



Programme commun d'évaluation
des médicaments
Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Juillet 2015

| | |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Médicament | onabotulinumtoxinA injectable (Botox) |
| Indication | Traitement prophylactique des céphalées chez l'adulte atteint de migraine chronique (au moins 15 jours par mois de céphalée durant quatre heures ou plus). |
| Demande d'inscription | <p>Pour 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) après l'échec (soit efficacité insuffisante, intolérance ou contraindication clinique) du traitement par au moins trois médicaments prophylactiques à prendre par voie orale.</p> <p>On doit abandonner le traitement quand on n'obtient pas une réponse au traitement suffisante (réduction d'au moins 30 % du nombre de jours de céphalée par mois) après deux cycles de traitement.</p> |
| Fabricant(s) | Allergan Inc. |

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

Sommaire de l'examen clinique

Introduction

La migraine est un trouble neurologique débilitant courant qui est caractérisé par des céphalées à répétition accompagnées de nausées, vomissements, photophobie ou phonophobie. Les épisodes peuvent durer entre quatre et 72 heures et être précédés d'une aura (perturbation de la vue ou de l'ouïe). Il y a deux sous-types de migraine, soit la migraine épisodique (MÉ) et la migraine chronique (MC), qui se distinguent de par la fréquence des céphalées. La MC est décrite dans la version bêta de la Classification internationale des troubles céphaliques, 3^e édition (ICHD-3) comme une céphalée survenant au moins 15 jours par mois pendant plus de trois mois et ayant les caractéristiques d'une migraine au moins huit jours par mois¹. Chez certains patients, la MÉ, soit moins de 15 jours par mois de céphalée, peut évoluer vers la MC¹. On croit que chaque année, la MÉ évolue vers la MC dans 2,5 % des cas.

L'onabotulinumtoxinA est un complexe purifié de neurotoxine produit par la fermentation de *Clostridium botulinum* de type A. Au Canada, l'onabotulinumtoxinA est le seul médicament autorisé par Santé Canada pour la prophylaxie de la MC. D'autres médicaments sont utilisés sans autorisation pour la prophylaxie de la MC, dont les bêtabloquants et les antidépresseurs tricycliques.

L'indication faisant l'objet de l'examen figure ci-dessous.

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indication faisant l'objet de l'examen |
| Traitement prophylactique des céphalées chez l'adulte atteint de migraine chronique (au moins 15 jours par mois de céphalée durant quatre heures ou plus). |
| Critères d'inscription aux listes de médicaments demandés par le commanditaire |
| Pour 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) après l'échec (soit efficacité insuffisante, intolérance ou contre-indication clinique) du traitement par au moins trois médicaments prophylactiques à prendre par voie orale. |
| On doit abandonner le traitement quand on n'obtient pas une réponse au traitement suffisante (réduction d'au moins 30 % du nombre de jours de céphalée par mois) après deux cycles de traitement. |

Le présent examen a pour objet d'évaluer les avantages et effets néfastes de l'onabotulinumtoxinA injectable (Botox) administré à des doses de 155 à 195 unités (U) pour la prophylaxie des céphalées chez les adultes atteints de MC.

Résultats et interprétation

Études retenues

Deux essais de supériorité commandités par le fabricant qui étaient multicentriques, de phase III, à double insu, en groupes parallèles, randomisés et contrôlés par placebo répondaient aux critères d'inclusion du présent examen. Le plan des études 079 (N = 679) et 080 (N = 705) était identique. Les deux essais ont été menés auprès de patients de 18 à 65 ans ayant des antécédents de trouble céphalique, soit au moins 15 jours de céphalée par mois (JCPM). Chez ces patients, chaque jour de céphalée devait comporter au moins quatre heures de maux de tête continus, au moins 50 % des jours

de céphalée au départ devaient être des migraines ou des migraines probables et au moins quatre épisodes de céphalée distincts devaient durer au moins quatre heures. Les deux études ont duré 60 semaines et comportaient une période de prérandomisation (initiale) de quatre semaines, une période de traitement à double insu (DI) de 24 semaines et une période de prolongation ouverte (PO) de 32 semaines.

Pour la période de traitement à DI, les patients ont été randomisés pour recevoir 155 U d'onabotulinumtoxinA ou un placebo par voie intramusculaire (IM) à des points fixes de la tête et du cou le jour 0 et la 12^e semaine. La dose pouvait, à la discrétion de l'investigateur, être augmentée de 40 U selon une méthode de surveillance de la douleur. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude 079 était la fréquence des épisodes de céphalée par période de 28 jours jusqu'à la 24^e semaine par rapport au début de l'étude. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude 080 était le nombre de jours de céphalée par période de 28 jours jusqu'à la 24^e semaine par rapport au début de l'étude.

Les principales limites des données probantes disponibles comprennent le manque d'essais visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de l'onabotulinumtoxinA à celles des traitements prophylactiques habituels de la MC, la difficulté du maintien de l'insu et le déséquilibre initial entre le groupe traité par l'onabotulinumtoxinA et le groupe placebo de l'étude 079 pour ce qui est de certaines des caractéristiques des patients. L'efficacité et l'innocuité à long terme de l'onabotulinumtoxinA n'ont pas encore été déterminées; seules deux doses d'onabotulinumtoxinA ont été administrées au cours de la période de traitement à DI des deux études et la durée totale (période de traitement à DI et période de PO) des deux études a été courte (un an). On n'a en outre pas fait d'ajustements pour l'erreur de type I pour tous les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité. De plus, compte tenu des caractéristiques des patients inscrits aux essais, on a peu de données probantes sur les patients de sexe masculin, les patients présentant des troubles concomitants et les patients dont la maladie est moins grave (score du questionnaire HIT-6 [Headache Impact Test-6] de moins de 65).

Efficacité

Les principaux critères d'évaluation déterminés au préalable pour le présent examen étaient la qualité de vie liée à la santé (QVLS), d'autres résultats déclarés par les patients et la prise de médicaments contre les céphalées aiguës. La QVLS a été mesurée au moyen du questionnaire MSQ (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire) dans les deux études. Les variations moyennes par rapport au début de l'étude des scores des trois dimensions du questionnaire MSQ (limitation des activités, interruption des activités et émotions) chez les patients traités par l'onabotulinumtoxinA démontrent que les résultats étaient cliniquement importants et systématiques à la 12^e semaine et à la fin de la période de traitement à DI (24^e semaine) dans les deux études. L'expert clinicien ayant participé à l'examen a confirmé que l'importance des réductions observées des scores des trois dimensions était cliniquement importante. De plus, la comparaison entre les groupes traités par l'onabotulinumtoxinA et les groupes placebo révèle que les différences entre les groupes étaient statistiquement significatives aux 12^e et 24^e semaines; on n'a toutefois pas déterminé la différence minimale cliniquement importante (DMCI) pour la différence entre les groupes.

Le questionnaire HIT-6 permet d'évaluer l'état de santé au moyen d'une série de questions qui quantifient l'impact de la céphalée sur la vie du patient. Les variations du score total moyen du questionnaire HIT-6 par rapport au départ ont été plus grandes avec l'onabotulinumtoxinA qu'avec le placebo ($p < 0,001$) au cours des deux études, et la différence a été statistiquement significative. La

différence entre les groupes à la 24^e semaine a été de 2,3 points dans l'étude 079 et de 2,5 points dans l'étude 080 (la DMCI était de 2,3).

Il y avait environ huit ou neuf jours de céphalée de moins par mois (il y en avait 20 par mois au départ) chez les patients traités par l'onabotulinumtoxinA à la fin de la période de traitement à DI des deux études. Chez les patients des groupes placebo, le nombre de JCPM a baissé de six ou sept. La différence entre les groupes a favorisé l'onabotulinumtoxinA par rapport au placebo, et de façon statistiquement significative : il y a eu environ un à deux JCPM de moins dans les groupes traités par l'onabotulinumtoxinA, différence peu susceptible d'avoir une portée clinique. La plus grande réduction du nombre de jours de céphalée dans les groupes traités par l'onabotulinumtoxinA que dans les groupes placebo ne s'est pas traduite par une réduction plus marquée de la prise de médicaments contre les céphalées aiguës. Dans les deux groupes traités, il y a eu une réduction de huit à dix du nombre mensuel de prises de médicaments, mais la nécessité des médicaments contre les percées de douleur n'a pas été totalement éliminée. Il y a eu une réduction statistiquement significative du nombre d'épisodes de céphalée en faveur de l'onabotulinumtoxinA seulement dans l'étude 080.

Les autres critères secondaires d'évaluation de l'efficacité d'intérêt pour lesquels la différence a atteint le seuil de signification statistique et favorisé l'onabotulinumtoxinA par rapport au placebo ont été le nombre de jours de migraine/migraine probable dans les études 079 et 080 et le score du questionnaire HIT-6 correspondant à la catégorie grave, le nombre de jours de céphalée d'intensité modérée ou forte et le nombre cumulatif d'heures de céphalée grave pendant les jours de céphalée dans l'étude 080. Les effets du traitement ont en général été plus marqués dans l'étude 080 que dans l'étude 079 et le seuil de signification statistique a été atteint pour davantage de critères d'évaluation dans l'étude 080. On comprend mal pourquoi il en a été ainsi, mais il se pourrait que ce soit en raison des différences initiales entre les groupes de l'étude 079, dans laquelle les patients du groupe placebo présentaient davantage d'épisodes de céphalée et de migraine que ceux du groupe traité par l'onabotulinumtoxinA. De plus, la plus grande amélioration pour ce qui est de tous les critères d'évaluation de l'efficacité a été observée à la 12^e semaine, les avantages supplémentaires ayant été faibles à la 24^e semaine, ce qui indique que la réponse la plus marquée a été obtenue après le premier traitement.

Chez les patients qui avaient déjà pris trois médicaments prophylactiques ou plus, la réponse au traitement a été conforme aux résultats globaux pour tous les critères d'évaluation. Toutefois, comme ces analyses ont été effectuées à postériori, leurs résultats devront être confirmés.

Au cours de la période de PO, tous les patients ont été traités par l'onabotulinumtoxinA pendant 32 semaines. Indépendamment du groupe dont les patients faisaient partie pendant la période de traitement à DI, il n'y avait pas de différences entre les groupes à la fin de la période de PO pour la plupart des critères d'évaluation. Indépendamment du groupe dont les patients faisaient partie pendant la période de traitement à DI, il y avait des améliorations du score des questionnaires MSQ et HIT-6 à la fin des études 079 et 080 par rapport au début de la période de traitement à DI. Il y avait de dix à onze jours de céphalée et de migraine/migraine probable de moins par mois à la 56^e semaine (il y en avait environ 19 à 20 au début des études). Les patients n'ont pu cesser complètement de prendre des médicaments contre les céphalées aiguës, plus de 70 % d'entre eux prenant toujours de tels médicaments à la 56^e semaine. Après 56 semaines, environ 25 % des patients avaient abandonné le traitement, mais dans moins de 5 % des cas en raison du manque d'efficacité.

Effets néfastes

Il n'y a pas eu de décès au cours de la période de traitement à DI ni de la période de PO des essais retenus.

Au cours de la période de traitement à DI, la proportion des patients ayant présenté au moins un effet indésirable (EI) a été plus élevée dans les groupes traités par l'onabotulinumtoxinA (60 % dans l'étude 079 et 65 % dans l'étude 080) que dans les groupes placebo (47 % dans l'étude 079 et 56 % dans l'étude 080). Globalement, les EI les plus courants associés à l'onabotulinumtoxinA ont été la cervicalgie, la faiblesse musculaire, la céphalée, la ptose, la douleur au point d'injection, la douleur musculosquelettique, les spasmes musculaires, la raideur musculosquelettique, la myalgie et la migraine. La proportion des patients ayant présenté au moins un effet indésirable grave (EIG) a été plus forte dans les groupes traités par l'onabotulinumtoxinA (5 % dans l'étude 079 et 4 % dans l'étude 080) que dans les groupes placebo (2 % dans les études 079 et 080). Les retraits en raison des effets indésirables (RREI) ont été plus fréquents parmi les patients traités par l'onabotulinumtoxinA que parmi ceux des groupes placebo. La raison la plus courante de l'abandon du traitement a été la céphalée dans l'étude 079 et la migraine dans l'étude 080, mais celles-ci pourraient avoir résulté du manque d'efficacité du médicament plutôt que d'avoir été des EI.

Pendant toute la durée des essais (périodes de traitement à DI et de PO), environ 10 % des patients ont signalé une cervicalgie. Il n'y a pas eu d'importants problèmes d'innocuité, notamment aucun cas de dispersion à distance de la toxine ni d'anaphylaxie.

Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

Le fabricant a présenté une analyse cout-utilité comparant l'onabotulinumtoxinA 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 à prendre par voie orale. La population cible était 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. L'analyse était fondée sur un modèle de Markov comportant sept états de santé, soit six fondés sur le nombre de jours de migraine par cycle de 28 jours (0 à 3 jours, 4 à 9 jours, 10 à 14 jours, 15 à 19 jours, 20 à 23 jours et 24 jours et plus) et l'autre, sur l'abandon du traitement. Les patients étaient dans un des trois états de santé correspondant à la MC (≥ 15 jours) à leur entrée dans le modèle, puis passaient aux autres états de santé selon les données réunies sur les patients des études PREEMPT-1 et PREEMPT-2. Le fabricant a tenu compte des couts du traitement associés à l'onabotulinumtoxinA et aux SSO, ainsi que des couts des ressources médicales utilisées. Les valeurs d'utilité correspondant à chaque état de santé ont été tirées des données sur la qualité de vie spécifiques de la maladie obtenues au moyen du questionnaire [EuroQol 5-Dimensions](#) (EQ-5D) au cours des essais cliniques. Le fabricant a analysé divers scénarios, dont un qui correspondait à la perspective de la société et tenait compte de la perte de productivité. L'horizon de l'analyse a été de trois ans et la durée des cycles a été de 12 semaines. L'évaluation économique du fabricant pour l'ensemble de la population de patients couverte par l'indication approuvée par Santé Canada a donné un cout supplémentaire de 28 940 \$ par année de vie pondérée par la qualité de vie (QALY) gagnée pour l'onabotulinumtoxinA par rapport aux SSO. L'analyse de la sous-population visée par la demande (soit les patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par au moins trois médicaments prophylactiques à prendre par voie orale) a donné un cout supplémentaire de 25 470 \$ par QALY gagnée.

Interprétation et principales limites

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

- Le modèle comprenait des états de santé représentant la MÉ (< 15 JCPM), contre laquelle l'onabotulinumtoxinA n'est pas indiqué. L'inclusion de patients ne souffrant plus de MC pourrait avoir entraîné une surestimation des avantages de l'onabotulinumtoxinA.
- Le choix d'une réduction de 30 % du nombre de céphalées pour définir l'échec du traitement était arbitraire, compte tenu du fait que les essais cliniques n'ont appréhendé que les améliorations de 25 %, 50 % et 75 %. Selon les lignes directrices et les conseils du PCEM, l'objectif clinique du traitement est la réduction de 50 % du nombre de céphalées ou le retour à l'état « MÉ ».
- La MC est une maladie de longue durée, mais l'horizon du modèle économique n'était que de trois ans. Selon le fabricant, l'onabotulinumtoxinA est un traitement préventif et, chez la majorité des patients, il faut poursuivre le traitement pour assurer le maintien de la réponse au traitement et des avantages, comme c'est le cas avec tous les médicaments préventifs². Par conséquent, un horizon plus long pourrait être plus approprié, car on prévoit que les patients prendront l'onabotulinumtoxinA indéfiniment. Comme le traitement de longue durée par l'onabotulinumtoxinA n'a pas été étudié, on ne sait pas si ses effets se maintiennent avec le temps.
- L'évaluation économique du fabricant sous-estime probablement les coûts associés aux consultations médicales, ainsi qu'à l'acquisition et à l'administration de l'onabotulinumtoxinA.

Résultats de l'analyse du Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS

En raison de sa structure, l'évaluation économique du fabricant ne pouvait être modifiée en vue de nouvelles analyses plus susceptibles d'éclairer les recommandations et décisions relatives au remboursement. Toutefois, les modifications ci-dessus des données sur les coûts ont fait augmenter le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) individuellement d'entre 10 % et 28 % par rapport aux résultats de l'hypothèse de base du fabricant tant pour l'ensemble de la population de patients couverte par l'indication approuvée par Santé Canada que pour la sous-population visée par la demande et, collectivement, d'entre 63 % et 65 % (voir la fourchette donnée ci-dessous).

Conclusions

Compte tenu des limites de la structure du modèle, il était impossible d'étudier à fond les limites cernées par le PCEM. Une certaine incertitude entoure donc le rapport cout-efficacité probable de l'onabotulinumtoxinA. En utilisant des données d'entrée plus probables pour ce qui est des coûts, le PCEM a obtenu des rapports cout-utilité différentiels d'entre 42 000 \$ et 47 000 \$ par QALY.

L'onabotulinumtoxinA est offert en flacons à usage unique de 50 U (179 \$), 100 U (357 \$) et 200 U (714 \$). À la dose recommandée de 155 U à 195 U toutes les 12 semaines et au prix proposé, le cout d'un traitement de 12 semaines est de 714 \$.

Pour le présent examen méthodique, on a retenu deux essais de supériorité commandités par le fabricant qui étaient multicentriques, de phase III, à double insu, en groupes parallèles, randomisés et contrôlés par placebo et qui avaient évalué l'efficacité et l'innocuité de l'onabotulinumtoxinA chez les patients atteints de MC. Les résultats des études 079 et 080 donnent à penser que d'après les questionnaires MSQ et HIT-6, l'onabotulinumtoxinA est supérieur au placebo pour améliorer les résultats selon les patients. De plus, à la fin de la période de traitement à DI, il y avait moins de jours de céphalée et de migraine chez les patients traités par l'onabotulinumtoxinA que chez ceux du groupe

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR BOTOX

placébo; toutefois, la différence absolue entre les deux groupes était d'environ un à deux jours et est peu susceptible d'avoir une portée clinique. Les patients ont moins souvent pris des médicaments contre les céphalées aiguës, mais n'ont pu cesser de prendre ces médicaments. Dans les deux groupes traités, il y a eu une amélioration après la première dose et une amélioration moins marquée après la deuxième dose. Il n'y a pas eu de décès, de signes de dispersion de la toxine ni de réactions anaphylactiques. Dans les essais retenus, l'incidence des EIG associés à l'onabotulinumtoxinA a été relativement faible. Les limites des essais comprennent l'absence de comparateur actif, la courte durée, le déséquilibre initial entre les groupes de l'essai 079 pour ce qui est des caractéristiques des patients, l'utilisation de critères d'évaluation subjectifs et la possibilité que les patients aient pu deviner quel traitement ils recevaient. Il se peut que les résultats de l'essai ne puissent être appliqués aux patients de sexe masculin, à ceux dont les migraines sont de moindre gravité ou à ceux qui présentent des troubles concomitants.

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS

| Critère d'évaluation | Étude 191622-079 | | | Étude 191622-080 | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|----------|------------------|-----------------|----------|
| | Ona A | Placébo | Valeur p | Ona A | Placébo | Valeur p |
| Questionnaire MSQ (données observées)^a | | | | | | |
| Limitation des activités | | | | | | |
| Début de l'étude, n | 337 | 335 | | 347 | 358 | |
| Début de l'étude, moyenne (ÉT) | 61,3 (16,58) | 63,1 (17,06) | | 61,7 (16,54) | 59,7 (17,30) | |
| 24 ^e semaine, n | 297 | 288 | | 313 | 334 | |
| Variation par rapport au début de l'étude à la 24 ^e semaine, moyenne (ÉT) | -16,8 (22,19) | -8,8 (20,35) | < 0,001 | -17,2 (22,29) | -8,4 (20,15) | < 0,001 |
| Interruption des activités | | | | | | |
| Début de l'étude, n | 337 | 335 | | 347 | 358 | |
| Début de l'étude, moyenne (ÉT) | 43,2 (20,85) | 46,0 (21,17) | | 44,7 (21,61) | 42,0 (22,12) | |
| 24 ^e semaine, n | 297 | 287 | | 313 | 334 | |
| Variation par rapport au début de l'étude à la 24 ^e semaine, moyenne (ÉT) | -12,6 (21,58) | -7,6 (19,65) | 0,005 | -13,5 (22,04) | -5,4 (20,07) | < 0,001 |
| Émotions | | | | | | |
| Début de l'étude, n | 337 | 334 | | 347 | 357 | |
| Début de l'étude, moyenne (ÉT) | 59,1 (23,54) | 60,3 (24,61) | | 56,8 (24,61) | 55,0 (25,03) | |
| 24 ^e semaine, n | 296 | 285 | | 313 | 333 | |
| Variation par rapport au début de l'étude à la 24 ^e semaine, moyenne (ÉT) | -16,9 (27,05) | -10,0 (25,04) | 0,001 | -19,0 (27,14) | -9,1 (24,46) | < 0,001 |
| Questionnaire HIT (RDOM) | | | | | | |
| Impact important (score HIT-6 total de 60 à 78), n (%) | | | | | | |
| N | 341 | 338 | | 347 | 358 | |
| Début de l'étude | 322 (94,4) | 320 (94,7) | | 321 (92,5) | 325 (90,8) | |

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR BOTOX

| Critère d'évaluation | Étude 191622-079 | | | Étude 191622-080 | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------|----------------------|------------------|--------------|----------------------|
| | Ona A | Placébo | Valeur p | Ona A | Placébo | Valeur p |
| 24^e semaine | 235 (68,9) | 270 (79,9) | | 230 (66,3) | 274 (76,5) | |
| Score HIT-6, moyenne (ÉT) | | | | | | |
| N | 341 | 338 | | 347 | 358 | |
| Début de l'étude | 65,4 (3,82) | 65,8 (4,14) | | 65,6 (4,26) | 65,0 (4,46) | |
| Variation par rapport au début de l'étude à la 24^e semaine | -4,7 (7,11) | -2,4 (5,63) | < 0,001 ^b | -4,9 (6,97) | -2,4 (6,50) | < 0,001 ^b |
| Prise de médicaments contre les céphalées aiguës (RDOm) | | | | | | |
| Nombre de prises de médicaments contre les céphalées aiguës par période de 28 jours | | | | | | |
| N | 341 | 338 | | 347 | 358 | |
| Début de l'étude, MMC (ÉT) | 25,2 (19,27) | 25,7 (22,29) | | 21,9 (18,76) | 22,8 (18,87) | |
| Variation par rapport au début de l'étude à la 24^e semaine, MMC (ÉT) | -10,1 (18,67) | -9,8 (18,54) | 0,795 ^c | -9,7 (15,53) | -8,1 (14,92) | 0,132 ^c |
| Effets néfastes | | | | | | |
| N | 340 | 334 | | 347 | 358 | |
| Patients ayant présenté au moins un EI, n (%) | 203 (59,7) | 156 (46,7) | | 226 (65,1) | 202 (56,4) | |
| Patients ayant présenté au moins un EIG, n (%) | 18 (5,3) | 8 (2,4) | | 15 (4,3) | 8 (2,2) | |
| RREI, n (%) | 14 (4,1) | 3 (0,9) | | 12 (3,5) | 5 (1,4) | |
| Décès, n (%) | 0 | 0 | | 0 | 0 | |

EI = effet indésirable; EIG = effet indésirable grave; ÉT = écart type; HIT = Headache Impact Test; MMC = moyennes des moindres carrés; MSQ = Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; Ona A = onabotulinumtoxinA; RDOm = report de la dernière observation modifié; RREI = retrait en raison des effets indésirables.

^a Les valeurs p pour les comparaisons entre les traitements ont été déterminées au moyen du Test de Wilcoxon.

^b Les valeurs p pour les comparaisons entre les traitements ont été déterminées au moyen du Test de Wilcoxon.

^c Les valeurs p pour les comparaisons entre les traitements sont tirées de l'analyse de covariance (ANCOVA), le nombre de prises de médicaments contre les céphalées aiguës au début de l'étude ayant servi de covariable. Les principaux effets de l'analyse de covariance comprenaient des strates correspondant au traitement et à la surconsommation de médicaments.