

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale)

AbobotulinumtoxinA (Dysport Therapeutic — Ipsen Biopharmaceuticals Canada)

Indication : pour réduire les symptômes subjectifs et les signes objectifs de dystonie cervicale (torticolis spasmodique) chez l'adulte

RECOMMANDATION :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'abobotulinumtoxinA pour réduire les symptômes subjectifs et les signes objectifs de dystonie cervicale (torticolis spasmodique) chez l'adulte sans égard à ses antécédents de traitement par la toxine botulinique, sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions :

1. La rembourser selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent à d'autres toxines botuliniques de type A couvertes.
2. Une baisse de prix.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement
d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : Juillet 2017

Longueur du rapport : 9 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Abréviations

aboBoNTA	abobotulinumtoxinA (Dysport Therapeutic)
BoNT	toxine botulinique
CCEM	Comité canadien d'expertise sur les médicaments
CTI	comparaison de traitements indirecte
DC	dystonie cervicale
DI	double insu
DMIC	différence minimale d'importance clinique
ECR	essai clinique comparatif randomisé
ÉVA	échelle visuelle analogique
IC	intervalle de confiance
II	incident indésirable
incoBoNTA	incobotulinumtoxinA (Xeomin)
onaBoNTA	onabotulinumtoxinA (Botox)
PCEM	Programme commun d'évaluation des médicaments
SC	Santé Canada
SF-36	questionnaire Short Form (36) Health Survey
TS	torticollis spasmodique
TWSTRS	échelle Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

AbobotulinumtoxinA (Dysport Therapeutic — Ipsen Biopharmaceuticals Canada)

Indication : Pour réduire les symptômes subjectifs et les signes objectifs de dystonie cervicale (torticollis spasmodique) chez l'adulte

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'abobotulinumtoxinA (aboBoNTA, Dysport Therapeutic) pour réduire les symptômes subjectifs et les signes objectifs de dystonie cervicale (DC) (torticollis spasmodique [TS]) chez l'adulte sans égard à ses antécédents de traitement par la toxine botulinique, sous réserve des conditions que voici :

Conditions :

1. La rembourser selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent aux autres toxines botuliniques de type A couvertes.
2. Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs avec placebo et randomisés démontrent une amélioration statistiquement significative en quatre semaines sous l'angle du principal résultat d'intérêt, soit la note de l'échelle Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Score (TWSTRS), grâce à une dose unique d'aboBoNTA comparativement au placebo (différence moyenne entre les groupes [DM] de $-6,0$ points; intervalle de confiance [IC] à 95 % de $-10,6$ à -1 ; $P = 0,013$ dans l'étude 45 et DM de $-8,9$ points; IC à 95 % de $-12,94$ à $-4,74$, $P < 0,0001$ dans l'étude 51). L'amélioration de la note totale à l'échelle TWSTRS observée la semaine 4 avec l'aboBoNTA se maintient la semaine 8 et dure jusqu'à la semaine 12, mais à un degré moindre, dans les deux études.
2. Au prix indiqué, le coût du traitement par l'aboBoNTA dépasse celui du traitement par l'onobotulinumtoxinA (onaBoNTA, Botox) et celui du traitement par l'incobotulinumtoxinA (incoBoNTA, Xeomin).

À souligner :

Faute de données probantes, l'on ne peut évaluer si l'utilisation séquentielle de l'aboBoNTA serait efficace chez les personnes qui n'ont pas bien répondu à une toxine botulinique. Les essais cliniques ont exclu les personnes n'ayant pas bien répondu à une toxine botulinique.

Points de discussion :

- À l'heure actuelle, il n'y a pas de données selon lesquelles l'aboBoNTA serait supérieure en pratique clinique aux deux autres toxines botuliniques de type A commercialisées au Canada. Outre les deux essais cliniques comparatifs avec placebo, le CCEM a pris en considération quatre essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) comparant l'onaBoNTA et l'aboBoNTA à une posologie différente de celle autorisée par Santé Canada (SC). Dans ces essais cliniques, l'aboBoNTA (rapport de dose entre aboBoNTA et onaBoNTA allant de 1,7:1 à 4:1) a un profil d'innocuité semblable à celui de l'onaBoNTA dans le traitement de la DC chez des personnes ayant présenté une réponse stable à l'onaBoNTA auparavant, mais il est incertain si son efficacité est comparable. La métaanalyse en réseau de Han et une comparaison de traitements indirecte (CTI) présentée par le fabricant arrivent à la conclusion que, quatre semaines après l'injection, l'aboBoNTA, l'onaBoNTA et l'incoBoNTA ont un profil d'efficacité et d'innocuité semblable apparemment.
- Il n'y a pas de preuves issues de comparaisons directes permettant d'évaluer la durée de l'effet exercé par l'aboBoNTA comparativement à l'onaBoNTA ou à l'incoBoNTA dans le traitement de la DC.

Contexte :

SC a autorisé l'usage de l'aboBoNTA pour réduire les symptômes subjectifs et les signes objectifs de DC (TS) chez l'adulte. L'aboBoNTA est une neurotoxine botulinique (BoNT) de type A (agent bloquant la transmission neuromusculaire) purifiée provenant de *Clostridium botulinum*. Le médicament est offert sous forme de poudre stérile et lyophilisée à reconstituer en solution pour injection (300 U et 500 U par fiole). La posologie autorisée par SC est d'une dose initiale de 500 U par injection intramusculaire répartie dans les muscles touchés, sans égard aux antécédents de traitement par une toxine botulinique. Dans les essais cliniques, les doses subséquentes vont de 250 U à 1 000 U. La nouvelle dose, le cas échéant, doit être espacée d'au moins 12 semaines. La dose supérieure à 1 000 U n'est pas recommandée.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR et d'études pivots sur l'aboBoNTA dans le traitement de la DC (TS) chez la personne de 18 ans ou plus, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes de DC.

Observations de patients

Un groupe de défense des intérêts de patients, la Fondation de recherche médicale sur la dystonie Canada, a transmis des commentaires sur ce médicament. L'information provient d'un sondage en ligne auprès de patients et de deux entrevues.

Symptômes de DC :

- Les patients atteints de DC sont aux prises avec une gamme de symptômes qui sont la source d'une souffrance physique et émotionnelle. Le symptôme physique qu'il importe de maîtriser est la douleur cervicale. Les autres symptômes comprennent la fatigue, les mouvements musculaires involontaires qui entraînent une torsion du thorax et de la tête, des tremblements et qui limitent l'activité physique. Nombre de patients ne peuvent plus travailler ni s'adonner à des activités de loisirs ou participer à des activités sociales. La douleur, l'isolement et les limitations physiques occasionnent une perte d'autonomie, d'assurance et de bien-être qui accroît le risque de dépression et d'anxiété.

Traitement actuel et besoins à combler :

- La grande majorité des patients ayant participé au sondage (85 %) ont été traités par une toxine botulinique de type A, plus précisément par l'onaBoNTA (Botox). Tandis qu'une majorité (62 %) est encore traitée par ce médicament, 13 % font usage de l'incoBoNTA (Xeomin). Un peu plus des deux tiers ont fait l'essai d'un traitement oral non précisé. Des patients ont fait appel également à des options non pharmacologiques, notamment la physiothérapie, l'acupuncture et le cannabis médicinal. Cela pourrait être révélateur d'une insatisfaction générale pour tous ces traitements jugés peu efficaces et d'un vif souhait de trouver une intervention ou une combinaison d'interventions efficace. Seuls quelques patients (4 sur 80) indiquent que leur traitement actuel offre une excellente maîtrise des céphalées, alors que 6 sur 80 font état d'une très bonne maîtrise des céphalées. Quant à la douleur cervicale, vue comme le plus important symptôme à maîtriser, moins du quart des répondants estime que leur traitement actuel la maîtrise de manière excellente ou très bonne. Les incidents indésirables les plus fréquemment mentionnés par les répondants sont la « faiblesse musculaire dans la région du point d'injection » et « les maux de tête, la raideur musculaire, la douleur cervicale ou dorsale ». L'insuffisance des moyens financiers pour obtenir le traitement, la difficulté à trouver un spécialiste expérimenté dans le traitement de la DC et la nécessité de franchir de longues distances pour recevoir le traitement sont des obstacles au traitement pour certains patients.

Antécédents de traitement par l'aboBoNTA :

- Un patient ayant utilisé le médicament affirme que celui-ci a atténué ses symptômes. L'aidant de ce patient précise que grâce à ce médicament, les injections étaient moins fréquentes qu'avec l'onaBoNTA.

Essais cliniques

La revue systématique englobe deux ECR pivots, comparatifs avec placebo et à double insu (DI) (études 45 et 51) qui comparent l'aboBoNTA (500 U, injection intramusculaire unique) et le placebo dans le traitement de la DC. Les deux essais ont recruté des personnes atteintes de DC avec ou sans antécédents de traitement par l'onaBoNTA. Dans l'ensemble, 196 patients sont répartis de manière aléatoire dans les groupes d'intervention, soit 80 patients dans l'étude 45 et 116 patients dans l'étude 51. Dans l'étude 45, le taux de cessation de traitement la semaine 12 dans les groupes de l'aboBoNTA et du placebo est respectivement de ■■■ et de ■■■. Dans l'étude 51, le taux de cessation de traitement la semaine 12 dans les groupes de l'aboBoNTA et du placebo est respectivement de ■■■ et de ■■■.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

La note globale et la note des sous-échelles (gravité, incapacité et douleur) de l'échelle TWSTRS : L'échelle TWSTRS est conçue précisément pour les essais cliniques portant sur la DC; l'outil est accepté par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et SC. L'instrument mesure trois domaines à l'aide de trois sous-échelles : la gravité des symptômes (11 items, notés par un clinicien); l'incapacité (6 items, notés par le patient); la douleur (3 items, notés par le patient). Les sous-échelles de la gravité (note allant de 0 à 35), de l'incapacité (note allant de 0 à 30) et de la douleur (note allant de 0 à 20) évaluent des aspects distincts de la DC. La note globale (allant de 0 à 85) correspond à la somme des notes des sous-échelles; plus la note est haute, plus la DC est grave. Une diminution de la note globale ou de la note d'une sous-échelle indique une amélioration de l'état du patient. La différence minimale d'importance clinique (DMIC) n'a pas été établie.

L'évaluation par le patient et par le chercheur des symptômes selon une échelle visuelle analogique (ÉVA) : Le patient et le chercheur évaluent l'évolution des signes et des symptômes de DC d'après une ÉVA dont le centre correspond à l'absence de changement par rapport à l'état initial. L'ÉVA va de 0 à 100 mm, où 0 mm indique l'état le pire et 100 mm l'absence de symptômes.

La douleur (évaluation à l'aide d'une ÉVA) : L'ÉVA est une méthode courante de mesure de la douleur. L'échelle va de 0 mm à 100 mm. La validité de l'ÉVA dans la mesure de la douleur musculaire est appuyée par des preuves. Toutefois, nous n'avons rien relevé dans la documentation qui évalue la validité de l'ÉVA ou la DMIC dans la DC.

Le questionnaire SF-36 Health Survey : Le questionnaire évalue la qualité de vie liée à la santé. Il porte sur huit domaines : capacité fonctionnelle physique, douleur, perceptions de la santé en général, vitalité, fonctionnement social, état psychologique, et restrictions dans les activités en raison de problèmes physiques ou de problèmes affectifs. Ces domaines sont regroupés en un sommaire de l'état physique et un sommaire de l'état mental. Toutes les échelles vont de 0 (le pire état possible) à 100 (le meilleur état possible). L'outil a été évalué chez des patients atteints de DC et sa validité et sa fiabilité ont été établies. La DMIC pour la DC est inconnue, quoique celle recommandée en général soit de 2 points au sommaire de l'état physique et de 3 points au sommaire de l'état mental.

La réponse thérapeutique : La réponse au traitement s'entend d'une diminution minimale de 30 % de la note globale à l'échelle TWSTRS et de 10 points par rapport à la note globale initiale.

La réussite thérapeutique et l'évaluation globale par le chercheur — efficacité et innocuité dans la prise en charge de la DC : Comme le mentionne le fabricant, cette mesure représente l'impression générale de changement du chercheur. L'évaluation des patients par les chercheurs aboutit à l'une ou l'autre de deux constatations : un changement positif ou un changement néfaste. La réussite thérapeutique désigne l'évaluation de l'efficacité globale qualifiée de « meilleure » ou de « bien meilleure » et l'évaluation de l'innocuité qualifiée au pire de « modérée ». Nous n'avons rien cerné dans la documentation qui soutienne la validité ou la fiabilité de cette mesure.

La durée de l'effet : La durée de l'effet ou durée de la réponse (délai de traitement subséquent ou nouveau traitement) s'entend de la période qui va de la date d'administration du médicament à l'étude à la date du traitement subséquent ou nouveau traitement. Cette période n'est calculée que pour les patients ayant manifesté une réponse au traitement. Le nouveau traitement ou traitement

subséquent est indiqué si la réponse au traitement selon la note globale à l'échelle TWSTRS s'atténue pour ne représenter qu'une diminution de moins de 10 % de la note globale de référence.

Les effets néfastes (incidents indésirables graves, incidents indésirables dans l'ensemble et abandons de traitement pour cause d'effets indésirables)

Le principal critère d'évaluation dans les deux ECR est la note globale à l'échelle TWSTRS la semaine 4. Les résultats ou paramètres indicateurs d'une diminution des symptômes (p. ex., note globale et note des sous-échelles TWSTRS, évaluation des symptômes par les patients et les chercheurs à l'aide de l'ÉVA, la douleur, l'incapacité et la qualité de vie) sont les aspects importants pour le groupe de défense des intérêts des patients.

Efficacité

Dans l'étude 45, la variation moyenne ajustée (moyenne \pm erreur type [ET]) de la note globale TWSTRS la semaine 4 est de $9,6 \pm 2,0$ points dans le groupe de l'aboBoNTA et de $3,7 \pm 1,8$ points dans le groupe du placebo. La DM de variation entre les groupes (aboBoNTA moins placebo) est statistiquement significative ($-6,0$ points; IC à 95 % de $-10,6$ à -1 , $P = 0,013$). Dans l'étude 51, la variation ajustée moyenne par les moindres carrés \pm ET de la note globale TWSTRS la semaine 4 dans le groupe de l'aboBoNTA et dans le groupe du placebo est respectivement de $15,58 \pm 1,95$ points et de $6,74 \pm 2,03$ points (IC à 95 % de $-12,94$ à $-4,74$, $P < 0,0001$). Dans les deux études, l'amélioration observée la semaine 4 dans le groupe de l'aboBoNTA sous l'angle de la note globale TWSTRS se maintient la semaine 8 et est encore présente la semaine 12 quoiqu'à un degré moindre. Dans l'étude 51, des analyses par sous-groupes en fonction de la note globale à l'échelle TWSTRS constatent que, selon les résultats sur ce plan les semaines 4, 8 et 12, l'efficacité est la même chez les patients jamais traités par une toxine botulinique et les patients qui ont expérimenté la toxine.

Dans les deux études, 45 et 51, les notes aux sous-échelles TWSTRS (gravité, incapacité et douleur) illustrent une plus grande amélioration dans le groupe de l'aboBoNTA que dans le groupe du placebo de la semaine 4 à la semaine 12. Dans l'étude 45, la différence entre les groupes d'intervention quant à la variation les semaines 4, 8 et 12 des notes aux trois sous-échelles TWSTRS est statistiquement significative et favorable à l'aboBoNTA. Cependant, il n'y a pas d'analyse statistique de la différence entre les groupes sur ce plan dans l'étude 51.

Dans l'étude 45, l'amélioration statistiquement significative observée la semaine 4 dans le groupe de l'aboBoNTA se maintient les semaines 8 et 12; les patients libres de tout symptôme sont plus nombreux dans le groupe de l'aboBoNTA que dans le groupe du placebo les semaines 8 et 12. À la semaine 12, les signes et les symptômes dans le groupe de l'aboBoNTA sont revenus à ce qu'ils étaient au début de l'étude, alors qu'ils demeurent notablement pires que ce qu'ils étaient dans le groupe du placebo.

Dans les deux études, 45 et 51, la douleur selon l'ÉVA s'est beaucoup plus atténuée dans le groupe de l'aboBoNTA que dans le groupe du placebo de la semaine 4 à la semaine 12. Toutefois, la différence de variation entre les groupes est statistiquement significative les semaines 4 et 8, mais pas la semaine 12 dans l'étude 45. À la semaine 12, les notes de la douleur à l'ÉVA dans les deux groupes étaient presque revenues à ce qu'elles étaient au début de l'étude.

Dans l'étude 51, la variation du score au questionnaire SF-36 par rapport à sa valeur initiale n'est pas statistiquement significative ni dans l'un ni dans l'autre groupe.

Dans l'étude 45, la proportion de patients qui répondent au traitement est plus grande dans le groupe de l'aboBoNTA que dans le groupe du placebo la semaine 4 (38 % versus 16 %), la semaine 8 (27 % versus 9 %) et la semaine 12 (19 % versus 7 %). Dans l'étude 51, la proportion de patients qui répondent au traitement est plus grande dans le groupe de l'aboBoNTA que dans le groupe du placebo les semaines 4, 8 et 12. Dans les deux ECR, les patients qui répondent au traitement sont statistiquement plus nombreux parmi ceux qui ont reçu l'aboBoNTA que parmi ceux qui ont reçu le placebo les semaines 4 et 8, mais pas la semaine 12.

Réussite thérapeutique/évaluation globale du chercheur (efficacité et innocuité)

Dans l'étude 45, les patients qui correspondent à la définition de réussite thérapeutique sont plus nombreux dans le groupe de l'aboBoNTA (35 %) que dans le groupe du placebo (23 %) la semaine 12. Du point de vue de la réussite thérapeutique, il n'y a pas

de différence statistiquement significative entre l'aboBoNTA et le placebo. La prudence s'impose dans l'interprétation de ces résultats au vu du très haut taux de cessation de traitement durant la phase à DI. Dans l'étude 51, le taux de réussite thérapeutique dans le groupe de l'aboBoNTA et le groupe du placebo est respectivement de 58 % et de 16 %.

Au cours de la phase à DI de l'étude 45, la durée de l'effet (moyenne \pm ÉT) chez les patients qui répondent au traitement par l'aboBoNTA est de $22,8 \pm 12,5$ semaines (fourchette de 9 à 46 semaines). Dans la phase de prolongation en mode ouvert de cette étude, la durée moyenne de l'effet pour les trois traitements subséquents (ou traitements à nouveau) est respectivement de [REDACTED], de [REDACTED] et de [REDACTED]. La fourchette de durées va de [REDACTED]. Dans la phase de prolongation en mode ouvert de l'étude 51, la durée moyenne de l'effet (\pm ÉT) est respectivement de [REDACTED], de [REDACTED] et de [REDACTED] dans les trois cycles de traitement ([REDACTED]). La fourchette globale des durées de l'effet est de [REDACTED].

Somme toute, les résultats sur l'efficacité des études 45 et 51 indiquent un effet thérapeutique, et ils sont cohérents pour tous les critères d'évaluation principaux et la plupart des critères d'évaluation secondaires, démontrant que l'aboBoNTA est plus efficace que le placebo pour réduire les symptômes et les signes de DC. Cependant, en raison des nombreuses limites méthodologiques des ECR, en particulier du taux d'abandons élevé à la phase à DI de l'étude 45, la circonspection est de mise dans l'interprétation des constatations rapportées dans l'étude 45 après la semaine 4.

Outre les deux ECR pivots comparatifs avec placebo, quatre ECR comparatifs avec onaBoNTA où les schémas posologiques de l'aboBoNTA ne sont pas ceux autorisés par SC (rapport de doses entre aboBoNTA et onaBoNTA de 1,7:1 à 4:1) constatent que les deux médicaments ont un profil d'innocuité semblable, mais demeurent incertains quant à savoir si leur efficacité est comparable dans le traitement de la DC chez des patients qui ont présenté par le passé une réponse stable à l'onaBoNTA. Aucune comparaison directe n'évalue la durée de l'effet de l'aboBoNTA comparativement à l'onaBoNTA ou à l'incoBoNTA dans le traitement de la DC. La métaanalyse en réseau de Han et une CTI présentée par le fabricant en arrivent à la conclusion que, quatre semaines après l'injection, l'aboBoNTA, l'onaBoNTA et l'incoBoNTA ont un profil d'efficacité et d'innocuité semblable apparemment.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

En général, l'aboBoNTA a un profil d'innocuité semblable à celui du placebo. L'étude 45 observe une incidence numériquement plus élevée dans le groupe de l'aboBoNTA (écart de 5 % avec le placebo) de douleur au point d'injection (38 % versus 23 %), de douleur au cou/aux épaules (38 % versus 30 %) et de fatigue (35 % versus 30 %), tous des incidents plus fréquents que dans le groupe du placebo des deux ECR. L'incidence globale des événements indésirables est beaucoup plus basse dans l'étude 51 que dans l'étude 45, ce qui pourrait s'expliquer par le mode de présentation différent des incidents indésirables. C'est-à-dire que dans l'étude 45, les incidents indésirables sont consignés conformément à une liste de vérification des 10 incidents indésirables courants avec le traitement des muscles cervicaux par la toxine botulinique (dysphagie, sécheresse buccale, changements dans la voix, faiblesse musculaire cervicale, faiblesse de la mâchoire, faiblesse des membres, fatigue, difficulté respiratoire, inconfort au point d'injection et troubles visuels). L'étude 51 ne fait pas mention d'une liste de vérification. Les incidents indésirables graves sont rares dans les deux études. Durant la phase à DI, il n'y a pas d'abandons de traitement pour cause d'effets indésirables. Ni l'une ni l'autre des études ne rapportent de décès.

Cout et rapport cout/efficacité

Le prix de la fiole à usage unique de 300 U d'aboBoNTA et de celle de 500 U est respectivement de 428,40 \$ et de 714 \$. La dose initiale recommandée est de 500 U en injection intramusculaire, répartis dans les muscles touchés, sans égard aux antécédents de traitement par une toxine botulinique; la dose subséquente, lorsque l'effet de l'injection précédente s'atténue et à un intervalle minimal de 12 semaines, va de 250 U à 1 000 U répartis dans les muscles touchés. Le cout du traitement initial est de 714 \$ et celui des traitements subséquents va de 428 \$ à 1428 \$.

Le fabricant a présenté une analyse de comparaison de couts reposant sur une analyse d'impact budgétaire laquelle estime les couts de médicament d'après les demandes de remboursement de l'onaBoNTA et de l'incoBoNTA dans la période allant d'avril 2015 à mars 2016. Les demandes de remboursement adressées au Programme de médicaments de l'Ontario sont celles ayant trait à la DC. Le fabricant postule que les médicaments sont similaires sur le plan clinique en s'appuyant sur quatre essais cliniques

comparant le traitement initial par l'aboBoNTA et celui par l'onaBoNTA et sur une CTI inédite qui permet d'ajouter l'incoBoNTA comme comparateur. Le cout des médicaments provient de la liste de prix du Programme de médicaments de l'Ontario et du fabricant; l'analyse tient pour acquis que le reste d'une fiole utilisée en partie va au rebut et que tous les autres couts, notamment ceux relatifs à l'administration des médicaments et à la surveillance, sont égaux. Le scénario du fabricant veut que tous les remboursements de comparateur (onaBoNTA et incoBoNTA) soient remplacés par l'aboBoNTA. La dose d'aboBoNTA déterminée par demande de remboursement est conforme au rapport de trois pour un, ou y est inférieure, observé dans les essais cliniques, la dose maximale étant fixée à 1 000 U.

Le fabricant estime que si l'on remboursait l'aboBoNTA dans le traitement de la DC plutôt que l'onaBoNTA ou l'incoBoNTA dont il est question dans les demandes de remboursement, l'on obtiendrait des économies annuelles d'environ 174 000 \$.

Les principales limites de l'analyse du fabricant tiennent à l'incertitude au sujet de la thèse de la similarité clinique des comparateurs, au recours à une analyse d'impact budgétaire selon laquelle l'aboBoNTA s'accapare 100 % du marché de préférence à une analyse de couts centrée sur le patient, à la conversion inappropriée des doses voulant que la dose maximale d'aboBoNTA soit plafonnée en deçà de la dose équivalente des comparateurs et au scénario d'une durée de traitement étendue faisant en sorte que seules les doses les plus basses d'aboBoNTA correspondent à une durée de plus de 12 semaines par rapport aux comparateurs.

Selon les propres analyses du PCEM où le rapport de doses entre l'aboBoNTA et les comparateurs est de 2,5:1 et où la durée de l'effet est de 12 semaines :

- D'après les modalités d'utilisation de l'onaBoNTA indiquées par les données des demandes de remboursement, l'aboBoNTA (4 641 \$ par patient par an) est en moyenne 189 \$ plus cher que l'onaBoNTA (4 452 \$ par patient par an).
- D'après les modalités d'utilisation de l'incoBoNTA indiquées par les données des demandes de remboursement, l'aboBoNTA (4 492 \$ par patient par an) est en moyenne 502 \$ plus cher que l'incoBoNTA (3 990 \$ par patient par an).

L'analyse du PCEM tenant compte uniquement de la distribution des doses étudiée dans les essais cliniques comparant directement l'aboBoNTA et l'onaBoNTA produit des résultats semblables à ceux de l'analyse fondée sur les données des demandes de remboursement.

Selon les analyses du PCEM, le cout de l'unité d'aboBoNTA devrait diminuer de 3,3 % pour que le médicament ne soit pas plus cher à l'utilisation que l'onaBoNTA et de 11,2 % pour que le médicament ne soit pas plus cher à l'utilisation que l'incoBoNTA.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 21 juin 2017

Absences :

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun