mois à l'inclusion),
 - dans la migraine épisodique et chronique, chez les patients en échec à 2 à 4 traitements prophylactiques avec une quantité d'effet modérée sur le critère de jugement principal de variation du nombre de jours de migraine par mois (-3,1 jours chez des patients ayant 13 jours de migraine par mois à l'inclusion),
- des données de tolérance disponibles à court terme (suivi maximal de 1 an) avec des incertitudes sur la tolérance à long terme notamment en termes de risques cardiovasculaires et d'immunogénicité,

la Commission considère qu'EMGALITY (galcanézumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu un infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave).

09.3 Population cible

La population cible d'EMGALITY (galcanézumab) est représentée par les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire.

Il existe peu de données permettant d'estimer le pourcentage de patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois. Néanmoins, ce pourcentage peut être approché à partir d'une étude non publiée rétrospective réalisée sur la base EGB (Échantillon généraliste des bénéficiaires)¹ qui a identifié le pourcentage de patients sous traitement prophylactique parmi les patients adultes recevant au moins un traitement aigu de la migraine. Les données ont été répertoriées sur l'année 2014 hormis les données relatives aux traitements prophylactiques de la migraine (période 2012-2015).

D'après cette étude, la prévalence des patients ayant eu une délivrance de traitements aigus de la crise de la migraine est estimée à 1,8 %, soit environ 916 040 patients, après extrapolation à la population française⁴⁰.

Parmi ces patients, le pourcentage d'abus de traitement aigu de type triptans et étant donc susceptible d'avoir recours à une instauration ou un ajustement du traitement de fond a été de 3,4 % correspondant à 31 145 patients.

Le pourcentage de patients en échec à au moins deux traitements prophylactiques n'est pas connu mais est approché par le pourcentage de patients en abus de triptans ayant reçu au moins deux lignes de traitement prophylactique qui a été estimé dans cette étude à 54 %, soit 16 819 patients.

Au total, la population cible d'EMGALITY (galcanézumab) serait au maximum de l'ordre de 16 800 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission sollicite le statut de médicament d'exception compte tenu notamment de l'avis favorable à la prise en charge dans un périmètre plus restreint que celui de l'AMM.

La Commission s'interroge sur les conditions restreintes de prescription d'EMGALITY (galcanézumab) aux spécialistes en neurologie expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la migraine uniquement et sollicite un élargissement des conditions de prescription également aux spécialistes exerçant au sein des centres de prise en charge de la migraine et des céphalées et aux centres anti-douleur.

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des données de suivi à long terme rapportées dans le cadre du plan de pharmacovigilance (notamment l'étude de cohorte prospective TRIUMPH évaluant l'utilisation, l'efficacité et la tolérance au long cours du galcanézumab dans la pratique clinique de routine et débutant en 2020).

⁴⁰ INSEE. Données démographiques au 1^{er} janvier 2018.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 3 juin 2020 Date d'adoption : 10 juin 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 24 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui : association « La voix des migraineux »
Présentations concernées	<u>EMGALITY 120 mg, solution injectable en stylo pré-rempli</u> 1 seringue pré-remplie (verre) en stylo pré-rempli – 1 mL (120 mg/mL) (CIP : 34009 301 704 5 8) <u>EMGALITY 120 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue pré-remplie (verre) – 1 mL (120 mg/mL) (CIP : 34009 301 704 9 6)
Demandeur	LILLY FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 14/11/2018 L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en neurologie.
Code ATC	N02CD02