



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

ONABOTULINUMTOXINA (Botox — Allergan Inc.)

Indication : hyperactivité neurogène du détrusor

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire l'onabotulinumtoxinA sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'incontinence urinaire causée par l'hyperactivité neurogène du détrusor attribuable à une vessie neurogène associée à la sclérose en plaques ou à une lésion du rachis cervical inférieur dans les conditions ci-dessous :

- chez le patient qui ne répond pas à l'intervention de modification comportementale et aux anticholinergiques ou qui y est intolérant ;
- pourvu que le médicament soit administré à des intervalles minimaux de 36 semaines.

Le Comité recommande en outre de ne pas administrer le médicament à nouveau au patient qui ne manifeste pas de réponse à l'administration initiale.

Motifs de la recommandation :

1. Dans deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) de phase III dont la population à l'étude est formée de personnes atteintes de sclérose en plaques ou d'une lésion médullaire, présentant de l'incontinence urinaire due à l'hyperactivité du détrusor et ne manifestant pas de réponse suffisante à des anticholinergiques, l'on constate que l'onabotulinumtoxinA produit une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo sur les plans de la fréquence des épisodes d'incontinence, de la proportion de patients continents et de la qualité de vie liée à l'incontinence.
2. L'analyse coût-utilité du fabricant en arrive au coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) de 33 863 \$ pour l'onabotulinumtoxinA comparativement au traitement symptomatique optimal dans la population regroupant des personnes atteintes de sclérose en plaques et des personnes présentant une lésion médullaire, en supposant que la fréquence d'administration du médicament étudié est de 66 semaines. Lorsque le médicament est administré à intervalles de moins de 36 semaines, il n'est plus rentable.

À souligner :

Le Comité fait remarquer que l'estimation de la rentabilité repose sur l'hypothèse voulant que le patient qui ne répond pas à l'onabotulinumtoxinA ne subisse pas le traitement à nouveau.

Programme commun d'évaluation des médicaments

La définition de l'absence de réponse pour les besoins des analyses économiques est la baisse de moins de 50 % de la fréquence des épisodes d'incontinence par rapport à la fréquence avant le traitement.

Contexte :

Santa Canada a autorisé la commercialisation de l'onabotulinumtoxinA dans le traitement de l'incontinence urinaire causée par l'hyperactivité neurogène du détrusor attribuable à une vessie neurogène associée à la sclérose en plaques ou à une lésion du rachis cervical inférieur chez l'adulte qui ne répond pas de façon satisfaisante ou qui est intolérant aux médicaments anticholinergiques.

L'onabotulinumtoxinA est un agent paralysant du fuseau neuromusculaire. Il se présente en flacons de poudre à reconstituer contenant 50 unités (U), 100 U ou 200 U de l'ingrédient actif. La posologie recommandée par Santé Canada est de 200 U en 30 injections aux points prévus dans le détrusor (muscle de la vessie).

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR sur l'onabotulinumtoxinA, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Essais cliniques

L'étude méthodique couvre trois ECR multicentriques et à double insu comparant l'onabotulinumtoxinA aux doses de 200 U et de 300 U et le placebo dans un groupe de personnes de 18 ans ou plus affligées d'incontinence urinaire due à l'hyperactivité neurogène du détrusor associée à la sclérose en plaques ou à une lésion médullaire, qui présentent une réponse insuffisante ou une intolérance au traitement anticholinergique.

- Les études 191622-515 (N = 416) et 191622-516 (N = 275), désignées ci-après études 515 et 516, sont des essais de phase III de 52 semaines. Après 12 semaines à tout le moins suivant le traitement initial, les personnes dont le nombre d'épisodes d'incontinence hebdomadaire a diminué de moins de 50 % (étude 515) ou de moins de 30 % (étude 516) sont admissibles au traitement par l'onabotulinumtoxinA, sans égard à l'intervention prévue selon la randomisation.
- L'étude 191622-511 (N = 59), désignée ci-après étude 511, est un essai clinique de phase II de 26 semaines. L'étude ne prévoit pas de second traitement.

Les trois études posent comme exigence la poursuite du traitement anticholinergique commencé avant l'admission à l'étude. Dans les études 515 et 516, la fréquence moyenne des épisodes d'incontinence urinaire au moment de l'évaluation initiale va respectivement de 28 à 32 et de 31 à 37 par semaine. Dans l'étude 511, la fréquence moyenne des épisodes d'incontinence urinaire est de deux ou trois par jour.

La fréquence des abandons dans les groupes de l'onabotulinumtoxinA et du placebo des études 515, 516 et 511 est respectivement de 19 % comparativement à 20 %, de 14 % comparativement à 15 % et de 10 % comparativement à 0 %. Dans le groupe de

l'onabotulinumtoxinA des études 515 et 516, l'intervalle médian entre le premier et le second traitement est respectivement de 170 et de 180 jours.

La portée de ces essais cliniques est limitée du fait de la surestimation possible de l'efficacité parce que la fréquence des épisodes d'incontinence au moment d'évaluation initial est peut-être plus élevée que ce que l'on observe généralement en pratique clinique. En outre, l'absence de définition précise de la réponse insuffisante à l'anticholinergique peut être une source d'incertitude dans la sélection des candidats au traitement par l'onabotulinumtoxinA dans la pratique clinique.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères que voici : la variation de la fréquence des épisodes d'incontinence urinaire, la qualité de vie, les effets indésirables et les abandons pour cause d'effet indésirable.

Les trois études ont pour principal critère d'évaluation la variation de la fréquence des épisodes d'incontinence par rapport au moment d'évaluation initial.

La qualité de vie est examinée à l'aide du questionnaire I-QOL dont la note globale provient de la somme des notes des trois volets du questionnaire : évitement et restrictions, répercussions psychosociales et gêne en public. Plus la note est élevée, meilleure est la qualité de vie.

Résultats

Les résultats présentés ici ont trait exclusivement au médicament à la dose recommandée par Santé Canada, soit 200 U, et le Comité s'est attardé surtout aux résultats des deux essais cliniques de phase III. Étant donné qu'un grand nombre de participants sont passés du groupe du placebo au groupe du traitement actif, les résultats présentés ci-dessous sont ceux de la 12^e semaine.

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Comparativement au placebo, l'onabotulinumtoxinA amène une diminution statistiquement significative de la fréquence hebdomadaire des épisodes d'incontinence comme l'illustrent les résultats des études 515 et 516 à la 12^e semaine; différence moyenne (DM) (intervalle de confiance [IC] à 95 %) de -11 (-14,9 à -7,2) et de -8,9 (-14,5 à -3,2). À la semaine six, les résultats sont du même ordre.
- Comparativement au placebo, le pourcentage de patients dont la fréquence hebdomadaire des épisodes d'incontinence baisse d'au moins 50 % à la semaine 12 est statistiquement plus grand dans le groupe de l'onabotulinumtoxinA dans les deux études, soit 76 % et 79 % contre 35 %. De même, la proportion de patients continents à la semaine 12 est statistiquement plus grande dans le groupe de l'onabotulinumtoxinA des deux essais, à savoir 36 % des patients comparativement à 7 % et à 9 % dans les groupes du placebo. Aux semaines deux et six des deux essais cliniques, les résultats sont semblables.
- Comparativement au placebo, le traitement par l'onabotulinumtoxinA se traduit par une meilleure qualité de vie comme en témoigne la note totale du questionnaire I-QOL statistiquement plus élevée aux semaines 2, 6 et 12 dans les deux essais cliniques; cependant, la portée clinique de ces résultats demeure incertaine.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- L'incidence des effets indésirables graves est du même ordre dans les groupes de l'onabotulinumtoxinA et du placebo, et ce, dans toutes les études.
- Dans toutes les études également, le pourcentage de patients interrompant leur participation à l'étude pour cause d'effet indésirable est bas dans le groupe de l'onabotulinumtoxinA (écart de 1,1 % à 3,9 %).
- L'infection urinaire et la rétention urinaire sont les effets indésirables les plus fréquents toutes études confondues. Dans les groupes de l'onabotulinumtoxinA, les patients aux prises avec une infection urinaire sont dans des proportions de 49 % et de 56 % comparativement à 34 % et à 40 % dans les groupes du placebo. Quant aux patients affligés de rétention urinaire, ils représentent 20 % des groupes de l'onabotulinumtoxinA et 3 % des groupes du placebo.
- Dans le groupe de personnes n'ayant pas recours de façon intermittente à une sonde aux fins de vidange vésicale, l'on observe une hausse notable du nombre de personnes y ayant recours au moins une fois aux semaines 2, 6 et 12 dans les groupes de l'onabotulinumtoxinA par rapport aux groupes du placebo.

Coût et rentabilité

L'analyse coût-utilité du fabricant compare l'onabotulinumtoxinA associé au traitement symptomatique optimal et ce dernier seul dans la prise en charge de l'incontinence urinaire due à l'hyperactivité neurogène du détrusor découlant de la sclérose en plaques ou d'une lésion médullaire dans un horizon temporel de cinq ans. Le traitement symptomatique se compose d'un anticholinergique, de la sonde intermittente et du port de la serviette pour incontinent. La modélisation Markov prévoit six états de santé établis en fonction des épisodes d'incontinence : 1) au sec (élimination de l'incontinence), 2) baisse $\geq 50\%$ des épisodes, 3) absence de réponse (diminution $< 50\%$), 4) au sec après la chirurgie (élimination de l'incontinence), 5) baisse $\geq 50\%$ des épisodes après la chirurgie, 6) décès. La modélisation veut que le patient qui ne répond pas au traitement initial par l'onabotulinumtoxinA n'y soit pas soumis à nouveau. Quant à l'efficacité du médicament à l'étude, le fabricant reprend des données des études 515 et 516 sur ce sujet dans son analyse. Les coefficients d'utilité sont calculés d'après l'information sur la qualité de vie provenant des essais cliniques (indice I-QOL incorporé à l'outil European Quality of Life-5 Dimension [EQ-5D]). Pour ce qui est de l'intervention associant l'onabotulinumtoxinA et le traitement symptomatique optimal, comparativement au traitement symptomatique seul, le fabricant en arrive au coût supplémentaire de la QALY de 33 863 \$ applicable à la population englobant les personnes atteintes de sclérose en plaques et celles présentant une lésion du rachis cervical.

Le PCEM estime que l'analyse du fabricant est limitée à certains égards, notamment en ce qui a trait à la fréquence d'administration de l'onabotulinumtoxinA, à savoir un intervalle de 66 semaines dans la modélisation, qui n'est pas étayée par la monographie, ni par les études cliniques de phase III, et en ce qui a trait aux coûts liés à l'usage de serviettes pour incontinent, générateur de coûts majeur dans l'analyse, qui peuvent ne pas être d'intérêt dans le cadre d'une analyse qui s'inscrit dans la perspective d'un payeur public. En tenant compte de ces aspects, le PCEM calcule que le coût supplémentaire de la QALY attribuable à l'onabotulinumtoxinA couplé au traitement symptomatique, par rapport à ce dernier seul, va de 71 481 \$ à 78 676 \$ dans le groupe composé de personnes atteintes de sclérose en plaques et

de personnes présentant une lésion médullaire, lorsque la fréquence d'administration de l'onabotulinumtoxinA va de 36 à 42 semaines.

Le coût quotidien moyen du traitement par l'onabotulinumtoxinA (200 U à un intervalle de 36 à 42 semaines : 2,42 \$ à 2,79 \$) est supérieur à celui d'un anticholinergique (0,20 \$ à 1,85 \$).

Observations de groupes de patients :

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM. Ce groupe est la Société canadienne de la sclérose en plaques; donc, les observations s'appliquent aux personnes atteintes de cette maladie.

- Après la fatigue et les problèmes de déambulation, les troubles vésicaux sont les symptômes qui ont les plus lourdes répercussions pour les malades. Plus précisément, la nécessité d'uriner fréquemment en vient à les dissuader de sortir de la maison et altère leur qualité de vie.
- Le groupe mentionne qu'en effet des anticholinergiques sont employés dans la prise en charge des troubles vésicaux, mais affirme du même souffle que seulement 10 % des patients se disent satisfaits de ce traitement. La sécheresse buccale, la constipation et l'infection urinaire sont les effets indésirables les plus fréquents du traitement anticholinergique.
- Plusieurs patients ayant subi le traitement par l'onabotulinumtoxinA soulignent que les injections dans le détrusor peuvent être douloureuses, mais ils ne sont pas allés jusqu'à dire que cela les ferait renoncer au traitement.
- Les patients aimeraient que le nouveau traitement produise les résultats suivants : atténuation de l'impériosité de la miction, diminution de la fréquence diurne de la miction, un sommeil ininterrompu, diminution des fuites et du recours à la serviette pour incontinent.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité juge que l'allègement du fardeau financier découlant de la diminution de l'utilisation de serviettes pour incontinent est un aspect d'importance pour les patients.
- Il se dit préoccupé par les risques associés au traitement par l'onabotulinumtoxinA, soit la rétention urinaire et la nécessité de recourir à la sonde en intermittence. Il ajoute que le médicament est contre-indiqué chez le patient qui n'est pas disposé à subir le cathétérisme ou qui n'y est pas candidat.
- Il fait remarquer que pour l'essentiel les données sur l'innocuité et l'efficacité de l'onabotulinumtoxinA ont trait à son administration à deux reprises.
- Enfin, il souligne que le mécanisme d'action de l'onabotulinumtoxinA est différent de celui des anticholinergiques.

Membres du CCEM :

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

Réunion du 20 juin 2012

Membres absents :

Aucun

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 20 juin 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – le 19 juillet 2012

© ACMTS, 2012

Conflits d'intérêts

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation sont disponibles sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

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. 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 n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

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

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.

Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.