

BOTOX^{MC} – Traitement prophylactique de la migraine chronique

JUIN 2012

Marque de commerce : Botox

Dénomination commune : Toxine botulinique de type A

Fabricant : Allergan

Forme : Poudre injectable intramusculaire

Teneurs : 50 UI, 100 UI et 200 UI

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Botox^{MC} est un complexe de neurotoxine de *Clostridium botulinum* de type A. Cette toxine provoque une paralysie musculaire localisée en bloquant la transmission des influx à la jonction neuromusculaire. Botox^{MC} est inscrit à la section des médicaments d'exception pour le traitement de l'hyperhidrose axillaire grave et de plusieurs conditions de spasticité. Le présent avis porte sur l'évaluation d'une nouvelle indication, soit : « pour le traitement prophylactique des céphalées chez l'adulte atteint de migraine chronique (au moins 15 jours par mois de céphalée durant 4 heures ou plus) ».

Selon l'International Headache Society (2004), une personne souffre de migraine lorsqu'elle éprouve chaque mois au moins cinq épisodes de migraine. Ces épisodes sont définis par des critères précis portant notamment sur la durée (de 4 à 72 heures), les symptômes et les limitations qui s'ensuivent. Leur diagnostic exclut l'implication de facteurs externes. Quant à la migraine chronique, elle se caractérise par la présence d'épisodes de migraine dont les symptômes sont ressentis pendant 15 jours ou plus chaque mois, pendant au moins 3 mois. De plus, il doit être démontré que la chronicité des épisodes migraineux n'est pas induite par un abus de médicaments. De nombreux médicaments inscrits sur les listes peuvent être utilisés afin de prévenir la migraine, notamment certains anticonvulsivants, antidépresseurs et antihypertenseurs. Pour la plupart de ces médicaments, cet usage n'est pas approuvé par Santé Canada. Il s'agit de la première évaluation de Botox^{MC}, pour le traitement prophylactique de la migraine chronique, par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées pour évaluer la valeur thérapeutique, les études d'Aurora (2010), de Diener (2010) et plus particulièrement les publications d'Aurora (2011) et de Dodick (2010) sont retenues. Ces deux dernières publications présentent l'analyse combinée des résultats du programme PREEMPT, lequel est constitué de deux essais multicentriques de même méthodologie, PREEMPT 1 (Aurora 2010) et PREEMPT 2 (Diener). Ces essais se déroulent en deux parties : d'abord, une phase à double insu, à répartition aléatoire d'une durée de 24 semaines au cours de laquelle Botox^{MC} est comparé à un placebo; ensuite, une phase ouverte de 32 semaines durant laquelle tous les patients reçoivent Botox^{MC}.

Les personnes admises dans ces études sont atteintes de migraine chronique, telle que définie par l'International Headache Society à l'exception d'un élément : les patients qui ont une problématique d'abus de médicament ne sont pas exclus. Les traitements, qui sont administrés

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

toutes les 12 semaines, consistent en l'injection intramusculaire de 0,1 ml de Botox^{MC} ou de placebo dans 31 endroits précis répartis en 7 zones situées sur le front, les tempes, le cou et la nuque. Pour Botox^{MC}, la dose totale administrée est de 155 UI avec la possibilité, à la discrétion de l'investigateur, d'administrer 40 UI de plus pour une dose maximale de 195 UI. Tout au long du programme PREEMPT, le nombre d'épisodes et de jours de céphalée et de migraine est compilé par périodes de 28 jours et est comparé aux résultats compilés durant la même période, avant l'entrée dans l'étude. On analyse également l'effet des traitements sur la fréquence d'utilisation d'analgésiques pour traiter la douleur aiguë ainsi que sur la qualité de vie à l'aide du score *Headache Impact Test* (HIT)-6.

L'objectif principal est de déterminer s'il y a une différence, par rapport aux valeurs initiales, sur le nombre de jours de céphalée enregistrés durant la période de 28 jours se terminant à la semaine 24. Le même objectif principal est repris lors de la phase ouverte, mais cette fois pour la période de 28 jours qui se termine à la semaine 56. Les principaux résultats des analyses combinées des études PREEMPT à 24 semaines (Dodick) et à 56 semaines (Aurora 2011) sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats des études PREEMPT (Aurora 2011, Dodick 2010)

Paramètres d'évaluation : Total pour 28 jours comparativement aux valeurs initiales	Dodick (2010)		Aurora (2011)	
	Résultats à la semaine 24		Résultats à la semaine 56	
	Botox ^{MC} n = 688	Placebo n = 696	Botox ^{MC} → Botox ^{MC} n = 688	Placebo → Botox ^{MC} n = 696
Nombre de jours de céphalée	-8,4 (p < 0,001)	-6,6	-11,7 (p = 0,019)	-10,8
Nombre d'épisodes de céphalée	-5,2 (p = 0,009)	-4,9	-7,4 (p = 0,009)	-7,5
Nombre de jours de migraine	-8,2 (p < 0,001)	-6,2	-11,2 (p = 0,075)	-10,3
Nombre d'épisodes de migraine	-4,9 (p = 0,004)	-4,5	-6,8 (p = 0,117)	-7,0
Taux de réponse à 50% ^a Nombre de jours de céphalée	47,1 % (p < 0,001)	35,1 %	68,8 % (p = 0,038)	61,7 %
Taux de réponse à 50% ^a Nombre d'épisodes de céphalée	48,6 % (p = 0,065)	43,1 %	72,5 % (p = 0,197)	68,5 %
Utilisation d'analgésiques ^b	-10,1 (p = 0,247)	-9,4	-15,4 (p = 0,760)	-15,7
Score HIT-6 ^c	-4,8 (p < 0,001)	-2,4	-7,7 (p = 0,069)	-7,0

a Pourcentage de patients ayant obtenu une diminution minimale de 50 % par rapport aux valeurs initiales

b Fréquence d'utilisation d'analgésiques pour la douleur aiguë (toutes les catégories, incluant les triptans)

c Score *Headache Impact Test* (HIT)-6. Six questions qui portent sur la douleur, le niveau de fonctionnement, les répercussions sociales, la vitalité, le fonctionnement cognitif et la détresse psychologique. Les résultats varient de 36 à 78 points; l'augmentation du pointage est corrélée avec une dégradation de la qualité de vie des patients.

Les résultats des études PREEMPT sont soutenus par un devis méthodologique de bonne qualité. Cependant, plusieurs éléments contribuent à réduire la portée clinique de ces résultats,

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

notamment :

- La population des études PREEMPT n'est pas représentative de la clientèle ciblée par son indication. En effet, on rapporte qu'environ 65 % des personnes admises dans les études PREEMPT ont un problème d'abus de médicament et auraient dû, au préalable, être sevrées pendant au moins deux mois.
- Près de 40 % de la population de PREEMPT n'a jamais fait l'essai d'un traitement prophylactique. Selon l'European Federation of Neurological Societies (2006), ce type de traitement devrait être offert en présence de deux épisodes de migraine ou plus chaque mois, qui entravent les activités quotidiennes et qui ne sont pas soulagés par des analgésiques.
- Un biais méthodologique favorisant Botox^{MC} est introduit par la décision de modifier l'objectif d'évaluation principal des études PREEMPT en cours de processus. Il était prévu au départ de comparer l'effet des traitements sur la fréquence des épisodes de céphalée observés à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales. L'analyse des résultats de l'étude PREEMPT 1 a révélé que cet objectif n'était pas atteint. L'étude PREEMPT 2 a donc été amendée et ses résultats, tout comme ceux des analyses combinées, démontrent que Botox^{MC} entraîne une diminution plus importante du nombre de jours de céphalée comparativement au placebo. Malgré ce biais, les experts reconnaissent que ce changement d'objectif principal est pertinent et plus révélateur de l'efficacité du traitement puisque par définition, un épisode de céphalée peut persister sur une période de 4 à 72 heures.
- Il est difficile d'apprécier l'importance clinique du résultat obtenu pour l'objectif principal. En effet, considérant les résultats des études combinées, on obtient une modeste différence relative de 1,8 jours chez une population qui rapportait au départ avoir près de 20 jours de céphalée par mois.
- Il est peu probable que le double-insu ait été préservé, car les effets physiologiques de Botox^{MC} sont rapidement perceptibles tant par le patient que par l'investigateur puisqu'il produit un relâchement des muscles.
- Comparativement au placebo, à 24 semaines, il n'y a pas de différence significative dans la proportion de patients traités avec Botox^{MC} qui ont obtenu une réduction de 50 % du nombre d'épisodes de céphalée. En ce qui concerne la réduction de 50 % du nombre de jours de céphalée, on observe, entre les traitements, une différence absolue de 12 % en faveur de Botox^{MC}. De plus, on ne rapporte aucun cas d'élimination complète des épisodes de céphalée.
- Au chapitre de l'utilisation d'analgésiques de toutes catégories, Botox^{MC} ne s'est pas différencié du placebo et bien qu'une analyse *post hoc* ait démontré qu'il favorise une diminution de l'usage des triptans, l'intérêt clinique d'une différence relative de 1,1 utilisation (-3,2 c. -2,1 à la semaine 24) est limité.
- Au regard de l'innocuité, les auteurs des études n'offrent que peu d'information et ne présentent pas d'analyse statistique comparée. Les résultats révèlent que, comparativement au placebo, l'utilisation de Botox^{MC} s'est traduite par un plus grand nombre d'effets indésirables. Parmi les plus fréquents : douleur au cou, faiblesse musculaire, ptose d'une paupière, douleur ou rigidité musculaire, douleur au site d'injection et céphalée. De plus, on rapporte chez les utilisateurs de Botox^{MC} deux fois plus d'effets indésirables graves ou attribuables au traitement ainsi que trois fois plus d'abandons en lien avec des effets indésirables.
- En ce qui concerne l'effet des traitements sur la qualité de vie, il a été établi au préalable que pour le score HIT-6, la différence minimale importante entre les traitements

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

correspond à 2,3 points. À 24 semaines, on rapporte une différence de 2,4 points en faveur de Botox^{MC}, différence qui, bien que réputée cliniquement significative, est somme toute modeste.

Puisqu'il est établi que les activités d'un patient sont fortement entravées lors d'un épisode de migraine et afin de mieux apprécier la signification clinique des résultats d'efficacité, il aurait été pertinent de mesurer l'effet des traitements d'un point de vue fonctionnel, notamment à l'aide de données concernant le retour aux activités normales et la présence au travail. Il aurait aussi été souhaitable de comparer l'efficacité de Botox^{MC} à celle du topiramate, approuvé en tant que traitement préventif de la migraine et le seul, parmi les autres molécules utilisées à cette fin, à avoir démontré une efficacité en prophylaxie de la migraine chronique. Botox^{MC} ayant démontré une efficacité modeste, cette comparaison aurait peut-être permis de mieux apprécier son bénéfice clinique.

En conclusion, les résultats d'études cliniques contrôlées avec placebo démontrent que Botox^{MC} est d'efficacité modeste pour ce qui est de réduire le nombre de jours de céphalée. De plus, les résultats des études PREEMPT ne permettent pas de dégager de bénéfice clinique suffisant, tant sur le plan de la réduction de la consommation d'analgésiques que sur celui de la qualité de vie, de la fonctionnalité ou du retour à la vie active. Pour ces motifs, l'INESSS n'est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de Botox^{MC} pour le traitement prophylactique de la migraine chronique.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande de ne pas ajouter une indication reconnue pour Botox^{MC} pour le traitement prophylactique de la migraine chronique, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et coll.** OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010; 30(7): 793-803.
- **Aurora SK, Winner P, Freeman MC, et coll.** OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analysis of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011; 51(9):1358-73.
- **Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et coll.** OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30(7): 804-14.
- **Dodick WD, Turkel CC, DeGryse RE, et coll.** OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010; 50: 921-36.
- **International Headache Society.** International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24(suppl 1):1-160.
- **Members of the European Federation of Neurological Societies task force: Evers S, Afra J, Frese A, et coll.** EFNS guideline on the drug treatment of migraine — report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:560–72.
- **Solomon S.** Botulinum toxin for the treatment of chronic migraine: the placebo effect. *Headache* 2011; 51:980-4.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).