

CAMBIA^{MC} – Traitement aigu des migraines

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Cambia

Dénomination commune : Diclofénac (potassique)

Fabricant : Tribute

Forme : Poudre orale

Teneur : 50 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Cambia^{MC} est une poudre pour solution orale qui contient du diclofénac potassique, un analgésique anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Cette molécule est offerte depuis de nombreuses années sous forme de comprimé (Voltaren Rapide^{MC} et versions génériques) et est inscrite à la section régulière des listes de médicaments. Cambia^{MC} est indiqué pour « le traitement ponctuel des crises migraineuses avec ou sans aura chez l'adulte âgé de 18 ans ou plus ». Il s'agit de la première évaluation de Cambia^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées pour évaluer la valeur thérapeutique de Cambia^{MC} pour le traitement ponctuel des crises migraineuses, les études de Lipton (2010) et de Diener (2005) sont retenues. Ce sont des essais cliniques multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu. Elles incluent des adultes souffrant depuis au moins un an de crises migraineuses avec ou sans aura, telles que définies par les critères de l'International Headache Society.

L'étude de Lipton rapporte les résultats du traitement d'une seule crise migraineuse à l'aide d'une dose de 50 mg de Cambia^{MC} ou d'un placebo. Les patients à l'étude ont chaque mois jusqu'à 6 épisodes de migraine et 10 épisodes de céphalée ou moins. L'utilisation d'un traitement prophylactique est autorisé en autant qu'il soit établi depuis plus de trois mois et à une dose stable. Les patients sont avisés d'utiliser les médicaments pour traiter une crise migraineuse d'intensité modérée ou grave en l'absence d'autre crise durant les 48 heures précédentes. De plus, ils ne doivent pas avoir consommé d'analgésique durant les 24 dernières heures. Après l'administration des médicaments et jusqu'à 24 heures plus tard, les sujets doivent remplir un journal décrivant l'intensité de la douleur ainsi que les symptômes ressentis. L'effet analgésique des traitements est mesuré à compter de 15 minutes ainsi qu'à 11 autres moments post-dose. L'objectif principal est évalué deux heures après la dose selon quatre critères : l'absence de douleur, de nausée, de photophobie ou de phonophobie. La douleur et les symptômes sont évalués sur une échelle de 0 (absence de douleur) à 3 (douleur grave). La durée totale de l'étude est de huit semaines et les patients sont revus une seule fois au cours des deux semaines suivant le traitement. Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- Deux heures après l'administration des traitements, une plus grande proportion de sujets du groupe Cambia^{MC} rapportent ne pas avoir de douleur (25,1 % contre 10,1 %, $p < 0,001$), de nausée (64,7 % contre 52,7 %, $p = 0,002$), de photophobie (40,5 % contre

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

- 27,4 %, $p < 0,001$) ou de phonophobie (44,3 % contre 27,4 %, $p < 0,001$) comparativement au groupe placebo.
- Deux heures après la dose, la réponse au traitement, soit l'absence de douleur ou une douleur de faible intensité, est de 64,7 % pour le groupe Cambia^{MC} et de 41,6 % pour le groupe placebo. De plus, 33,2 % des sujets recevant Cambia^{MC} et 16,2 % des sujets recevant le placebo ont repris leurs activités habituelles.
 - Pour les sujets ayant rapporté ne plus avoir de douleur 2 heures après la dose, 19,0% de ceux recevant Cambia^{MC} et 7,2 % de ceux recevant le placebo n'ont pas eu d'autre épisode douloureux durant les 24 heures suivant l'administration des traitements.
 - Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Cambia^{MC} sont de nature gastro-intestinale, mais globalement, on n'a pas constaté de différence significative, comparativement au placebo, quant à l'incidence des effets indésirables.

La méthodologie de cette étude est jugée adéquate. Bien que l'ampleur de la réponse soit modeste, les résultats de l'étude de Lipton démontrent que Cambia^{MC} est plus efficace que le placebo à produire une réduction significative de l'intensité de la douleur causée par une crise migraineuse.

Quant à l'essai de Diener, il s'agit d'une étude de non-infériorité en chassé-croisé qui implique le traitement de trois crises de migraine distinctes avec 50 mg de Cambia^{MC}, un comprimé de 50 mg de diclofénac potassique ou un placebo. Les patients à l'étude ont jusqu'à six épisodes de migraine par mois, mais pas de céphalées. L'utilisation d'une prophylaxie bien établie et à dose stable est permise. Afin de préserver le double-insu, on remet aux sujets trois ensembles de médicaments, chacun constitué d'un sachet et d'un comprimé. Les médicaments doivent être pris dès que le patient est convaincu d'éprouver des symptômes de migraine. L'intensité de la douleur est évaluée avant l'administration des traitements, ainsi qu'à plusieurs moments post-dose, sur une échelle de 0 (absence de douleur) à 3 (douleur grave) et sur une échelle visuelle analogue. Ces informations, de même que l'incidence de symptômes associés aux migraines, sont colligées par les patients tout au long de la période d'observation de huit heures. On note également, le cas échéant, la récurrence des symptômes de migraine jusqu'à 48 heures après la dose.

Le paramètre d'évaluation principal est l'absence de douleur 2 heures après la dose, soit un score de 0 sur l'échelle de 4 points. Pour la comparaison avec le comprimé de diclofénac potassique, le critère de non-infériorité qui s'applique sur le paramètre principal est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est supérieure à -10 % pour la différence d'efficacité entre les traitements. Quant à la comparaison avec le placebo, elle fait l'objet d'une analyse de supériorité. Les patients sont revus toutes les quatre semaines et il est prévu que leur participation se limite à deux mois. Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

Principaux résultats de l'étude de Diener (2005)

Paramètres d'évaluation ^a	Cambia ^{MC} n = 291	Diclofénac co. n = 298	Placebo n = 299
RÉSULTATS APRÈS 2 HEURES			
Proportion de sujets sans douleur ^b	24,7 % ^{d,e}	18,5 % ^d	11,7 %
Proportion de sujets sans symptôme de migraine ^c	41,9 % ^d	40,5 % ^d	29,6 %
Proportion de répondants ^f	46,0 % ^d	41,6 % ^d	24,1 %
Proportion de sujets alités	7,6 %	15,2 %	20,8 %
RÉSULTATS APRÈS 24 HEURES : RÉPONSE SOUTENUE, SANS RÉCURRENCE, NI ANALGÉSIQUE			
Proportion de sujets sans douleur	22,3 % ^{d,e}	15,1 % ^d	9,4 %
Proportion de répondants	36,8 % ^{d,e}	30,9 % ^d	18,4 %

- a Analyse statistique portant sur la population en intention de traiter (ITT) ainsi que sur la population prévue au protocole (PP). Les résultats d'efficacité des traitements sont comparés entre eux.
- b Paramètre d'évaluation principal; la douleur est évaluée sur une échelle de 0 (absence) à 3 (grave).
- c Les symptômes de migraine (nausée, photophobie, phonophobie) sont évalués sur une échelle de 0 (absence) à 3 (grave).
- d Différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo
- e Différence statistiquement significative par rapport au groupe diclofénac en comprimé
- f La réponse au traitement est définie par l'absence de douleur ou une douleur de faible intensité, 2 heures après la dose, chez les sujets qui avaient au départ une douleur d'intensité grave ou modérée.

Ainsi, les résultats portant sur la proportion de sujets n'ayant pas de douleur deux heures après la dose démontrent que Cambia^{MC} est supérieur au placebo, avec une différence de 12,9 % (IC95 % : 7,5 % à 18,3 %). Ces résultats confirment les conclusions de l'étude de Lipton. Toujours selon la proportion de sujets n'ayant pas de douleur deux heures après la dose, les résultats démontrent que Cambia^{MC} est non inférieur au comprimé de diclofénac potassique, avec une différence de 6,8 % (IC95 % : 0,7 % à 12,8 %). De l'avis des experts consultés, la différence d'efficacité observée entre les traitements actifs n'est pas significative d'un point de vue clinique. Par ailleurs, on observe de nombreux cas de prise d'analgésiques et de récurrence de la migraine. Ainsi, durant la période comprise entre 2 heures et 8 heures après la dose, les utilisateurs de Cambia^{MC}, du comprimé de diclofénac potassique et du placebo ont eu recours à un traitement analgésique d'appoint dans une proportion de 35 %, 36 % et 50 %, respectivement. Quant à la proportion de récurrence de la migraine, elle est de 16 %, 22 % et 21 %, respectivement pour les utilisateurs de Cambia^{MC}, du comprimé de diclofénac potassique et du placebo. Le délai médian avant le retour de la migraine est de 14 heures avec Cambia^{MC} ce qui correspond à un retard d'une heure environ par rapport à ces comparateurs. Cependant, Cambia^{MC} semble bien toléré et son profil d'effets indésirables est semblable à celui des comprimés de diclofénac potassique.

La méthodologie de cette étude est jugée adéquate. Il aurait cependant été intéressant d'évaluer l'effet de l'administration d'une deuxième dose de Cambia^{MC} dans les cas où la dose initiale est inefficace. En effet, il est de pratique courante chez les patients d'utiliser plusieurs doses d'analgésiques à l'occasion d'un épisode de migraine. Or, l'usage de Cambia^{MC} n'a été étudié que pour une seule dose par crise. Notons que les concentrations plasmatiques de diclofénac générées par la prise de Cambia^{MC} sont près de 50 % plus élevées que celles obtenues avec un comprimé de diclofénac potassique (Lipton).

Par ailleurs, l'INESSS est d'avis que les résultats d'efficacité de Cambia^{MC} n'ont pas été obtenus dans des conditions qui reflètent la pratique clinique actuelle. L'étude de Lipton a été réalisée

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

dans un contexte de crises migraineuses d'intensité modérée ou grave et c'était aussi le cas pour la majorité de la population de l'étude de Diener. Or, l'utilisation d'AINS est plutôt réservée pour le traitement de crises légères à modérées, alors que d'autres options, notamment les triptans, sont utilisées pour les crises migraineuses d'intensité modérée ou grave.

En conclusion, les résultats d'études cliniques démontrent que Cambia^{MC} est plus efficace que le placebo à produire une réduction significative de l'intensité de la douleur causée par une crise migraineuse. Par ailleurs, les résultats démontrent que Cambia^{MC} est non inférieur au comprimé de diclofénac potassique quant à la proportion d'utilisateurs ne rapportant plus de douleur deux heures après la dose. Cependant, Cambia^{MC} est d'efficacité modeste et les différences d'efficacité observées entre les traitements actifs ne sont pas jugées significatives d'un point de vue clinique. Néanmoins, la réduction de la douleur est associée à un retour aux activités habituelles. En conséquence, l'INESSS est d'avis que Cambia^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement ponctuel des crises migraineuses légères ou modérées.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le coût de traitement quotidien avec un sachet de Cambia^{MC} est de 1,10 \$. Ce coût est supérieur à celui des AINS et de l'acétaminophène, dont les coûts sont compris entre 0,08 \$ et 0,63 \$. Le coût de traitement quotidien avec le comprimé de diclofénac varie de 0,20 \$ à 0,60 \$ selon le nombre de prises. Celui avec l'association acétaminophène/codéine varie de 0,78 \$ à 1,56 \$ selon le nombre de prises.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée évalue le ratio coût-utilité différentiel entre Cambia^{MC} et les triptans pour le traitement de la migraine chez les adultes. De plus, une comparaison avec la dihydroergotamine est effectuée. Les conclusions de cette étude ne sont pas retenues par l'INESSS, puisqu'il juge que ces comparateurs sont inadéquats. Malgré la population étudiée, de l'avis d'experts, les AINS sont utilisés pour le traitement des crises légères à modérées, comme le serait Cambia^{MC}, alors que les triptans sont employés pour le traitement des crises modérées ou graves. Une analyse coût-utilité complémentaire comparant un sachet de Cambia^{MC} à un comprimé de diclofénac, sur la base des données de l'étude de Diener, a également été évaluée. Toutefois, leur efficacité et leur profil d'innocuité étant jugés équivalents, une analyse de minimisation des coûts est plutôt privilégiée.

Il ressort de l'analyse effectuée par l'INESSS que le comprimé de 50 mg de diclofénac est 5,5 fois moins coûteux que Cambia^{MC} pour des bénéfices cliniques jugés similaires. Puisque les autres AINS sont utilisés dans le traitement des migraines légères à modérées, il est pertinent de comparer un sachet de Cambia^{MC} avec ces options. Par contre, aucune étude comparative n'évalue leur efficacité relative. En l'absence de preuve que Cambia^{MC} est supérieur à ces produits, il est difficile de justifier son coût de traitement plus élevé. Pour l'ensemble de ces considérations, Cambia^{MC} ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point n'a été retenu.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS tient compte principalement des éléments suivants :

- Les résultats d'études cliniques démontrent que Cambia^{MC} est plus efficace que le placebo à produire une réduction significative de l'intensité de la douleur causée par une crise migraineuse.
- Les résultats démontrent également que Cambia^{MC} est non inférieur au comprimé de diclofénac potassique quant à la proportion d'utilisateurs ne rapportant plus de douleur deux heures après la dose.
- Cambia^{MC} est d'efficacité modeste et les différences d'efficacité observées entre les traitements actifs ne sont pas jugées significatives d'un point de vue clinique.
- La réduction de la douleur est associée à un retour aux activités habituelles.
- L'efficacité et le profil d'innocuité d'un sachet de Cambia^{MC} ont été jugés équivalents à ceux d'un comprimé de diclofénac pour un coût de traitement beaucoup plus élevé.
- Aucune étude comparative n'évalue l'efficacité relative entre Cambia^{MC} et les AINS. Ces derniers sont des comparateurs adéquats, puisqu'ils sont administrés dans le traitement des migraines légères à modérées tout comme Cambia^{MC}.
- En l'absence de preuve que Cambia^{MC} est supérieur à ces produits, il est difficile de justifier son coût de traitement généralement plus élevé.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Cambia^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Lipton RB, Grosberg B, Singer RP, et coll.** Efficacy and tolerability of a new powdered formulation of diclofenac potassium for oral solution for the acute treatment of migraine: Results from the International Migraine Pain Assessment Clinical Trial (IMPACT). *Cephalagia* 2010;30:1336-45.
- **Diener HC, Montagna P, Gacs G, et coll.** Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in migraine: a randomized, double-blind, cross-over study in comparison with diclofenac potassium tablets and placebo. *Cephalagia* 2005;26:537-47.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).