



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

ONABOTULINUMTOXINA

(Botox — Allergan Inc.)

Indication : migraine chronique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire l'onabotulinumtoxinA (OA) aux listes de médicaments pour le traitement de la migraine chronique.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) (PREEMPT-1 et PREEMPT-2) ont démontré que l'OA était statistiquement supérieur au placebo pour améliorer la qualité de vie liée à la santé et réduire le nombre de jours de céphalée et de migraine/migraine probable chez les patients atteints de migraine chronique; toutefois, la différence absolue entre les groupes traités par l'OA et les groupes placebo a été relativement petite en présence de ce trouble chronique (de -1,4 à -2,3 jours de céphalée par période de 28 jours et de -1,6 à -2,3 jours de migraine/migraine probable par période de 28 jours).
2. Le plan des essais PREEMPT-1 et PREEMPT-2 comportait d'importantes limites, dont l'inclusion possible de patients présentant des céphalées par surconsommation de médicaments, ce qui empêche d'évaluer avec exactitude les avantages cliniques de l'OA pour le traitement de la migraine chronique.

Contexte :

L'OA est un complexe purifié de neurotoxine produit par la fermentation de *Clostridium botulinum* de type A. Il est indiqué pour le traitement du blépharospasme, du strabisme, de la dystonie cervicale, de la spasticité focale, du pied bot équin, de la dysfonction vésicale, de l'hyperhidrose axillaire primaire et de la migraine chronique. La présente demande adressée au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) concerne le traitement prophylactique des céphalées chez l'adulte atteint de migraine chronique (au moins 15 jours par mois de céphalée durant quatre heures ou plus).

La dose d'OA recommandée pour la prophylaxie de la migraine chronique est de 155 unités administrées par voie intramusculaire (0,1 mL [5 unités] à chacun des 31 points d'injection de la tête et du cou). On peut administrer des injections supplémentaires, jusqu'à concurrence de la dose maximale totale de 195 unités (39 points d'injection). L'intervalle recommandé entre les traitements est de 12 semaines.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – 19 mars 2014; Réexamen du CCEM : 21 mai 2014

Avis de recommandation finale du CCEM – 28 mai 2014

© 2014 ACMTS

Page 1 sur 7

SR0345

Synthèse des considérations du CCEM

Le CCEM a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : un examen méthodique des ECR sur l'utilisation de l'OA pour le traitement de la migraine chronique, une critique de l'évaluation pharmacoeconomique du fabricant, et des observations d'un groupe de patients sur les résultats du traitement et sur les sujets qui comptent pour les patients atteints de migraine chronique.

Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les patients à faire des observations. Voici un résumé des observations d'un groupe de patients qui a répondu à son invitation.

- Selon des personnes atteintes de migraine chronique, les céphalées « presque toujours » présentes leur « gâchent » la vie. En plus de présenter des symptômes physiques, les personnes atteintes disent avoir de la difficulté à accomplir les tâches mentalement exigeantes, éprouver désespoir et impuissance, avoir des sentiments de culpabilité et être stressées et dépressives. Quand les symptômes sont graves, elles signalent devoir s'absenter du travail et être forcées d'annuler des activités sociales et familiales et de se soustraire à des obligations. Certains patients cessent de faire des projets d'avenir.
- Aucun médicament n'est actuellement approuvé par Santé Canada pour la prophylaxie de la migraine chronique. Les patients disent utiliser des médicaments qui ne sont pas approuvés pour le traitement des migraines. Ils peuvent avoir recours à des substances contrôlées, à la massothérapie, à l'acupuncture, à la physiothérapie, à des traitements de chiropractie, à l'aromathérapie et à des produits provenant de magasins d'aliments naturels. Les patients sont en général mécontents des traitements actuels et il n'y a toujours pas de médicament sans danger, efficace et universellement disponible pour le soulagement des symptômes de la migraine chronique.
- Les patients espèrent que l'OA pourra améliorer leur qualité de vie en réduisant le nombre de crises, et, conséquemment, la fréquence des hospitalisations et des visites aux urgences, de même que d'augmenter le nombre de jours où ils peuvent travailler ou leur permettre de réintégrer le marché du travail.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM a porté sur deux essais de supériorité multicentriques de phase III à double insu, en groupes parallèles, randomisés et contrôlés par placebo. Les essais PREEMPT-1 (N = 679) et PREEMPT-2 (N = 705) ont été menés auprès d'adultes chez qui il y avait eu au moins 15 jours de céphalée par période de quatre semaines. Les patients ont été randomisés pour recevoir 155 unités d'OA ou un placebo par voie intramusculaire toutes les 12 semaines. La durée de la période de traitement à double insu des deux études a été de 24 semaines.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis au préalable dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le CCEM s'est penché sur les suivants :

- Réduction du nombre de jours de céphalée/migraine, exprimée comme suit :
 - pourcentage de réduction du nombre de jours de migraine par période de 28 jours
 - nombre de jours de céphalée par période de 28 jours
 - pourcentage de réduction du nombre de jours de migraine/migraine probable par période de 28 jours

- nombre de jours de migraine/migraine probable par période de 28 jours
- nombre de jours de céphalée d'intensité modérée ou forte par période de 28 jours
- durée cumulative totale (en heures) des céphalées pendant les jours de céphalée par période de 28 jours.
- Réduction de la fréquence des épisodes de céphalée/migraine, exprimée en fonction du nombre d'épisodes de céphalée par période de 28 jours et du nombre d'épisodes de migraine/migraine probable par période de 28 jours.
- Questionnaire MSQ (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire) : questionnaire rempli par les patients qui est spécifique à la maladie et qui permet d'évaluer l'impact de la migraine sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Le questionnaire comporte trois dimensions, soit limitation des activités, interruption des activités et émotions. Le score de chaque domaine va de 0 (pauvre QVLS) à 100 (meilleure QVLS).
- Questionnaire HIT-6 (Headache Impact Test) : questionnaire qui comporte six items mesurant la douleur, le fonctionnement social, physique et cognitif, la vitalité, et la détresse psychologique. Le score total du questionnaire HIT-6 va de 36 à 78. L'impact de la maladie sur la vie quotidienne du répondant est d'autant plus marqué que le score est élevé.
- Prise de médicaments contre les céphalées aiguës, exprimée en fonction de la consommation d'un ou plusieurs médicaments pour le traitement de la céphalée.
- Effets indésirables graves, ensemble des effets indésirables et retraits des essais en raison des effets indésirables.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le nombre d'épisodes de céphalée par période de 28 jours par rapport au départ dans l'essai PREEMPT-1 et le nombre de jours de céphalée par période de 28 jours par rapport au départ dans l'essai PREEMPT-2.

Effacité

- Chez les patients traités par l'OA, après 24 semaines, il y avait une plus grande réduction du nombre de jours de céphalée par période de 28 jours par rapport au départ que chez ceux recevant le placebo. La différence entre l'OA et le placebo pour ce qui est de la variation par rapport au départ de la moyenne des moindres carrés (MC) du nombre de jours de céphalée a été comme suit :
 - PREEMPT-1 : -1,4 (intervalle de confiance [IC] de 99 % : -2,72 à -0,09), $p = 0,006$
 - PREEMPT-2 : -2,3 (IC de 95 % : -3,25 à -1,31), $p < 0,001$.
- Chez les patients traités à l'OA, après 24 semaines, il y avait une plus grande réduction du nombre de jours de migraine/migraine probable par période de 28 jours par rapport au départ que chez ceux recevant le placebo. La différence entre l'OA et le placebo pour ce qui est de la variation par rapport au départ de la moyenne des moindres carrés (MC) du nombre de jours de migraine/migraine probable a été comme suit :
 - PREEMPT-1 : -1,6 (IC de 99 % : -2,91 à -0,27), $p = 0,002$
 - PREEMPT-2 : -2,3 (IC de 95 % : -3,31 à -1,36), $p < 0,001$.
- Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre l'OA et le placebo, pour ce qui est de la variation par rapport au départ, de la fréquence de la prise de médicaments contre les céphalées aiguës. La différence moyenne (DM) pour l'OA par rapport au placebo a été de -0,3 (IC de 95 % : -2,99 à 2,29) dans l'essai PREEMPT-1 et de -1,60 (IC de 95 % : -3,77 à 0,49) dans l'essai PREEMPT-2.
- Pour ce qui est du nombre de jours de prise de médicaments contre les céphalées aiguës, la différence entre l'OA et le placebo n'a pas été statistiquement significative dans l'essai

PREEMPT-1 (DM : 0,0; IC de 95 % : -1,05 à 1,06), mais elle l'a été dans l'essai PREEMPT-2 (DM : -1,6; IC de 95 % : -2,50 à -0,71).

- Après 24 semaines, la différence entre l'OA et le placebo, pour ce qui est de la variation moyenne par rapport au départ du nombre d'épisodes de céphalée par période de 28 jours, était de -0,4 (IC de 99 % : -1,36 à 0,63) dans l'essai PREEMPT-1 et de -1,0 (IC de 95 % : -1,65 à -0,33) dans l'essai PREEMPT-2.
- Après 24 semaines, la différence entre l'OA et le placebo, pour ce qui est de la variation moyenne par rapport au départ du nombre d'épisodes de migraine/migraine probable par période de 28 jours, était de -0,5 (IC de 99 % : -1,45 à 0,50) dans l'essai PREEMPT-1 et de -1,0 (IC de 95 % : -1,61 à -0,32) dans l'essai PREEMPT-2.
- La différence entre les groupes, pour ce qui est de la variation moyenne par rapport au départ de la durée cumulative totale des céphalées après 24 semaines, a été d'environ -30 heures dans l'essai PREEMPT-1 et -40 heures dans l'essai PREEMPT-2 ($p < 0,001$), et la durée cumulative totale des céphalées a été moindre avec l'OA.
- L'OA a été supérieur au placebo, pour ce qui est de la variation moyenne par rapport au départ du score total du questionnaire HIT-6, tant dans l'essai PREEMPT-1 (-2,3; IC de 95 % : -3,25 à -1,31) que dans l'essai PREEMPT-2 (-2,5; IC de 95 % : -3,54 à -1,55).
- Dans les deux études, il y a eu chez les patients traités par l'OA une plus grande réduction par rapport au départ des scores moyens des trois dimensions du questionnaire MSQ que chez les patients recevant le placebo. La variation par rapport au départ du score des sous-échelles du questionnaire MSQ a été comme suit :
 - score de la limitation des activités : -17,2 contre -8,4 ($p < 0,001$) dans l'essai PREEMPT-1 et -16,8 contre -8,8 ($p < 0,001$) dans l'essai PREEMPT-2
 - score de l'interruption des activités : -13,5 contre -5,4 ($p < 0,001$) dans l'essai PREEMPT-1 et -12,6 contre -7,6 ($p = 0,005$) dans l'essai PREEMPT-2
 - score des émotions : -19,0 contre -9,1 ($p < 0,001$) dans l'essai PREEMPT-1 et -16,9 contre -10,0 ($p = 0,001$) dans l'essai PREEMPT-2.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion des patients ayant présenté au moins un effet indésirable grave a été plus grande dans les groupes traités par l'OA que dans les groupes placebo.
 - PREEMPT-1 : 5,3 % avec l'OA et 2,4 % avec le placebo
 - PREEMPT-2 : 4,3 % avec l'OA et 2,2 % avec le placebo
- La proportion des patients ayant présenté au moins un effet indésirable a été plus grande dans les groupes traités par l'OA que dans les groupes placebo.
 - PREEMPT-1 : 59,7 % avec l'OA et 46,7 % avec le placebo
 - PREEMPT-2 : 65,1 % avec l'OA et 56,4 % avec le placebo
- La fréquence des retraits des essais en raison des effets indésirables a été comme suit :
 - PREEMPT-1 : 4,1 % avec l'OA et 0,9 % avec le placebo
 - PREEMPT-2 : 3,5 % avec l'OA et 1,4 % avec le placebo.

Coût et rentabilité

Le fabricant a effectué une analyse coût-utilité pour comparer l'OA aux soins de soutien optimaux (SSO) pour la prophylaxie de la céphalée chez les adultes après l'échec du traitement par au moins trois médicaments prophylactiques. Ces patients représentent une sous-population de celle couverte par l'indication approuvée par Santé Canada, qui n'est pas limitée aux patients chez qui le traitement antérieur a échoué. Le modèle de Markov comportait sept

états de santé, soit six fondés sur le nombre de jours de migraine par cycle de 28 jours et l'autre, sur l'abandon du traitement. Les données d'entrée cliniques ont été obtenues en réunissant les données des études PREEMPT-1 et PREEMPT-2. Les valeurs d'utilité correspondant à chaque état de santé ont été tirées des données sur la qualité de vie obtenues au moyen du questionnaire EQ-5D (questionnaire sur les résultats sur le plan de la santé) dans les études PREEMPT. L'horizon de l'analyse a été de trois ans et la durée des cycles a été de 12 semaines. Le fabricant présente aussi les résultats de l'analyse d'un scénario portant sur l'ensemble de la population de patients couverte par l'indication approuvée par Santé Canada. L'analyse du fabricant montre que chez les patients n'ayant pas répondu au traitement par au moins trois médicaments prophylactiques pris par voie orale, la comparaison entre l'OA et les SSO produit un rapport cout-utilité différentiel (RCUD) de 25 470 \$ par année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée, ou de 28 940 \$ par QALY pour l'ensemble de la population de patients couverte par l'indication approuvée par Santé Canada.

Les principales limites de l'évaluation économique du fabricant viennent de ce que le modèle pourrait ne pas refléter fidèlement le fait que la maladie est chronique et que le traitement est au long cours. Les limites sont les suivantes :

- Le modèle économique permettait la transition à des états représentatifs de la migraine épisodique (< 15 jours de céphalée par mois), contre laquelle l'OA n'est pas indiqué et qui est un trouble clinique différent de la migraine chronique. Les patients passant de l'état « migraine chronique » à l'état « migraine épisodique » continuaient de recevoir le traitement, ce qui était associé à des couts de traitement et à des avantages cliniques. L'inclusion de patients qui ne souffrent plus de migraine chronique pourrait avoir entraîné une surestimation des avantages de l'OA.
- L'inclusion d'une règle d'arrêt de 30 % pour déterminer l'échec du traitement est arbitraire. Selon les lignes directrices et les conseils du PCEM, l'objectif du traitement est la réduction de 50 % du nombre de céphalées ou le retour à l'état « migraine épisodique ».
- L'horizon de trois ans est court compte tenu des répercussions d'une maladie chronique. L'OA est un traitement préventif et, chez la majorité des patients, il faut poursuivre le traitement pour assurer le maintien de la réponse au traitement. L'OA n'a toutefois pas été étudié pendant une période de plus de trois ans.
- Le modèle économique sous-estime probablement les couts associés aux consultations médicales, à l'administration du médicament et à l'acquisition de l'OA.

Comme le modèle ne permet pas de faire de nouvelles analyses en fonction des trois premières limites, le RCUD probable est entaché d'une incertitude importante. La seule prise en compte de données d'entrée plus probables pour ce qui est des couts fait passer le RCUD par QALY à 42 000 \$ pour la sous-population visée par la demande et à 47 000 \$ pour l'ensemble de la population de patients couverte par l'indication approuvée par Santé Canada (nouvelles analyses du PCEM).

Au prix proposé de 3,57 \$ l'unité (un flacon contient 200 unités), le cout annuel de l'OA va de 2856 \$ à 3570 \$, selon le nombre de fois par année où le médicament est administré (et compte tenu du gaspillage lié à l'administration partielle du contenu du flacon).

Autres sujets de discussion :

Le CCEM a fait les observations suivantes :

- Les essais PREEMPT-1 et PREEMPT-2 n'ont pas spécifiquement exclu les patients présentant des céphalées par surconsommation de médicaments, trouble différent de la migraine chronique.
- Selon les commentaires d'un groupe de patients, de nombreux patients atteints de migraine chronique mentionnent une réduction de 50 % du nombre de jours de céphalée comme un marqueur de l'efficacité. Cette réduction est nettement inférieure à celle produite par l'OA dans les essais PREEMPT-1 et PREEMPT-2.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM a souligné que les données probantes étaient insuffisantes.

- On manque de données sur l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'OA pour la prophylaxie des céphalées chez les adultes atteints de migraine chronique.

Membres du CCEM

D^r Robert Peterson (président), D^{re} Lindsay Nicolle (vice-présidente), D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, Mme Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D^r John Hawboldt, D^r Peter Jamieson, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r James Silvius et D^r Adil Virani

Absences :

19 mars 2014 : aucune

28 mai 2014 : aucune

Conflits d'intérêts :

19 mars 2014 : aucun

28 mai 2014 : aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

Programme commun d'évaluation des médicaments

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – 19 mars 2014; Réexamen du CCEM : 21 mai 2014

Avis de recommandation finale du CCEM – 28 mai 2014

© 2014 ACMTS

Page 7 sur 7