



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

ONABOTULINUMTOXINA

(Botox — Allergan inc.)

Indication : hyperactivité vésicale

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que l'onabotulinumtoxinA (Ona A) soit inscrite sur la liste des médicaments dans le traitement de l'hyperactivité vésicale (vessie hyperactive) accompagnée de symptômes d'incontinence, d'urgence et de fréquence urinaires chez les patients adultes qui ont manifesté une réponse inadéquate ou une intolérance aux médicaments anticholinergiques, sous réserve du respect des conditions et critères cliniques suivants :

Critère clinique :

- Au moins deux autres traitements pharmacologiques pour hyperactivité vésicale auront été essayés adéquatement chez le patient.

Conditions :

- La prescription et l'administration de ce médicament doivent être réservées aux urologues.
- Le financement devrait se limiter à une dose thérapeutique pour établir l'efficacité du traitement, et ce dernier doit être interrompu chez les non-répondeurs (c.-à-d., les personnes qui ne parviennent pas à atteindre une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des épisodes d'incontinence urinaire après une seule dose).
- La posologie doit être limitée à un maximum de trois doses par an, à une fréquence maximale d'une fois toutes les 12 semaines chez les répondeurs.
- Le prix du médicament doit être réduit de façon à amener le rapport cout-efficacité à un niveau acceptable.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais contrôlés randomisés (ECR) de phase 3 (l'étude 095 [N = 557] et l'étude 520 [N = 548]), menés chez des adultes présentant des symptômes d'hyperactivité vésicale idiopathique inadéquatement maîtrisés avec des médicaments anticholinergiques, ont démontré que le traitement avec l'onabotulinumtoxinA entraîne une réduction des épisodes d'incontinence, des épisodes d'incontinence par impériosité, des épisodes d'urgence, des mictions et des épisodes de nycturie statistiquement significativement plus élevée par rapport aux valeurs de départ, comparativement au placebo.

2. D'après le cout différentiel par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) de 59 388 \$ pour l'onabotulinumtoxinA estimé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS, le PCEM a conclu que l'onabotulinumtoxinA n'est pas une option de traitement rentable au prix indiqué (3,57 \$ par unité).

À souligner :

Le CCEM a noté que les patients atteints d'hyperactivité vésicale bénéficieraient peut-être d'une formation comportementale ou d'une modification de leur mode de vie, et que les approches non pharmacologiques sont à considérer avant d'entreprendre tout traitement médicamenteux.

Contexte :

L'Ona A est une neurotoxine purifiée produite à partir de la fermentation du *Clostridium botulinum* de type A. Elle est indiquée dans le traitement du blépharospasme, du strabisme, de la dystonie cervicale, de la spasticité focale, du pied équin, de l'hyperhidrose primaire des aisselles, de la migraine chronique, de l'hyperactivité neurogène du détrusor et de l'hyperactivité vésicale. Cette soumission au PCEM concerne le traitement de l'hyperactivité vésicale accompagnée de symptômes d'incontinence, d'urgence et de fréquence urinaires chez les patients adultes qui ont manifesté une réponse inadéquate ou une intolérance aux médicaments anticholinergiques.

La posologie recommandée dans le traitement de l'hyperactivité vésicale est de 100 unités administrées par injections dans le muscle détrusor par cystoscopie dans 20 sites de la vessie. Un autre traitement n'est envisageable qu'à partir de trois mois après l'injection vésicale, une fois que ses effets cliniques se sont atténués.

Résumé des considérations du CCEM

Le CCEM a examiné les informations suivantes soumises par le PCEM : un examen systématique des ECR portant sur l'utilisation de l'Ona A dans le traitement de l'hyperactivité vésicale, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des informations sur les résultats et enjeux importants pour les personnes atteintes d'hyperactivité vésicale fournies par les groupes de patients.

Données recueillies des patients

Ce qui suit est un résumé des renseignements fournis par un groupe de patients qui ont répondu à l'appel de rétroaction du PCEM :

- Les personnes atteintes d'hyperactivité vésicale ont signalé qu'elles craignaient les fuites urinaires (ou la perte complète de la maîtrise urinaire), par exemple, en passant de la position assise à la position debout, et qu'elles devaient repérer l'emplacement des toilettes lors de leurs sorties, qu'elles se déplacent à pied ou par moyen de transport, qu'elles se sentent souvent embarrassées, ont une estime d'elles-mêmes réduite et le sentiment de ne plus être maîtresses de leur vie. Elles doivent souvent se lever fréquemment la nuit pour uriner, ce qui augmente le risque d'une réduction de la qualité du sommeil ainsi que celui de chutes et de fractures.

- Les symptômes d'incontinence et d'urgence urinaires sont les aspects de l'hyperactivité vésicale les plus importants à maîtriser.
- Les personnes atteintes d'hyperactivité vésicale ont signalé avoir souvent cessé les médicaments anticholinergiques en raison d'une intolérance (bouche sèche, constipation, vision floue, incapacité de conduire, troubles cognitifs) ou de réponse incomplète au traitement. De plus, elles répugnent à porter des serviettes hygiéniques, lesquelles risquent de devenir couteuses si leur utilisation vient à se prolonger au fil des années.
- Les patients atteints d'hyperactivité vésicale s'attendent à ce qu'un nouveau médicament maîtrise leurs symptômes plus efficacement, entraîne moins d'effets secondaires par rapport aux traitements actuels, améliore leur qualité de vie (y compris la réduction de leur crainte de fuites urinaires), améliore la qualité de leur sommeil et soit plus facile à prendre.

Essais cliniques

L'examen systématique inclut quatre ECR multicentriques, à double insu comparant l'injection de l'Ona A 100 unités à un placebo. L'étude 095 (N = 557) et l'étude 520 (N = 548) étaient des essais de phase 3 d'une durée maximale de 39 semaines, mais la comparaison au groupe contrôle avec placebo était limitée à 12 semaines, après quoi tous les patients pouvaient recevoir l'Ona A. Les études 077 (N = 313) et P030438 (N = 99) étaient des études de phase 2 d'une durée de 36 semaines et six mois, respectivement. Les études 095, 520 et 077 se composaient de patients âgés de 18 ans et plus présentant des symptômes d'hyperactivité vésicale idiopathique accompagnée d'incontinence par impériosité traitée inadéquatement avec des anticholinergiques. L'étude P030438 se composait de patients âgés de 18 ans et plus présentant des symptômes d'hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire accompagnés d'épisodes d'urgence avec ou sans incontinence d'impériosité ou chez lesquels les anticholinergiques étaient contraindiqués ou ont été interrompus en raison d'évènements indésirables. Le CCEM a principalement centré ses travaux sur les résultats des deux essais de phase 3 (l'étude 095 et l'étude 520).

Résultats

Les résultats ont été définis à priori dans le protocole d'examen systématique du PCEM. Parmi ceux-ci, le CCEM a discuté ce qui suit : le nombre variable d'épisodes d'incontinence (i), d'épisodes d'incontinence d'impériosité (ii), d'épisodes d'urgence (iii), d'évènements de miction (iv) et d'épisodes de nycturie (v), de la qualité de vie, des évènements indésirables graves, du nombre total d'évènements indésirables, et des abandons en raison d'évènements indésirables. Les symptômes et la qualité de vie liée à la santé (QVLS) ont été mesurés à l'aide de différentes échelles au cours des essais, comme le *King's Health Questionnaire* (KHQ), l'*Incontinence Quality of Life Instrument* (I-QOL), le *12-point Short-Form Health Survey* (SF-12) et l'*European Quality of Life Scale Visual Analogue* (EQ-VAS). Les résultats d'efficacité coprimaire dans les études 095 et 520 consistaient en une variance moyenne du nombre quotidien d'épisodes d'incontinence et la proportion de patients présentant une réponse positive au traitement à la semaine 12 par rapport aux valeurs de départ.

Efficacité

- Les patients ayant reçu l'Ona A ont constaté une diminution plus élevée du nombre quotidien d'épisodes d'incontinence à la semaine 12 par rapport aux valeurs de départ, comparativement au placebo. La différence entre l'Ona A et le placebo quant à la variance moyenne des moindres carrés (MC) par rapport aux valeurs de départ était comme suit :
 - Étude 095 : -1,65 (IC à 95 %, -2,1 à -1,2), $P < 0,001$
 - Étude 520 : -1,91 (95 % CI, -2,4 de -1,4), $P < 0,001$.
- Les patients recevant l'Ona A dans les études 095 et 520 ont vu une diminution plus élevée du nombre quotidien d'épisodes d'incontinence d'impériosité par rapport aux valeurs de départ à la semaine 12, comparativement au placebo. La différence entre l'Ona A et le placebo quant à la variance moyenne des MC par rapport aux valeurs de départ était comme suit :
 - Étude 095 : -1,66 (IC à 95 %, -2,1 à -1,2), $P < 0,001$
 - Étude 520 : -1,97 (IC à 95 %, -2,5 à -1,5), $P < 0,001$
 - Au cours des deux études, plus de 60 % des patients ont signalé une réduction ≥ 50 % des épisodes d'incontinence d'impériosité, plus de 48 % ont signalé une réduction de ≥ 75 %, tandis que plus de 28 % ont noté une réduction de 100 % de ces épisodes.
- Les patients recevant l'Ona A ont constaté une diminution plus élevée du nombre quotidien d'épisodes d'urgence par rapport aux valeurs de départ à la semaine 12, comparativement au placebo. La différence entre l'Ona A et le placebo quant à la variance moyenne des MC par rapport aux valeurs de départ était comme suit :
 - Étude 095 : -1,51 (IC à 95 %, -2,2 à -0,9), $P < 0,001$
 - Étude 520 : -2,44 (IC à 95 %, -3,1 à -1,8), $P < 0,001$.
- Les patients recevant l'Ona A ont constaté une diminution plus élevée du nombre de mictions par 24 heures à la semaine 12 par rapport aux valeurs de départ, comparativement au placebo. La différence entre l'Ona A et le placebo quant à la variance moyenne des MC par rapport aux valeurs de départ était comme suit :
 - Étude 095 : -1,04 (IC à 95 % -1,5 à -0,6), $P < 0,001$
 - Étude 520 : -1,72 (IC à 95 %, -2,2 à -1,3), $P < 0,001$.
- Les patients recevant l'Ona A ont vu une diminution plus élevée du nombre d'épisodes quotidiens de nycturie par rapport aux valeurs de départ à la semaine 12, comparativement au placebo. La différence entre l'Ona A et le placebo quant à la variance moyenne des MC par rapport aux valeurs de départ était comme suit :
 - Étude 095 : -0,20 (IC à 95 %, -0,38 à -0,02), $P = 0,029$
 - Étude 520 : -0,27 (IC à 95 %, -0,47 à -0,08), $P = 0,007$

- Les études 095 et 520 ont signalé une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante des mesures HRQoL particulières à certaines maladies (KHQ et I-QOL) chez les patients recevant l'Ona A par rapport aux patients recevant le placebo. Les différences entre les traitements signalées par le SF-12, bien que statistiquement significatives pour le résumé des composants mentaux (RCM) et les scores d'utilité, étaient de signification clinique incertaine.

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

- Lors des études 095 et 520, la proportion de patients ayant vécu au moins un événement indésirable grave était plus élevée dans les groupes recevant l'Ona A que dans les groupes recevant le placebo :
 - Étude 095 : 3,2 % dans les groupes recevant l'Ona A et 2,9 % dans les groupes recevant le placebo
 - Étude 520 : 4,7 % dans les groupes recevant l'Ona A et 3,7 % dans les groupes recevant le placebo.
- La proportion de patients ayant vécu au moins un événement indésirable était plus élevée dans les groupes recevant l'Ona A que dans les groupes recevant le placebo :
 - Étude 095 : 61,5 % dans les groupes recevant l'Ona A et 52,9 % dans les groupes recevant le placebo
 - Étude 520 : 51,8 % dans les groupes recevant l'Ona A et 34,1 % dans les groupes recevant le placebo.
- La proportion de patients qui ont abandonné l'étude en raison d'événements indésirables était la suivante :
 - Étude 095 : 1,4 % dans les groupes recevant l'Ona A et 0,7 % dans les groupes recevant le placebo
 - Étude 520 : 0,7 % dans les groupes recevant l'Ona A et 0,4 % dans les groupes recevant le placebo.
- Les effets indésirables les plus fréquents associés à l'Ona A étaient l'infection des voies urinaires, la dysurie, la rétention urinaire, la bactériurie et une augmentation du volume de l'urine résiduelle.
- Dans les études 095 et 520, la proportion de patients recevant l'Ona A qui nécessitaient l'utilisation d'un cathétérisme intermittent propre pour rétention urinaire était de 6,1 % et 6,9 %, par rapport à 0 % et 0,7 % chez les patients recevant le placebo, respectivement.

Cout et rentabilité

Le fabricant a fourni une analyse cout-utilité du traitement de l'incontinence urinaire réfractaire chez l'adulte atteint d'hyperactivité vésicale sur un horizon temporel de cinq ans comparant l'Ona A combinée avec les meilleurs soins de soutien (MSS), lesquels comprenaient les serviettes hygiéniques pour incontinence et le traitement des effets indésirables, comme les infections cutanées et celles des voies urinaires, aux MSS utilisés seuls. L'analyse reposait sur un modèle de Markov composé de cinq états de santé basés sur un nombre quotidien moyen d'épisodes d'incontinence urinaire et une diminution relative du nombre quotidien moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par rapport aux valeurs de départ, et d'un état absorbant (décès). Les probabilités d'efficacité et de transition sont dérivées de données des patients issues de l'ensemble des données mises en commun des études 520 et 095 et d'un essai de prolongation (étude 096). La durée de l'effet du traitement a été analysée en fonction des données à long terme de l'étude de prolongation en cours (étude 096). Le délai médian avant de pouvoir entamer un nouveau traitement a été estimé à 34,10 semaines (environ huit mois).

Les valeurs d'utilité pour chaque état de santé ont été obtenues en employant le mappage des données de qualité de vie capturées dans les essais cliniques au moyen du questionnaire d'utilité EQ - 5D. Le fabricant a indiqué que le cout supplémentaire par AVAQ de l'Ona A plus MSS était de 34 029 \$ comparativement aux MSS utilisés seuls.

Le PCEM a noté que la présentation économique du fabricant comportait les limitations clés suivantes :

- Le fabricant a tenu pour acquise l'interruption de l'Ona A après la première dose chez les non-répondeurs (la réponse étant définie comme une réduction ≥ 50 % du nombre quotidien moyen d'épisodes d'incontinence urinaire). L'expert clinique a indiqué que dans la pratique, la plupart des cliniciens tentent une seconde dose avant l'interruption de la thérapie, ce qui augmente le cout de l'Ona A.
- L'utilisation de valeurs d'utilité différentes entre les groupes de traitement dans le même état de santé. Cette approche risque de conduire à la double comptabilisation des bienfaits liés à l'Ona A.
- La proportion de patients atteints d'hyperactivité vésicale recevant une stimulation des nerfs sacrés (SNS) et le délai avant la mise en place de la SNS, révélés par les sondages auprès des médecins, a mis en évidence une vaste variabilité en raison de la disponibilité limitée des urologues et des centres médicaux offrant cette procédure au Canada.
- Le fabricant a présumé que l'efficacité des anticholinergiques chez les patients dans le groupe recevant les MSS était équivalente à celle du placebo. Les résultats d'une étude publiée ont démontré une plus grande réduction des épisodes quotidiens d'incontinence urinaire chez les patients ayant précédemment reçu un traitement anticholinergique inefficace et qui sont traités avec un autre anticholinergique que chez les patients recevant uniquement un placebo.

Lors de la comptabilisation de ces limitations, le PCEM a noté que le rapport cout-utilité différentiel de l'Ona A variait entre 56 932 \$ et 60 451 \$ par AVAQ gagnée comparativement à celui des MSS, avec une estimation probable de 59 388 \$ par AVAQ gagnée.

Au prix soumis de 3,57 \$ par unité, soit 357 \$ par flacon de 100 unités, et selon la fréquence de nouveaux traitements, le cout annuel de l'Ona A varie entre 357 \$ (à raison d'une injection par année) et 1 428 \$ par année (à raison d'une injection tous les trois mois). Si l'on considère également les frais d'administration, le cout annuel total de l'Ona A dépasse celui des anticholinergiques de deuxième intention.

Autres sujets de discussion :

Le CCEM a noté ce qui suit :

- Le CCEM a exprimé certaines préoccupations à l'endroit de la potentialité de rétention urinaire et de la nécessité accrue d'un cathétérisme intermittent propre chez les patients recevant l'Ona A et a noté que l'Ona A est contraindiquée chez les patients qui ne souhaitent pas avoir recours à un cathétérisme intermittent propre, ou chez lesquels un tel dispositif n'est pas envisageable.
- Les études 095 et 520 sont limitées par leur courte durée de 12 semaines, l'absence de comparateur actif et l'utilisation d'une dose unique de l'Ona A.
- L'expert clinique consulté par le PCEM a indiqué que les améliorations de la fréquence quotidienne de l'incontinence par impériosité et de l'urgence étaient cliniquement pertinentes.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM a noté une insuffisance de données probantes dans les domaines suivants :

- Les données concernant les comparatifs à long terme et l'innocuité de l'Ona A.

Membres du CCEM :

D^{re} Lindsay Nicolle (présidente), D^r James Silvius (vice-président), D^{re} Silvia Alessi-Severini, D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D^r Peter Jamieson, M. Allen Lefebvre, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, et D^r Adil Virani.

Réunion du 15 octobre 2014

Membres absents :

Aucun

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos de ce document :

Programme commun d'évaluation des médicaments

Le CCEM formule ses recommandations ou conseils aux régimes d'assurance- médicaments participants au PCEM. Les examens cliniques et pharmacoéconomiques du PCEM reposent sur des informations publiées et non publiées disponibles au moment où le CCEM a délibéré sur l'examen et émis une recommandation ou publié un compte rendu de ses conseils.

L'information des patients fournie par les groupes de patients canadiens est incluse dans les commentaires du PCEM et utilisée dans les délibérations du CCEM.

Le fabricant a examiné ce document et n'a pas demandé le retrait des informations confidentielles conformément aux *Directives sur la confidentialité du PCEM*.

Les recommandations du CCEM ou compte rendu de ses conseils ne remplacent pas les soins qu'un professionnel fournit à un patient en particulier ni ne sont-elles destinées à remplacer les conseils professionnels.

L'ACMTS n'est juridiquement pas responsable de tout dommage découlant de l'utilisation ou de la mauvaise utilisation de l'information contenue ou implicite dans le présent document.

Les déclarations, conclusions et opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de Santé Canada ou des gouvernements provinciaux et territoriaux, du gouvernement fédéral ou du fabricant.