

## PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

### **ONABOTULINUMTOXINA (BOTOX — ALLERGAN)**

Indication : la migraine chronique

#### **RECOMMANDATION**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement de l'onabotulinumtoxinA (OA) dans la prophylaxie des céphalées chez l'adulte atteint de migraine chronique, sous réserve des conditions ci-dessous.

#### **Conditions de remboursement**

##### **Critères d'instauration**

1. Diagnostic confirmé de migraine chronique conformément aux critères de l'International Headache Society, à savoir un minimum de 15 jours de céphalée par mois, dont au moins 8 jours de migraine, durant plus de trois mois.
2. Réponse insuffisante, intolérance ou contreindication à trois médicaments ou plus administrés par la voie orale en prophylaxie des migraines.
3. Le médecin indique le nombre de jours de céphalée par mois et le score obtenu au questionnaire Headache Impact Test (HIT-6) dans la première demande de remboursement.
4. La durée maximale de la première autorisation est de neuf mois.

##### **Critères de renouvellement**

1. À la demande de poursuite du remboursement, le médecin démontre l'effet clinique bénéfique par l'un ou l'autre des constats suivants :
  - 1.1. une réduction minimale de 50 % du nombre de jours de céphalée par mois par rapport au nombre de jours initial;
  - 1.2. une réduction minimale de 30 % du nombre de jours de céphalée par mois et une amélioration minimale de cinq points du score HIT-6 par rapport aux valeurs initiales.
2. La durée maximale de toute autorisation après la première est de 12 mois.

##### **Condition de prescription**

1. Seul un médecin ayant la compétence et l'expérience nécessaires en ce qui a trait à l'administration et à l'utilisation thérapeutique de l'OA dans la prise en charge des migraines administre ce médicament.

##### **Condition relative au prix**

Une baisse de prix.

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

Version : 1.0

Date de publication : Octobre 2019

Longueur du rapport : 14 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, ni 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 ni de tout fournisseur d'information tiers.

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.

## ONABOTULINUMTOXINA (BOTOX — ALLERGAN)

Indication : la migraine chronique

La présente recommandation remplace la recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) au sujet de ce médicament dans la même indication parue le 28 mai 2014.

### Recommandation

Le CCEM recommande le remboursement de l'onabotulinumtoxinA (OA) dans la prophylaxie des céphalées chez l'adulte atteint de migraine chronique, sous réserve des conditions ci-dessous.

### Conditions de remboursement

#### Critères d'instauration

1. Diagnostic confirmé de migraine chronique conformément aux critères de l'International Headache Society, à savoir un minimum de 15 jours de céphalée par mois, dont au moins 8 jours de migraine, durant plus de trois mois.
2. Réponse insuffisante, intolérance ou contreindication à trois médicaments ou plus administrés par la voie orale en prophylaxie des migraines.
3. Le médecin indique le nombre de jours de céphalée par mois et le score obtenu au questionnaire Headache Impact Test (HIT-6) dans la première demande de remboursement.
4. La durée maximale de la première autorisation est de neuf mois.

#### Critères de renouvellement

1. À la demande de poursuite du remboursement, le médecin démontre l'effet clinique bénéfique par l'un ou l'autre des constats suivants :
  - 1.1. une réduction minimale de 50 % du nombre de jours de céphalée par mois par rapport au nombre de jours initial;
  - 1.2. une réduction minimale de 30 % du nombre de jours de céphalée par mois et une amélioration minimale de cinq points du score HIT-6 par rapport aux valeurs initiales.
2. La durée maximale de toute autorisation après la première est de 12 mois.

#### Condition de prescription

1. Seul un médecin ayant la compétence et l'expérience nécessaires en ce qui a trait à l'administration et à l'utilisation thérapeutique de l'OA dans la prise en charge des migraines administre le médicament.

#### Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

### Motifs de la recommandation

1. Des groupes de défense des patients font valoir le besoin à combler en matière de médicaments prophylactiques efficaces et bien tolérés dans la prise en charge de la migraine chronique en cas d'échec de médicaments prophylactiques oraux. Le CCEM conclut que l'OA pourrait combler ce besoin. Deux essais comparatifs randomisés (ECR), les essais PREEMPT-1 et PREEMPT-2, démontrent que l'OA est statistiquement supérieure au placebo pour réduire le nombre de jours de céphalée et de migraine/migraine probable chez des personnes atteintes de migraine chronique (fourchette de -1,4 à -2,3 jours de céphalée et [REDACTED] jours de migraine/migraine probable par période de 28 jours). Toutefois, l'importance clinique de ces résultats est incertaine. L'effet thérapeutique semble plus grand et possiblement plus pertinent chez les patients qui ont reçu au moins trois médicaments prophylactiques (environ [REDACTED] jours de moins par mois). D'après des différences statistiquement significatives entre le traitement par l'OA et le placebo au questionnaire HIT-6, le traitement à l'étude semble améliorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et diminuer l'intensité des migraines. Le CCEM estime que les différences de score HIT-6 sont importantes sur le plan clinique pour certains patients atteints de migraine chronique. Donc, l'OA peut représenter une option prophylactique supplémentaire dans le sous-groupe de patients qui ont peu d'autres options de traitement.

2. À la posologie recommandée de 155 à 195 unités Allergan toutes les 12 semaines, le traitement par l'OA revient à 714 \$ la cure, y compris le gaspillage. Le modèle cout/utilité transmis dans la nouvelle demande d'évaluation est centré sur la prophylaxie de première intention chez l'adulte atteint de migraine chronique, et l'ACMTS estime que le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de l'OA comparativement au traitement symptomatique optimal (TSO) dans cette population est d'environ 135 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ); cependant, cette estimation est incertaine en raison des limites tenant à la structure du modèle et aux données sur l'efficacité clinique comparative, qu'il n'a pas été possible de pallier. Le fabricant estime que le RCUD chez les patients qui ont subi un échec thérapeutique avec plusieurs médicaments prophylactiques oraux est de 25 000 \$ l'AVAQ; toutefois, cette estimation ne prend pas en compte les analyses pertinentes effectuées par l'ACMTS, appliquées à toute la population de patients du scénario de référence, et elle constitue vraisemblablement une sous-estimation du RCUD de l'OA. Donc, le rapport cout/efficacité chez les adultes atteints de migraine chronique pour qui des médicaments prophylactiques oraux ont échoué est incertain, mais il serait probablement acceptable si le prix baissait dans une bonne mesure.

## Considérations sur la mise en œuvre

1. La réponse insuffisante à un traitement prophylactique oral s'entend d'une réduction du nombre de jours de céphalée inférieure à 30 % après administration d'au moins trois médicaments prophylactiques à la dose appropriée pendant une période suffisamment longue, deux des trois médicaments n'étant pas de la même classe de médicaments.
2. Les médicaments prophylactiques oraux dont il est question sont :
  - Les bêtas bloquants
  - Les antidépresseurs tricycliques
  - Le vérapamil ou la flunarizine
  - Le valproate de sodium (ou divalproate de sodium)
  - Le topiramate
  - La gabapentine
3. Le médecin demandant l'autorisation de remboursement fournit la liste des médicaments prophylactiques oraux reçus par le patient et précise la posologie, la durée de traitement et les motifs de cessation du traitement.
4. La contreindication ou l'intolérance en raison d'effets indésirables motivant l'arrêt d'un traitement prophylactique oral seront retenues pour un des trois médicaments seulement.
5. Le médecin demandant le remboursement du traitement par l'OA produit une pièce justificative confirmant sa formation dans le domaine du traitement des céphalées.

## Points de discussion

- La migraine chronique est un type de céphalées courant et débilitant qui peut entraîner la détérioration de la qualité de vie, l'isolement social et l'incapacité à accomplir les activités de la vie quotidienne. Les patients et les cliniciens remarquent que les médicaments prophylactiques offerts actuellement ne sont pas efficaces chez tous les patients atteints de migraine chronique et occasionnent des effets indésirables qui les rendent difficilement tolérables, de sorte que le patient est peu enclin à être fidèle au régime thérapeutique et que les résultats souhaités ne sont pas au rendez-vous.
- À l'examen des données probantes au sujet de la différence minimale d'importance clinique (DMIC) pour ce qui est de la fréquence des céphalées et des migraines dans la prise en charge de la migraine chronique, force est de constater que rien ne peut être conclu à ce sujet en raison de plusieurs limites importantes d'ordre méthodologique. Ainsi, on ne connaît pas avec certitude la valeur thérapeutique de la différence absolue d'un ou de deux jours de céphalée ou de migraine entre l'OA et le placebo observée dans l'ensemble des populations des études PREEMPT.
- Au vu de l'incertitude quant à la pertinence clinique des résultats de l'analyse principale des études PREEMPT, le CCEM est d'avis que le sous-groupe de patients chez qui au moins trois médicaments prophylactiques oraux ont échoué est celui qui serait le plus susceptible de retirer un avantage du traitement par l'OA. Mais, les analyses par sous-groupes sont marquées de plusieurs limites — dont leur nature rétrospective et l'absence de définition précise du sous-groupe — qui font en sorte que la validité des résultats et l'estimation du rapport cout/efficacité sont incertaines.
- Dans sa recommandation de 2014, le CCEM soulevait une lacune des données probantes, à savoir l'absence de données sur les effets comparatifs de l'OA et des médicaments offerts dans l'indication en question. L'étude à répartition aléatoire FORWARD évalue l'efficacité et l'innocuité de l'OA comparativement à celles du topiramate dans la prise en charge de la migraine chronique.

Cependant, elle comporte d'importantes limites, notamment son plan d'étude ouvert et le haut taux d'abandon de traitement (80 %) chez les patients du groupe du topiramate. Ces limites peuvent avoir faussé les résultats de manière favorable à l'OA. De plus, les résultats sont très sensibles aux hypothèses relatives à la fréquence des céphalées chez les patients ayant cessé le traitement par le topiramate. Tout cela fait en sorte que l'estimation de la valeur thérapeutique de l'OA est éminemment incertaine.

- Dans les essais cliniques PREEMPT, les événements indésirables (EI) et les événements indésirables graves (EIG) sont plus nombreux dans le groupe de l'OA que dans le groupe du placebo, en particulier le ptosis, la cervicalgie, la faiblesse musculaire et la douleur. Toutefois, aucun événement indésirable inattendu n'est survenu et, en général, l'incidence des événements indésirables n'est pas trop préoccupante.
- Le CCEM se penche sur les résultats d'un ECR pilote de petite taille (N = 52), l'étude 545, qui a pour objectif de déterminer l'utilité d'un nouvel instrument de mesure du retentissement de la migraine chronique sur les activités de la vie quotidienne et de l'effet bénéfique du traitement dans l'évaluation de médicaments destinés au traitement de la migraine chronique. L'étude n'est toutefois pas conçue pour produire des données probantes robustes sur l'efficacité et l'innocuité de l'OA.
- De nouvelles données provenant de quatre études interventionnelles à un seul groupe (COMPEL; REPOSE; Negro et coll., 2015; Negro et coll., 2016) indiquent que l'OA réduit la fréquence des jours de migraine chronique. Cependant, comme il n'y a pas de groupe comparateur dans ces études et que les taux d'abandon de traitement sont hauts (47,9 % dans COMPEL et 79,8 % dans REPOSE), le CCEM juge les résultats trop incertains pour en tirer une conclusion sur la valeur thérapeutique de l'OA.
- Il n'y a pas de données issues d'études de haute qualité qui permettraient d'estimer l'effet de l'OA sur des paramètres importants pour les patients, dont l'état fonctionnel, la reprise du travail actif et de l'exercice des rôles dans la vie personnelle, et la réduction de la consommation d'analgésiques, en particulier les opiacés, et des visites aux urgences.
- Pour le CCEM, l'inclusion de patients atteints de migraine chronique et de patients aux prises avec des céphalées dues à la surconsommation de médicaments dans les essais cliniques PREEMPT-1 et PREEMPT-2 n'est probablement pas un modificateur important des effets de l'OA observés.

## Contexte

La nouvelle demande d'évaluation de l'OA concerne l'indication autorisée par Santé Canada de la prophylaxie des céphalées chez les adultes atteints de migraine chronique (≥ 15 jours de céphalée par mois, chaque fois durant 4 heures ou plus).

L'OA est un complexe purifié de neurotoxine produit par la fermentation de *Clostridium botulinum* de type A. Le médicament est indiqué dans le traitement du blépharospasme, du strabisme, de la dystonie cervicale (torticolis spasmodique), de la spasticité focale, du pied bot équin, du dysfonctionnement vésical, de l'hyperhidrose axillaire primaire et de la migraine chronique.

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

## Historique de l'examen du médicament

En 2014, l'ACMTS a examiné l'OA dans cette indication, à savoir la prophylaxie des céphalées chez l'adulte atteint de migraine chronique (au moins 15 jours de céphalée par mois, chaque fois durant 4 heures ou plus). Le CCEM avait alors recommandé de ne pas inscrire l'OA sur les listes de médicaments couverts (voir l'avis de recommandation finale du CCEM datant du 28 mai 2014).

La revue systématique originale du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS portait sur deux essais de supériorité de phase III, comparatifs avec placebo, à répartition aléatoire, en groupes parallèles, en double insu et multicentriques : PREEMPT-1 (N = 679) et PREEMPT-2 (N = 705). Les essais avaient recruté des adultes connaissant au moins 15 jours de céphalée durant une période de 4 semaines. Les participants étaient répartis de manière aléatoire dans les groupes de l'OA à raison de 155 unités et du placebo, administrés par la voie intramusculaire toutes les 12 semaines. Dans les deux essais, la phase de traitement en double insu s'étirait sur 24 semaines.

Les principaux motifs de la recommandation du CCEM avaient trait aux limites des deux essais cliniques pivots (PREEMPT-1 et PREEMPT-2) tenant à leur devis et à la petite différence absolue entre l'OA et le placebo dans le contexte d'une affection chronique.

De plus, le CCEM était alors d'avis que les données probantes étaient lacunaires au sujet des aspects ci-dessous :

- L'ampleur et la portée clinique de l'effet de l'OA s'agissant d'améliorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et de réduire le nombre de jours de céphalée et de migraine/migraine probable chez les patients atteints de migraine chronique.
- L'efficacité et l'innocuité du médicament chez les patients éprouvant des céphalées, qu'elles soient dues à la surconsommation de médicaments ou pas.
- L'efficacité et l'innocuité à long terme de l'OA dans la prophylaxie des céphalées chez les adultes atteints de migraine chronique.

Le fabricant accompagne sa nouvelle demande d'examen de données et d'information supplémentaires provenant d'études qui n'étaient pas disponibles au moment de sa première demande, afin de combler les lacunes cernées par le CCEM en 2014. Il s'agit de deux ECR, dont l'un compare l'OA au topiramate, ainsi que de plusieurs articles présentant les résultats au sujet de la DMIC dans l'évaluation de paramètres importants pour les patients atteints de migraine chronique. Le fabricant transmet également de nouvelles données probantes étayant l'efficacité de l'OA chez des patients atteints de migraine chronique, certains éprouvant des céphalées par surconsommation de médicaments, d'autres pas, issues d'études publiées après l'examen clinique original du PCEM. Il inclut également dans sa documentation des essais cliniques sans répartition aléatoire publiés, prospectifs ou rétrospectifs, examinant l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'OA dans la prophylaxie de la migraine chronique.

## Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le CCEM a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : les données probantes de l'examen original du PCEM, une revue systématique actualisée des études cliniques portant sur l'OA, une comparaison de traitements indirecte recensée lors de la recherche documentaire, des articles présentant des résultats au sujet de la DMIC dans l'évaluation de paramètres importants pour les patients atteints de migraine chronique et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte l'opinion d'un clinicien expert dans le traitement de la migraine chronique et les commentaires d'un groupe de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

## Résumé des observations de patients

Un groupe de défense des patients, Migraine Canada, a transmis des observations au sujet de l'examen de ce médicament. Il a recueilli le point de vue des patients par l'entremise de sondages en ligne auxquels ont participé 251 personnes atteintes de migraine chronique. Voici le résumé des principales observations du groupe de défense des patients :

- Les migraines ont d'importantes répercussions sur la vie des patients. Au cours des crises migraineuses, le patient a du mal à accomplir ses tâches, à travailler ou à interagir avec d'autres personnes comme à l'habitude. Sa fonction cognitive est altérée, sa pensée est ralentie, et il a de la difficulté à se concentrer, à lire et à parler. Dans une proportion de 45 %, les répondants disent avoir déjà été invalides en raison de leurs migraines, avoir été incapables de travailler et avoir dû demander de l'aide dans bien des activités de la vie quotidienne.
- Beaucoup de patients se prêtent à de nombreux traitements médicamenteux en vain et sont en quête d'autres formes de traitement.
- Les traitements entraînent souvent des effets secondaires, notamment la somnolence, la fatigue, le gain de poids, des troubles gastro-intestinaux, la dépression, l'anxiété ou des troubles de l'humeur, des étourdissements, des problèmes cognitifs, une baisse de la pression artérielle, des évanouissements et de l'intolérance à l'effort. Souvent, ces effets sont pénibles au point de mener à l'abandon du traitement médicamenteux.
- Les aspects du traitement les plus importants pour les patients sont, dans l'ordre, l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité.
- Les patients ne s'attendent pas à un traitement curatif, mais ils espèrent que le traitement réduira la fréquence des migraines et leur consommation de médicaments, et améliorera leur QVLS.

## Essais cliniques

La revue systématique originale du PCEM porte sur les ECR PREEMPT-1 et PREEMPT-2. Les principales limites de ces études tiennent à l'absence de comparaisons entre l'OA et des traitements prophylactiques de référence de la migraine chronique sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité, à la difficulté de préserver l'insu et au déséquilibre au début de l'étude PREEMPT-1 entre les groupes de l'OA et du placebo pour ce qui est de certaines caractéristiques des patients. D'une durée de 24 semaines, les études n'offrent pas de données à plus long terme sur l'efficacité et l'innocuité comparatives pendant un traitement à l'insu. La durée totale des études (phase en double insu et phase ouverte) est relativement courte (un an) pour une maladie chronique. Un ajustement pour réduire le risque d'erreur de type I est effectué pour certains critères secondaires d'évaluation de l'efficacité seulement.

La revue systématique actualisée englobe deux ECR (FORWARD et étude 545) et quatre essais cliniques à un seul groupe (COMPEL; REPOSE; Negro et coll., 2015; Negro et coll., 2016). Tous les essais cliniques comptent des adultes atteints de migraine chronique, et les études menées par Negro comptent également des patients aux prises avec des céphalées attribuables à la surconsommation de médicaments.

L'étude FORWARD (N = 282) est une étude prospective multicentrique, à répartition aléatoire, de devis ouvert et à groupes parallèles qui évalue l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de l'OA à raison de 155 unités administrées toutes les 12 semaines environ par injection intramusculaire (IM) d'une dose fixe aux 31 sites déterminés dans sept groupes musculaires de la tête et du cou, par comparaison avec le topiramate administré par la voie orale à une dose allant jusqu'à 100 mg/jour (dose minimale de 50 mg/jour), jusqu'à la semaine 36 ou avant s'il y a arrêt de traitement prématuré. L'étude 545 (N = 52) est un essai clinique multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu qui compare l'OA à raison de 155 unités et le placebo durant 24 semaines. L'étude COMPEL (N = 716), l'étude REPOSE (N = 641) et les études menées par Negro en 2015 (N = 155) et en 2016 (N = 172) évaluent l'efficacité et l'innocuité de l'OA (155 unités dans les études COMPEL et Negro, 2015; 155 ou 195 unités dans l'étude REPOSE; 195 unités dans l'étude Negro, 2016) pendant une période allant jusqu'à deux ans.

Les principales limites de l'essai FORWARD relèvent de son devis ouvert et du haut taux d'abandon dans le groupe du topiramate (80,3 %) par rapport au taux dans le groupe de l'OA (14,3 %). Le fait de connaître le traitement assigné a pu fausser les indicateurs de résultat subjectifs (y compris les EI et la QVLS). L'étude 545, qui n'est pas conçue comme une étude de l'efficacité comme telle, ne procède pas au calcul de la taille de l'échantillon en bonne et due forme. Elle n'a donc pas comme but d'offrir des données probantes robustes sur l'efficacité et l'innocuité de l'OA.

Les études COMPEL et REPOSE et les études de Negro (2015 et 2016) n'ont qu'un seul groupe. Il existe un risque de biais dans la mesure des indicateurs de résultat de ce type d'étude, car les patients et les fournisseurs de soins connaissent la nature de l'intervention et qu'il n'y a pas de groupe comparateur. Le taux d'abandon est haut dans les études COMPEL (47,9 %) et REPOSE (79,8 %). Les études menées par Negro et coll. en 2015 et en 2016 ne relèvent pas du fabricant; ni le fabricant ni l'ACMTS n'ont à leur disposition les rapports d'étude complets.

## Critères d'évaluation

Le PCEM a déterminé les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné :

- La diminution des jours de céphalée/migraine :
  - la réduction en pourcentage des jours de céphalée par période de 28 jours;
  - la fréquence des jours de céphalée par période de 28 jours;
  - la réduction en pourcentage des jours de migraine/migraine probable par période de 28 jours;
  - la fréquence des jours de migraine/migraine probable par période de 28 jours;
  - la fréquence des jours de céphalée modérée/intense par période de 28 jours;
  - le total cumulé d'heures de céphalée par période de 28 jours.
- La diminution des épisodes de céphalée/migraine, à savoir la fréquence des épisodes de céphalée et la fréquence des épisodes de migraine/migraine probable par période de 28 jours.

- La QVLS selon le Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) — questionnaire d'autoévaluation adapté à la maladie qui évalue les répercussions des migraines sur la QVLS. Il englobe trois domaines : limitation des activités, interruption des activités et émotions. Dans chaque domaine, le score va de 0 à 100. Plus le score est haut, meilleure est la QVLS. La notation peut également s'effectuer à l'inverse, et alors plus le score sera bas, meilleur sera l'état fonctionnel. Dans les études COMPEL et REPOSE, le score haut correspond à une bonne QVLS. Les études 545, PREEMPT-1 et PREEMPT-2 utilisent la notation inverse voulant qu'une baisse du score par rapport au score initial indique une amélioration de la QVLS et une hausse, une détérioration.
- Le questionnaire Headache Impact Test (HIT-6), qui comprend six items et mesure la douleur, le fonctionnement social, l'exercice des rôles, la vitalité, la fonction cognitive et la détresse psychologique. Le score total va de 36 à 78. Plus il est haut, plus l'incidence de la maladie sur le quotidien du répondant est grande.
- Les questionnaires Assessment of Chronic Migraine Impact (ACM-I) et Assessment of Chronic Migraine Symptoms (ACM-S) — le premier est un instrument à 24 items examinant les effets de la migraine chronique sur la vie du patient. Les items portent sur les activités de la vie quotidienne, les sentiments, le dynamisme, les tâches ménagères, les activités de loisir, les activités sociales et les activités professionnelles dans les sept derniers jours. La notation s'effectue sur une échelle de Likert allant de 0 (jamais) à 5 (tout le temps). Plus le score ACM-I total est haut, plus les répercussions de la migraine chronique sont profondes. Le questionnaire ACM-S évalue les symptômes de la migraine chronique; il comprend les domaines de l'intensité et de l'expérience des symptômes.
- L'utilisation ponctuelle d'analgésiques — qui s'entend de la consommation de médicaments destinés à soulager le mal de tête.
- Le questionnaire EuroQoL-5D-3L (EQ-5D-3L) — questionnaire générique sur la QVLS utilisé dans une vaste gamme d'affections et de traitements, y compris la migraine. L'indice EQ-5D-3L est généré par l'application d'une fonction d'utilité multiattributs au système descriptif. Les scores inférieurs à 0 représentent des états de santé jugés pires que la mort par la société, tandis que les scores de 0 et de 1,00 sont accordés respectivement aux états de la « mort » et de la « santé parfaite ».
- L'utilisation des ressources en soins de santé — soit l'utilisation par les patients de ressources et de services de santé en lien avec leurs céphalées.
- Les EIG, les EI dans l'ensemble, les abandons de traitement pour cause d'EI et les effets néfastes notables.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les essais PREEMPT-1 et PREEMPT-2 est respectivement la fréquence des épisodes de céphalée par période de 28 jours comparativement à la fréquence initiale et la fréquence des jours de céphalée par période de 28 jours comparativement à la fréquence initiale.

Dans l'essai FORWARD, le principal indicateur d'efficacité est la proportion de patients dont la fréquence des jours de céphalée par période de 28 jours diminue d'au moins 50 %, au principal moment d'évaluation, qui est la semaine 32 au terme d'une période de 28 jours. Dans l'étude 545, le principal indicateur d'efficacité est la variation du score ACM-I total dans la période à l'étude. Dans l'essai COMPEL, le principal indicateur d'efficacité est la variation moyenne du nombre de jours de céphalée dans la période de 28 jours se terminant à la semaine 108 (après neuf traitements). Dans l'étude REPOSE et dans les études menées par Negro et coll. en 2015 et en 2016, aucun indicateur d'efficacité principal n'est déterminé.

## Efficacité

### Questionnaire Headache Impact Test-6 (HIT-6)

- La différence moyenne (DM) de variation du score HIT-6 total dans la période à l'étude entre l'OA et le placebo est favorable au premier dans les essais PREEMPT-1 (-2,3; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -3,25 à -1,31) et PREEMPT-2 (-2,5; IC à 95 % de -3,54 à -1,55).
- Chez les patients ayant reçu trois traitements prophylactiques ou plus, la variation moyenne (écart type [ÉT]) du score HIT-6 total durant la période à l'étude dans le groupe OA des essais PREEMPT-1 et PREEMPT-2 est respectivement de [REDACTED]. La différence entre les groupes de traitement est statistiquement significative dans les deux études [REDACTED].
- Dans l'essai FORWARD, la variation moyenne (ÉT) du score HIT-6 du début de l'essai à la semaine 30 est de -5,6 jours (7,2) dans le groupe de l'OA et de -1,3 jour (3,9) dans le groupe du topiramate; la différence moyenne estimée entre les groupes (IC à 95 %) est de -4,248 (-5,766 à -2,731) et elle est en faveur de l'OA ( $P < 0,001$ ).

- Dans l'étude COMPEL, l'amélioration du score HIT-6 total moyen s'observe dès la semaine 12 ( $-4,4$  [6,25]) et s'accroît jusqu'aux semaines 60 ( $-6,8$  [6,55]) et 108 ( $7,1$  [7,24];  $P < 0,0001$  à tous les moments d'évaluation).
- Dans les études de Negro (2015 et 2016), le score HIT-6 moyen diminue durant la période de traitement, de la première à la dernière injection (dans l'étude de 2015, score initial :  $69,4 \pm 4,9$ ; score au mois 24 :  $52 \pm 5,6$ ;  $P < 0,001$ ; dans l'étude de 2016, score initial :  $67,9 \pm 4,2$ ; score au mois 24 :  $49 \pm 6,7$ ;  $P < 0,001$ ).

## MSQ

- Dans les deux études PREEMPT, les patients dont le score MSQ moyen diminue dans les trois domaines sont plus nombreux dans le groupe de l'OA que dans le groupe du placebo. La variation du score aux sous-échelles MSQ durant la période à l'étude va comme suit :
  - Sous-échelle de la limitation des activités :  $-16,8$  versus  $-8,8$  ( $P < 0,001$ ) dans l'essai PREEMPT-1 et  $-17,2$  versus  $-8,4$  ( $P < 0,001$ ) dans l'essai PREEMPT-2.
  - Sous-échelle de l'interruption des activités :  $-12,6$  versus  $-7,6$  ( $P = 0,005$ ) dans l'essai PREEMPT-1 et  $-13,5$  versus  $-5,4$  ( $P < 0,001$ ) dans l'essai PREEMPT-2.
  - Sous-échelle des émotions :  $-16,9$  versus  $-10,0$  ( $P = 0,001$ ) dans l'essai PREEMPT-1 et  $-19,0$  versus  $-9,1$  ( $P < 0,001$ ) dans l'essai PREEMPT-2.
- Dans les deux essais, les résultats sont du même ordre chez les patients qui ont reçu trois traitements prophylactiques ou plus. La variation du score aux sous-échelles MSQ durant la période à l'étude va comme suit :

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Dans l'étude COMPEL, la variation moyenne des scores dans la période allant du début de l'étude à la semaine 108 va comme suit : sous-échelle de l'interruption des activités :  $18,4 \pm 21,29$ ; sous-échelle de la limitation des activités :  $26,1 \pm 23,94$ ; sous-échelles des émotions :  $26,0 \pm 26,23$ .
- Dans l'étude REPOSE, une amélioration dans les trois domaines de l'échelle MSQ est observée à toutes les visites durant la période à l'étude chez les patients pour lesquels on connaît les scores initiaux et les scores à ces visites.

## EQ-5D-3L

- Dans l'étude REPOSE, une amélioration de l'indice (score total) EQ-5D-3L est observée à toutes les visites durant la période à l'étude chez les patients soumis à l'analyse de l'innocuité. L'indice médian est de  $0,69$  (fourchette :  $-0,59$  à  $1,0$ ) au début de l'étude ( $n = 596$ ); il est de  $0,76$  (fourchette :  $-0,32$  à  $1,0$ ) au mois 6 ( $n = 362$ ) et de  $0,80$  à toutes les visites par la suite, c'est-à-dire aux mois 12 ( $n = 227$ ) et 24 ( $n = 121$ ), ainsi qu'à la dernière visite de suivi ( $n = 424$ ).

## Réduction du nombre de jours de céphalée/migraine et du nombre de jours de céphalée par période de 28 jours

- La semaine 24, la diminution du nombre de jours de céphalée par période de 28 jours est plus grande chez les patients traités par l'OA que chez les patients prenant un placebo. La différence entre l'OA et le placebo pour ce qui est de la variation moyenne par les moindres carrés (MC) du nombre de jours va comme suit :
  - PREEMPT-1 :  $-1,4$  ([REDACTED]),  $P = 0,006$ .
  - PREEMPT-2 :  $-2,3$  (IC à 95 % de  $-3,25$  à  $-1,31$ ),  $P < 0,001$ .
- Dans ces deux essais, la différence semble plus grande dans le sous-groupe de patients qui ont reçu trois traitements prophylactiques ou plus. La variation du nombre de jours de céphalée dans la période à l'étude va comme suit :

[REDACTED]

[REDACTED]

- La semaine 24, la diminution de la fréquence des jours de migraine/migraine probable par période de 28 jours est plus grande chez les patients traités par l'OA que chez les patients prenant un placebo. La différence entre l'OA et le placebo pour ce qui est de la variation moyenne (MC) du nombre de jours va comme suit :  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]
- Dans les deux essais, la différence est plus grande apparemment dans le sous-groupe de patients qui ont reçu trois traitements prophylactiques ou plus. La variation du nombre de jours de migraine/migraine probable dans la période à l'étude va comme suit :  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'OA et le placebo pour ce qui est de la variation de la fréquence de la consommation ponctuelle d'analgésiques dans la période à l'étude. La DM entre l'OA et le placebo est de [REDACTED] dans l'essai PREEMPT-1 et de [REDACTED] dans l'essai PREEMPT-2.
- La semaine 24, la différence entre l'OA et le placebo quant à la variation moyenne de la fréquence des épisodes de céphalée par période de 28 jours est de [REDACTED] dans l'essai PREEMPT-1 et de [REDACTED] dans l'essai PREEMPT-2.
- La semaine 24, la différence entre l'OA et le placebo pour ce qui est de la variation moyenne de la fréquence des épisodes de migraine/migraine probable par période de 28 jours est de [REDACTED] dans l'essai PREEMPT-1 et de [REDACTED] dans l'essai PREEMPT-2.
- Toujours la semaine 24, la différence entre les groupes de traitement sur le plan de la variation moyenne du nombre cumulé d'heures de céphalée est d'environ -30 heures dans l'essai PREEMPT-1 et -40 heures dans l'essai PREEMPT-2 ( $P < 0,001$ ), le nombre d'heures cumulé étant moindre dans les groupes de l'OA.
- Dans l'essai FORWARD, 40 % des patients traités par l'OA connaissent une diminution  $\geq 50$  % du nombre moyen de jours de céphalée dans les semaines 29 à 32 par rapport au nombre moyen initial; dans le groupe du topiramate, la proportion est de 12,0 % (rapport de cotes de 4,94; IC à 95 % de 2,681 à 9,085;  $P < 0,001$ ).
- Dans l'étude COMPEL, [REDACTED]  
 [REDACTED]
- Dans l'essai FORWARD, la variation moyenne (ÉT) du nombre de jours de céphalée dans les semaines 29 à 32, par rapport au nombre initial, est de -8,3 jours (8,9) dans le groupe de l'OA et de -2,1 jours (5,6) dans le groupe du topiramate; la différence moyenne estimée entre les traitements, favorable à l'OA, est de -6,199 jours de céphalée (IC à 95 % de -7,936 à -4,462;  $P < 0,001$ ).
- Dans l'étude COMPEL, une réduction statistiquement significative du nombre moyen de jours de céphalée par rapport au nombre initial est observée à la semaine 108 (-10,7 [6,44]  $P < 0,0001$ ).
- Dans l'étude REPOSE, le nombre médian de jours de céphalée est inférieur à 10 aux moments d'évaluation déterminés dans le protocole : 9 jours au mois 6 ( $n = 388$ ), 7,5 jours au mois 12 ( $n = 250$ ), 6 jours au mois 24 ( $n = 128$ ) et 8 jours à la dernière visite du suivi ( $n = 455$ ).
- Dans les études de Negro (2015 et 2016), le nombre de jours de céphalée par mois diminue durant la période de traitement, de la première à la huitième séance (étude de 2015, nombre initial :  $22,3 \pm 4,1$ ; 24 mois :  $7,3 \pm 2,1$ ;  $P < 0,001$ ; étude de 2016, nombre initial :  $22,2 \pm 4,9$ ; 24 mois :  $4,1 \pm 1,0$ ;  $P < 0,001$ ).

### Consommation ponctuelle d'analgésiques

- Dans l'essai FORWARD, la variation moyenne (ÉT) du nombre de jours de consommation ponctuelle d'analgésiques durant les semaines 29 à 32 de la période de traitement, par rapport au nombre initial, est de -5,5 jours (6,7) dans le groupe de l'OA et de

-1,7 jour (5,2) dans le groupe du topiramate. La différence moyenne estimée entre les traitements est de -4,039 jours en faveur de l'OA comparativement au topiramate (IC à 95 % de -5,387 à -2,691;  $P < 0,001$ ).

- Dans les études de Negro, le nombre de jours de consommation de médicaments diminue durant la période de traitement, de la première à la huitième séance (étude de 2015, nombre initial :  $20,8 \pm 4,5$ ; au mois 24 :  $5,3 \pm 1,7$  —  $P < 0,001$ ; étude de 2016, nombre initial :  $21,0 \pm 5,1$ ; au mois 24 :  $3,7 \pm 1,3$  —  $P < 0,001$ ).

## Effets néfastes (innocuité)

- La proportion de patients subissant au moins un EIG est plus grande dans les groupes de l'OA que dans les groupes du placebo :
  - PREEMPT-1 : 5,3 % du groupe OA et 2,4 % du groupe placebo.
  - PREEMPT-2 : 4,3 % du groupe OA et 2,2 % du groupe placebo.
- La proportion de patients subissant au moins un EI est plus grande dans les groupes de l'OA que dans les groupes du placebo :
  - PREEMPT-1 : 59,7 % du groupe OA et 46,7 % du groupe placebo.
  - PREEMPT-2 : 65,1 % du groupe OA et 56,4 % du groupe placebo.
- La proportion de patients qui abandonnent le traitement pour cause d'EI va comme suit :
  - PREEMPT-1 : 4,1 % du groupe OA et 0,9 % du groupe placebo.
  - PREEMPT-2 : 3,5 % du groupe OA et 1,4 % du groupe placebo.
- Dans l'essai FORWARD, les EI sont plus fréquents dans le groupe du topiramate (78,9 % des patients) que dans le groupe de l'OA (47,7 % des patients). Les EI les plus souvent rapportés dans le groupe de l'OA sont la sinusite, la cervicalgie, le ptosis et la migraine, alors que les EI les plus fréquents dans le groupe du topiramate sont la paresthésie, la nausée, les troubles cognitifs et les étourdissements, et la baisse de l'appétit.
- Dans l'étude 545, 9 patients (36,0 %) du groupe de l'OA et [REDACTED] du groupe du placebo ont subi au moins un EI.
- Dans l'étude COMPEL, 60,9 % des patients (436 sur 716) ont subi des EI. Les EI les plus fréquemment rapportés (> 5 %) sont la cervicalgie et la sinusite, [REDACTED].
- Dans l'étude REPOSE, 18,3 % des patients (116 sur 633) ont manifesté des réactions indésirables. La réaction la plus fréquente (> 5 %) est le ptosis, qui survient chez 5,4 % des patients (34 sur 633).
- Dans l'essai FORWARD, aucun EIG n'est survenu chez plus d'un patient, et ce, dans les deux groupes; 1,8 % des patients du groupe OA et 4,2 % des patients du groupe topiramate ont subi un EIG.
- Dans l'étude COMPEL, 10,5 % des patients ont subi des EIG. Les EIG les plus fréquents, c'est-à-dire se produisant chez trois patients ou plus, sont la migraine (0,8 %), les idées suicidaires (0,7 %), la céphalée (0,4 %), un mélanome malin (0,4 %) et une douleur thoracique non cardiaque (0,4 %).
- Dans l'étude REPOSE, 9 EIG surviennent chez 8 patients (1,3 %). [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- Dans l'étude COMPEL, 4,5 % des patients mettent un terme à leur participation en raison d'EI. Les EI à l'origine de la plupart des abandons sont les idées suicidaires (4 patients), le ptosis (3 patients), la céphalée (3 patients) et la grossesse (3 patientes).
- Aucun décès ne survient dans les essais cliniques examinés.
- Les effets néfastes d'intérêt les plus fréquents chez les patients traités par l'OA sont la cervicalgie, la faiblesse musculaire et le ptosis. Le clinicien expert indique que l'injection d'OA peut avoir causé la cervicalgie : la toxine ayant entraîné une faiblesse des muscles cervicaux, le cou doit redoubler d'ardeur pour soutenir la tête, ce qui peut causer de la douleur (essentiellement de la myalgie).

## Comparaison de traitements indirecte

L'Institute for Clinical and Economic Review a effectué une comparaison de traitements indirecte (CTI) pour examiner des inhibiteurs du peptide lié au gène de la calcitonine par rapport au placebo ou à des traitements préventifs d'usage courant dans la prise en charge de la migraine chronique. Bien que plusieurs paramètres d'efficacité et d'innocuité soient évalués, les comparaisons indirectes ne portent que sur la variation du nombre de jours de migraine par mois et du nombre de jours de céphalée par mois par rapport au nombre initial, et sur les abandons de traitement toutes causes confondues. Selon la métaanalyse bayésienne en réseau, l'OA n'est pas supérieure au topiramate ou aux inhibiteurs du peptide lié au gène de la calcitonine pour ce qui est de ces paramètres. Les résultats sont toutefois limités en raison de plusieurs sources d'hétérogénéité potentielles, lesquelles n'ont pas été évaluées systématiquement, et la possibilité de généraliser les résultats à la population d'intérêt est restreinte.

## Autres données probantes

Dans sa nouvelle demande d'évaluation de l'OA, le fabricant offre des données probantes pour corroborer l'importance clinique des résultats des études PREEMPT afin de répondre aux préoccupations du CCEM quant à la portée clinique incertaine de l'effet de l'OA sur les plans de l'amélioration de la QVLS et de la réduction du nombre de jours de céphalée et de jours de migraine/migraine probable.

Un article de Cole et coll. présente des estimations de la différence minimale d'importance clinique (DMIC) dans la comparaison entre des groupes de traitement pour ce qui est des trois domaines du MSQ (limitation des activités, interruption des activités et émotions). Dans les essais PREEMPT, l'effet de l'OA dans chacun des trois domaines dépasse la DMIC précisée par Cole, sauf pour ce qui est du domaine des émotions dans l'essai PREEMPT-1. Cependant, Cole a estimé les DMIC d'après des patients qui connaissent tout au plus 15 jours de céphalée par mois (la plupart des patients dont il est question dans les ensembles de données utilisés par Cole ne seraient pas classés comme étant atteints de migraine chronique). De sorte que les DMIC rapportées par Cole pourraient ne pas être applicables aux patients atteints de migraine chronique, surtout que, selon toute probabilité, la QVLS des patients aux prises avec des migraines chroniques est plus mauvaise que celle des patients qui traversent 15 jours de céphalée par mois ou moins; ainsi, une amélioration de la QVLS vue comme étant importante sur le plan clinique pour ces patients pourrait ne pas avoir cette portée chez les patients atteints de migraine chronique.

Un article de Dodick et coll. donne à penser qu'une réduction d'un jour de céphalée est importante en pratique clinique. Les auteurs font référence à une étude de Silberstein et coll. mentionnant « qu'une hausse d'un jour de céphalée est associée à une plus grande probabilité d'un mal de tête jouant sur l'humeur (4,0 %;  $P < 0,001$ ), les activités récréatives (4,0 %;  $P = 0,004$ ) ou la possibilité de profiter de la vie (4,0 %;  $P = 0,001$ ). » On ne sait pas au juste de quel instrument proviennent les domaines de l'humeur, des activités récréatives ou de la jouissance de la vie. De même, on ignore si les domaines ont été choisis au préalable ou si la relation entre la fréquence des céphalées et les autres domaines de QVLS des trois instruments a également été mise à l'épreuve ou si elle s'est avérée non statistiquement significative et n'a donc pas été rapportée. Sans connaître l'échelle de mesure de ces domaines, il est difficile de dire si une amélioration de quatre pour cent est importante sur le plan clinique. De plus, le moment de la mesure et la taille de l'effectif sur lesquels ces résultats sont fondés ne sont pas précisés.

## Cout et rapport cout/efficacité

L'OA est offerte en poudre concentrée stérile lyophilisée à reconstituer en solution injectable. Elle est vendue en flacons de 50, 100 et 200 unités aux prix respectifs de 178,50 \$, 357 \$ et 714 \$. La posologie recommandée est de 155 à 195 unités toutes les 12 semaines; le cout annuel du traitement y compris le gaspillage va de 2 856 \$ à 3 570 \$.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité comparant l'OA au traitement symptomatique optimal (TSO) dans la prophylaxie des céphalées chez des adultes atteints de migraine chronique durant un horizon temporel triennal dans la perspective d'un système public de soins de santé au Canada. Le fabricant compare également l'OA au topiramate dans une analyse de scénario par paire pour tenir compte de l'évolution de la pratique clinique depuis la demande d'évaluation originale. Le modèle de Markov est conçu pour pallier certaines des limites relevées par l'ACMTS lors de l'évaluation originale. Treize états de santé sont modélisés : six pour différentes fréquences de jours de céphalée par mois dans chaque situation de traitement (en traitement ou abandon de traitement pour cause d'échec thérapeutique) et la mort. Les données sur l'efficacité et la cessation du traitement des essais PREEMPT sont

regroupées et utilisées pour étayer les probabilités de transition d'un état de santé à un autre pour l'OA et le TSO; le placebo est utilisé comme substitut du TSO. La modélisation de l'abandon de traitement en fonction de la réponse est effectuée conformément à la pratique clinique actuelle, où les patients dont la fréquence des céphalées n'a pas diminué de 50 % à tout le moins au terme des 24 premières semaines de traitement cessent celui-ci. Dans la modélisation, les patients qui cessent le traitement par l'OA ou le TSO passent au TSO.

Selon le fabricant, le RCUd de l'OA comparativement au TSO est de 34 407 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée. La probabilité que l'OA soit l'intervention optimale par comparaison avec le TSO au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ est de 64 %. Le fabricant, dont la demande d'évaluation actuelle est axée sur de nouvelles données cliniques, présente une analyse de scénario pertinente comparant l'OA au topiramate en se fondant sur les données de l'essai FORWARD et sur les essais PREEMPT pour ce qui est du groupe du placebo (pour l'abandon de traitement). Il a aussi effectué plusieurs analyses de scénario concordant avec des analyses présentées dans sa demande originale en 2014, notamment une analyse par sous-groupe des patients ayant subi trois échecs thérapeutiques ou plus dans la prophylaxie des céphalées conformément à la demande de remboursement originale, où le RCUd de l'OA comparativement au TSO est de 29 974 \$ l'AVAQ.

Voici les principales limites relevées par l'ACMTS :

- Les données probantes cliniques comparatives au sujet de l'OA sont teintées d'incertitude. Le TSO est une approximation fondée sur le groupe du placebo des études PREEMPT, et rien n'indique avec certitude que le placebo correspond au TSO. Par ailleurs, le TSO tel qu'il est défini dans le modèle ne représente peut-être pas le TSO dans la pratique canadienne. Dans son examen clinique de l'étude FORWARD comparant l'OA au topiramate, l'ACMTS a relevé des limites importantes, donc l'estimation du rapport cout/efficacité de l'OA par rapport au topiramate est incertaine.
- La structure du modèle du fabricant ne prend pas en compte de manière explicite l'intensité des céphalées, de sorte que le modèle n'est peut-être pas à même de bien cerner des changements d'importance clinique dans les migraines. Le fabricant postule en outre que les patients dont l'état s'améliore, passant de la migraine chronique à la migraine épisodique, poursuivent le traitement, ce qui ne concorde pas forcément avec la pratique clinique actuelle au Canada.
- Des données couvrant une brève période sont extrapolées durant l'horizon temporel de la modélisation, rendant possible une amélioration ou une aggravation perpétuelle de la fréquence des céphalées. Cela ne concorde pas avec l'expérience clinique selon laquelle l'état de santé découlant de la réponse au traitement par l'OA se maintient selon toute probabilité.

Dans ses propres analyses, l'ACMTS a modifié des caractéristiques initiales, des valeurs d'utilité, des taux d'EI, des probabilités de transition à long terme et des intrants sur les couts. Ses analyses débouchent sur un RCUd de 134 601 \$ l'AVAQ pour l'OA comparativement au TSO. Une baisse de prix de plus de 75 % est nécessaire pour que le RCUd soit inférieur à 50 000 \$ l'AVAQ. Cependant, l'ACMTS n'a pu pallier les limites relevant des données sur l'efficacité clinique comparative et de la structure du modèle. En raison de ces aspects techniques et du fait que la nouvelle demande d'évaluation du fabricant porte sur toute la population de patients visée par l'indication autorisée par Santé Canada, l'ACMTS n'a pas entrepris de nouvelles analyses portant sur la population d'intérêt dans la recommandation. Le véritable rapport cout/efficacité de l'OA dans la prophylaxie de la migraine chronique est incertain.

## Membres du CCEM

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Rakesh Patel, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

## Réunion du 10 avril 2019 (initiale)

### Absences

Deux membres sont absents.

## Conflits d'intérêts

Aucun

## Réunion du 18 septembre 2019 (reconsidération)

### Absences

Un membre est absent.

## Conflits d'intérêts

Aucun