Revue canadienne des technologies de la santé

ACMTS

Septembre 2021 Volume 1 Numéro 9

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

IncobotulinumtoxinA (Xeomin)

Indication : Dans le traitement de la sialorrhée chronique associée à des troubles neurologiques chez l'adulte.

Promoteur : Merz Pharmaceuticals GMBH

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

Recommandation

ACMTS

ISSN : 2563-6596

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 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'un tribunal 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 est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dument mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

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.

Résumé

ACMTS

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Xeomin?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Xeomin dans le traitement de la sialorrhée chronique associée à des troubles neurologiques, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Xeomin ne doit être remboursé que chez les adultes présentant une sialorrhée chronique problématique modérée ou grave et n'ayant pas de problèmes de déglutition.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Xeomin ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge des troubles neurologiques, et si son cout est réduit.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Des données probantes issues d'un essai clinique démontrent que Xeomin est plus efficace qu'un placébo pour réduire le débit salivaire.
- Xeomin pourrait répondre à des besoins importants pour les patients, notamment en réduisant la fréquence et l'intensité de la sialorrhée.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Xeomin combiné aux soins usuels (soit des stratégies non pharmacologiques), n'est pas considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 $ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée. Les données économiques probantes donnent à penser qu'une réduction de prix d'au moins 30 % est nécessaire pour que le traitement soit rentable au seuil établi.
- D'après les prix courants accessibles au public, l'impact budgétaire sur trois ans du remboursement de Xeomin sera d'au moins 31 millions de dollars. Le Comité estime toutefois possible que l'impact réel soit beaucoup plus important.

Renseignements additionnels

Qu'est-ce que la sialorrhée chronique?

La sialorrhée, ou excès de salive, survient lorsque le corps produit trop de salive ou que la salive s'accumule dans la bouche en raison de problèmes de déglutition ou d'un dysfonctionnement neuromusculaire. La sialorrhée est associée à plusieurs troubles neurologiques graves chez l'adulte, notamment la maladie de Parkinson, les syndromes parkinsoniens atypiques, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les lésions cérébrales traumatiques, la sclérose latérale amyotrophique (SLA), la sclérose en plaques, l'infirmité motrice cérébrale et les démences, notamment la maladie d'Alzheimer. La sialorrhée chronique problématique peut entrainer des difficultés d'élocution, la macération de la peau du visage, la mauvaise haleine et les infections. On ignore combien de gens au Canada souffrent de cette affection.

Besoins non comblés en contexte de sialorrhée chronique

La plupart des médicaments utilisés dans le traitement de la sialorrhée chronique s'accompagnent de nombreux effets indésirables que les patients trouvent difficiles à tolérer. Bien que plusieurs médicaments soient offerts dans cette indication, il demeure un besoin de traitement qui réduise efficacement la fréquence et la gravité de la sialorrhée et entraine des effets indésirables minimes.

ACMTS

Combien coute Xeomin?

On s'attend à ce que le traitement par Xeomin coute annuellement environ 1 073 $ par patient, ce qui reflète 3,25 administrations par année.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'incobotulinumtoxinA dans le traitement de la sialorrhée chronique associée à des troubles neurologiques chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées dans le tableau 1.

Justification

D'après un essai clinique randomisé mené en double insu contre placébo (SIAXI, N = 184) chez des adultes présentant une sialorrhée modérée ou grave attribuable à des troubles neurologiques, quatre semaines après l'administration ponctuelle de 100 unités (U) d'incobotulinumtoxinA, le traitement à l'étude est supérieur au placébo pour ce qui est de la réduction du débit salivaire et de l'impression de changement selon les patients. Ces constatations reposent sur des différences entre les moyennes des moindres carrés de −0,09 g/min (intervalle de confiance [IC] à 95 % de −0,15 à −0,03; P = 0,004) quant au débit salivaire sans stimulation et de 0,58 (IC à 95 % de 0,22 à 0,94; P = 0,002) quant au score à l'échelle sur l'impression globale de changement selon le patient (GICS, pour *Global Impression of Change Scale*). L'effet du traitement selon ces deux critères d'évaluation s'observe également 8 et 12 semaines après l'administration du médicament. Le traitement par l'incobotulinumtoxinA est toléré par la plupart des patients, et les effets indésirables sont généralement maitrisables, outre des cas rares, mais non inattendus, d'effets néfastes notables liés à la dispersion de la toxine (p. ex. sècheresse buccale, dysphagie). Les patients soulignent le besoin d'un traitement qui réduirait la fréquence et la gravité de la sialorrhée et s'accompagnerait d'effets indésirables légers ou rares; d'après l'essai SIAXI, l'incobotulinumtoxinA pourrait répondre à ce besoin. Cet essai était toutefois trop court pour établir les effets indésirables à long terme.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'incobotulinumtoxinA et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de l'incobotulinumtoxinA combinée aux soins usuels est de 67 239 $ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement aux soins usuels. Le traitement à l'étude n'est donc pas une option rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 $ l'AVAQ gagnée chez l'adulte atteint de troubles neurologiques présentant une sialorrhée chronique. Une réduction de prix d'au moins 30 % est nécessaire pour que l'incobotulinumtoxinA soit considérée comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. Le patient est un adulte présentant une sialorrhée problématique modérée ou grave, définie comme suit : 1.1. sialorrhée qui dure depuis au moins trois mois; 1.2. score sommaire à la DSFS de 6 ou plus et scores pour la gravité et la fréquence de 2 ou plus au moment de la première demande de remboursement.	Dans l'étude SIAXI, l'incobotulinumtoxinA réduit le débit salivaire chez des adultes présentant une sialorrhée chronique problématique, définie comme étant une sialorrhée durant depuis au moins trois mois et un score sommaire à la DSFS de 6 ou plus avec scores de gravité et de fréquence de 2 ou plus, et un score à l'item A de la section 3 du mROMP de 3 ou plus, au moment de la sélection et au début de l'étude.
2. Le patient ne présente aucun signe de dysphagie.	L'absence de dysphagie pertinente sur le plan clinique est un critère d'inclusion de la période principale et de la période de prolongation de l'étude SIAXI.
3. La durée maximale de la première autorisation est de 16 semaines.	Le schéma posologique recommandé par Santé Canada est une dose totale de 100 U, à intervalles d'au moins 16 semaines. Dans l'étude SIAXI, les patients présentent une réponse au traitement dès 4 semaines après les injections initiales.
Renouvèlement	
4. Il doit y avoir eu une réduction de la gravité ou de la fréquence de la sialorrhée entre le début du traitement et le moment du renouvèlement, selon l'opinion du médecin, après discussion avec le patient ou un aidant.	Le clinicien expert mentionne que la réponse est établie selon l'évaluation clinique réalisée à chaque visite.
5. Les autorisations suivant l'autorisation initiale ont une durée d'un an.	Dans l'étude SIAXI, le changement moyen par rapport aux valeurs de départ observé dans le groupe recevant l'incobotulinumtoxinA durant la période de prolongation concorde avec l'effet observé durant la période principale pour la plupart des critères d'évaluation.
Cessation	
6. Le remboursement doit cesser si l'effet thérapeutique n'est pas maintenu comparativement au cycle précédent.	Il n'existe pas de données probantes démontrant que les patients pourraient répondre à un cycle ultérieur de traitement par l'incobotulinumtoxinA après une perte de réponse.
Prescription	
7. Le patient est suivi par un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge des troubles neurologiques.	Il est important que le diagnostic soit exact et qu'un suivi adéquat soit effectué auprès des patients présentant une sialorrhée chronique associée à des troubles neurologiques pour veiller à ce que l'incobotulinumtoxinA soit prescrite aux patients chez qui elle est la plus appropriée.
Prix	
8. Une baisse de prix.	Le RCED de l'incobotulinumtoxinA en combinaison aux soins usuels est de 67 239 $ comparativement aux soins usuels seuls. Une réduction de prix de 30 % est nécessaire pour que l'incobotulinumtoxinA ait un RCED de 50 000 $ l'AVAQ par rapport aux soins usuels seuls.

DSFS = Drooling Severity and Frequency Scale [échelle de gravité et de fréquence de la salivation]; mROMP = modified Radboud Oral Motor inventory for Parkinson disease [inventaire moteur oral modifié de Radboud sur la maladie de Parkinson]; U = unité

Guide de mise en œuvre

1. On ne devrait pas exiger que les patients aient utilisé d'autres traitements avant l'incobotulinumtoxinA, étant donné que les autres traitements offerts dans la prise en charge de la sialorrhée pourraient ne pas être appropriés en contexte de troubles neurologiques.
2. Comme le mécanisme sous-jacent de la sialorrhée est semblable dans divers troubles neurologiques, les patients présentant une sialorrhée chronique problématique modérée ou grave devraient être admissibles au remboursement, quel que soit leur trouble neurologique.
3. Conformément à la posologie approuvée par Santé Canada, la dose maximale d'incobotulinumtoxinA est de 100 U, et les injections doivent être effectuées à intervalles d'au moins 16 semaines.
4. Certaines provinces ou certains territoires pourraient opter pour des durées d'autorisation plus longues ou plus courtes que la recommandation d'un an après l'autorisation initiale.
5. L'incobotulinumtoxinA ne doit être administrée que par des médecins possédant la formation nécessaire et une expérience de l'utilisation de ce traitement en contexte de sialorrhée chronique. Le médecin administrant le traitement et le spécialiste prescripteur peuvent être la même personne.

Points de discussion

- Les résultats de l'essai SIAXI comportent une incertitude considérable en raison de la confiance limitée qu'on peut avoir à l'égard des critères d'évaluation utilisés (le débit salivaire sans stimulation, la GICS, l'échelle de gravité et de fréquence de la salivation [DSFS, pour *Drooling Severity and Frequency Scale*], l'inventaire moteur oral modifié de Radboud sur la maladie de Parkinson [mROMP, pour *modified Radboud Oral Motor inventory for Parkinson disease*]), qui ne sont pas validés et pour lesquels il n'y a pas de différence minimale d'importance (DMI) estimée. Ces critères ne font pas partie de la pratique clinique courante et sont subjectifs, exception faite du débit salivaire sans stimulation, qui est un critère d'évaluation peu pratique en contexte réel. Ainsi, on ne sait pas vraiment quelles sont l'importance et la pertinence cliniques des changements dans la sialorrhée entrainés par l'incobotulinumtoxinA sur le plan de la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Le CCEM prend acte du fait qu'il n'existe pas de critères d'évaluation validés à utiliser dans des essais cliniques sur la sialorrhée et qu'un énoncé de consensus international recommande de mesurer le débit salivaire et le score à la DSFS (un critère d'évaluation exploratoire de l'essai SIAXI). En outre, le clinicien expert mentionne que, dans la pratique clinique, la réponse au traitement est généralement évaluée de façon subjective, à l'instar de certains des critères d'évaluation utilisés dans l'essai SIAXI, et que les différences intergroupes rapportées dans l'essai sont d'importance clinique.
- Il est difficile de déterminer pour quels patients le traitement serait le plus approprié (ceux présentant une sialorrhée chronique problématique modérée ou grave) et il n'existe pas de données probantes sur les éventuelles différences dans l'effet thérapeutique selon la gravité de la sialorrhée et le trouble neurologique. Cependant, le clinicien expert souligne

que les spécialistes expérimentés dans la prise en charge des troubles neurologiques seront en mesure de déterminer chez qui le traitement serait le plus approprié.

- Il est difficile de définir les critères de cessation. Le clinicien expert précise que le traitement devrait cesser s'il n'est plus efficace ou si des évènements indésirables surviennent, par exemple des problèmes de déglutition ou des problèmes dentaires. La décision doit être prise par le patient, en consultation avec le spécialiste traitant.
- Dans l'essai SIAXI, les patients sont admissibles à une période de prolongation durant laquelle ils reçoivent un traitement actif avec dose en insu patients, pourvu qu'il y ait absence continue de dysphagie d'importance clinique, définie par un score de 2 ou moins à l'item A et de 3 ou moins à l'item C de la section 2, symptômes touchant la déglutition, du mROMP. Le CCEM estime que le traitement devrait être interrompu en cas de dysphagie.
- Il n'existe pas de données probantes comparatives sur l'efficacité de différentes neurotoxines botuliques (BoNT) dans le traitement de la sialorrhée chronique associé à des troubles neurologiques, sur l'efficacité de ces traitements en contexte de divers troubles neurologiques.
- Le CCEM se penche sur l'impact budgétaire potentiel de l'incobotulinumtoxinA. La taille de la population qui pourrait recevoir l'incobotulinumtoxinA dans la pratique est considérée comme incertaine. Le promoteur estime que l'impact budgétaire sur trois ans serait d'environ 4,8 millions de dollars; or, dans l'analyse du scénario de référence de l'ACMTS, cet impact serait plutôt estimé à 31,5 millions de dollars. Selon l'hypothèse retenue sur la proportion des patients atteints de troubles neurologiques admissibles au traitement par l'incobotulinumtoxinA, l'impact budgétaire pourrait atteindre 143,1 millions de dollars sur trois ans.

Contexte

L'incobotulinumtoxinA est homologuée par Santé Canada dans le traitement de la sialorrhée chronique associée à des troubles neurologiques chez l'adulte. Il s'agit d'une neurotoxine botulique de type A purifiée, exempte de complexes protéiniques, produite par la fermentation anaérobie de la souche Hall de *Clostridium botulinum*. L'incobotulinumtoxinA est offerte sous forme de poudre pour solution injectable en flacon de 50 et de 100 U. Le schéma posologique recommandé par Santé Canada est une dose totale de 100 U (30 U de chaque côté dans les glandes parotides, et 20 U de chaque côté dans les glandes submandibulaires), toutes les 16 semaines. Le moment du traitement suivant devrait être déterminé en fonction des besoins cliniques du patient, mais doit avoir lieu après au moins 16 semaines.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- un examen d'un essai clinique randomisé de phase III mené chez des patients adultes présentant une sialorrhée modérée ou grave associée à des troubles neurologiques;

- des observations des patients présentées par un groupe de défense des intérêts des patients, Parkinson Québec;
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la sialorrhée chronique;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, Parkinson Québec, a présenté un exposé d'observations des patients dans le cadre de cet examen. Parkinson Québec est un organisme à but non lucratif qui appuie les patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) au Québec par la défense des droits, le développement de services, le financement de la recherche, le développement de revenus, la communication et la gestion de réseau. Parkinson Québec a distribué un sondage en ligne aux usagers habituels de ses services (personnes atteintes de la MP et leurs proches aidants. Le sondage a été promu dans le bulletin de l'organisme et sur les médias sociaux du 19 janvier 2021 au 1er mars 2021. Les répondants devaient être soit des personnes atteintes de la MP souffrant de sialorrhée, soit des proches aidants. Ils devaient avoir au moins 18 ans et être des résidents du Québec. Parmi les répondants, 138 personnes atteintes de la MP (47 %) et 44 proches aidants (40 %) font état d'une sialorrhée; de ces personnes, 116 et 36, respectivement, ont rempli le sondage en entier.

On a demandé aux répondants de décrire l'incidence de la sialorrhée sur leur vie. Environ un tiers des personnes atteintes de la MP rapportent une incidence sur différents aspects de leur quotidien, notamment l'estime de soi, la gêne sociale, l'alimentation et la déglutition, et l'élocution et la communication. Environ 40 % à 50 % des proches aidants indiquent que la sialorrhée a une incidence sur l'estime de soi, la gêne sociale, les relations interpersonnelles, l'élocution et la communication, et l'alimentation et la déglutition de leur proche. Les méthodes les plus souvent employées par les personnes atteintes de MP pour prendre en charge la sialorrhée sont s'essuyer avec un mouchoir (87 %), puis mâcher de la gomme (17 %) et faire des exercices musculaires (16 %). Peu de personnes atteintes de la MP avaient déjà pris des médicaments (5 %) ou une BoNT (1 %) pour traiter la sialorrhée. On a demandé aux répondants de qualifier l'efficacité clinique des méthodes qu'ils utilisaient pour prendre en charge la sialorrhée. En tout, de 61 % à 63 % des personnes atteintes de la MP et de 40 % à 47 % des proches aidants étaient satisfaits de la prise en charge. Environ un tiers des personnes atteintes de la MP et 43 % des proches aidants étaient d'avis qu'il existe un besoin de nouveaux traitements pour prendre en charge la sialorrhée. On a demandé aux répondants d'indiquer leurs attentes à l'égard d'éventuels nouveaux traitements. En tout, 82 % des personnes atteintes de la MP et 77 % des proches aidants souhaitent de nouveaux traitements qui seraient remboursés par le gouvernement, alors que 65 % des personnes atteintes de la MP et 71 % des proches aidants veulent des traitements s'accompagnant d'effets secondaires rares et légers. On souhaite aussi des traitements qui réduiraient la fréquence et l'intensité de la sialorrhée, qui s'administreraient par voie orale et qui auraient une longue durée d'action.

Aucun des répondants n'avait d'expérience de l'incobotulinumtoxinA, et une seule personne avait déjà reçu des injections de BoNT. Aucun critère d'évaluation ni aucune mesure particuliers de réduction de la sialorrhée ne sont relevés dans l'exposé d'observations des patients.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Un clinicien expert possédant une expertise dans le diagnostic et la prise en charge de la sialorrhée chronique problématique associée aux troubles neurologiques chez l'adulte a fait part de ses commentaires dans le cadre du présent examen. Il fait savoir qu'il existe un important besoin thérapeutique non comblé chez les adultes présentant une sialorrhée. Comparativement aux interventions pharmacologiques ou chirurgicales, les injections de BoNT sont faciles à administrer, ont des effets secondaires limités et aident à soulager les symptômes. Cependant, elles ne sont pas remboursées par les régimes d'assurance médicaments publics (sauf en Alberta), et il faut demander un accès spécial dans le cadre de programmes aux ressources limitées.

L'incobotulinumtoxinA ne modifie pas le processus de la maladie, mais a plusieurs avantages par rapport aux autres options. Il fait déjà partie du paradigme de traitement, mais nombre de patients ne peuvent y accéder en raison de barrières financières. Les personnes pour qui le traitement par l'incobotulinumtoxinA serait le plus approprié sont celles qui présentent une sialorrhée invalidante importante (p. ex. qui doivent essuyer la salive avec un linge, et que la maladie isole socialement). Les patients auraient besoin d'injections tous les trois à six mois et ne doivent pas avoir de problème de déglutition majeur, qui risquerait de s'aggraver. Les patients présentant une sialorrhée trop légère ou ceux ayant des problèmes de déglutition seraient ceux à qui le traitement conviendrait le moins. De nombreux patients atteints de troubles neurologiques présentent un risque élevé de rétention urinaire et de confusion, et les anticholinergiques ne seraient pas appropriés pour beaucoup d'entre eux.

Les mesures objectives utilisées dans les essais pour évaluer la sialorrhée (p. ex. scintigraphie, collecte dans un gobelet, comptage des linges utilisés) sont peu pratiques et ne sont pas utilisées dans la pratique clinique. La réponse à un traitement est habituellement évaluée à l'aide d'un historique. Au besoin, on peut recourir à une échelle visuelle analogique (ÉVA) ou à des outils comme la DSFS. Une réponse d'importance clinique serait une amélioration de la QVLS du patient touchant les aspects mentionnés précédemment. La réponse peut être évaluée de façon subjective chaque visite, comme il s'agit d'un traitement injectable. Le traitement doit cesser s'il n'est pas efficace ou si des EI comme des problèmes de déglutition ou des problèmes dentaires apparaissent. L'incobotulinumtoxinA s'administre à l'hôpital en consultation externe, ou en milieu extrahospitalier. En général, les patients atteints de troubles neurologiques sont suivis par un neurologue ou un psychiatre, qui pourra effectuer les injections.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments soulèvent plusieurs questions importantes touchant la mise en œuvre du remboursement. Premièrement, ils se demandent si le remboursement serait limité aux troubles neurologiques évalués dans l'essai pivot de phase III. Le clinicien expert consulté par l'ACMTS dans le cadre de cet examen répond que l'essai porte principalement sur des patients atteints de la MP pour des raisons de faisabilité,

mais que les résultats seraient fort probablement généralisables aux patients présentant une sialorrhée attribuable à d'autres troubles neurologiques, qui pourraient également tirer avantage du traitement. Deuxièmement, quels critères serviraient à évaluer la gravité de la sialorrhée devant être traitée? Selon le clinicien expert, l'admissibilité reposerait sur les besoins du patient et la décision du clinicien; même des patients dont les problèmes de salivation seraient modérés, mais quotidiens, pourraient tirer avantage du traitement. Troisièmement, on se demande si les patients devraient essayer des médicaments à action générale hors indication, comme des anticholinergiques, avant de passer au traitement par l'incobotulinumtoxinA. Le clinicien expert indique que ces médicaments ne sont pas très utilisés dans la pratique clinique, principalement en raison des risques d'effets secondaires, mais que la pratique serait d'ordinaire d'optimiser les traitements ciblés contre la maladie avant d'entamer un traitement par une BoNT. Quatrièmement, le remboursement exclurait-il la combinaison de l'incobotulinumtoxinA et d'un anticholinergique? Le clinicien expert mentionne que les traitements stables concomitants par des médicaments comme les anticholinergiques ont différents mécanismes d'action, et qu'il pourrait y avoir un bénéfice combiné. Cinquièmement, envisagerait-on le remboursement pour des doses autres que celle de 100 U, utilisée dans l'essai pivot et approuvée par Santé Canada? Selon le clinicien expert, la plupart des cliniciens opteraient pour une dose de près de 100 U afin d'éviter les effets secondaires. Sixièmement, devrait-on utiliser des échelles d'évaluation précises, comme la DSFS ou la GICS, pour déterminer si le traitement devrait se poursuivre? Le clinicien expert répond que, dans la pratique clinique, on pose régulièrement des questions semblables à celles qui composent ces échelles, et que les décisions sur la poursuite du traitement reposeraient sur l'évaluation de la réponse par le patient et le clinicien. Dernièrement, les régimes d'assurance médicaments s'interrogent sur le bienfondé de réamorcer le traitement après qu'il a été interrompu. Le clinicien expert estime que le traitement pourrait être réamorcé et utilisé au besoin pour prendre en charge les symptômes. Même si le traitement avait été interrompu en raison d'un manque d'efficacité, il se pourrait que la sialorrhée se soit aggravée et soit devenue plus fréquente, et que le traitement ultérieur soit bénéfique. On fera exception ici des patients chez qui l'incobotulinumtoxinA a entrainé des effets secondaires graves, comme des troubles de déglutition; si le clinicien juge que le risque est trop élevé, il serait déconseillé de reprendre le traitement.

Données probantes cliniques

Études pivots et d'études de protocole acceptable

Description des études

L'examen porte sur un essai clinique de phase III mené en double insu contre placébo, multicentrique (SIAXI), comprenant une période de prolongation où tous les patients reçoivent un traitement, mais n'en connaissent pas la dose. L'essai porte sur des adultes de 18 à 80 ans présentant une sialorrhée modérée ou grave attribuable à des troubles neurologiques (maladie de parkinson [MP]/syndromes parkinsoniens atypiques [SPA], accident vasculaire cérébral [AVC], lésion cérébrale traumatique [LCT]; N = 184). La sialorrhée chronique problématique est définie comme étant une sialorrhée qui dure depuis au moins trois mois, avec un score sommaire à la DSFS de 6 ou plus, des scores pour la gravité et la fréquence de 2 ou plus, et un score à l'item A de la section 3, salivation excessive, du mROMP de 3 ou plus au moment de la sélection à l'étude ainsi qu'au début de l'étude. L'essai visait

à évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux doses d'incobotulinumtoxinA (75 U et 100 U) administrées par injection dans les glandes salivaires comparativement à un placébo dans la réduction du débit salivaire sans stimulation ainsi que de la fréquence et de la gravité de la sialorrhée chronique problématique évaluées par les patients, leurs proches aidants et les chercheurs à l'aide de divers outils (GICS, DSFS, mROMP, QVLS selon une ÉVA). L'essai prévoit quatre cycles de traitement consécutifs de 16 semaines. Après chaque administration d'incobotulinumtoxinA, les patients sont évalués tout au long du cycle par l'entremise de visites au centre de l'étude et d'appels téléphoniques. Pour la période principale de l'étude (cycle 1), les patients sont répartis aléatoirement selon un ratio 2:2:1 dans trois groupes, recevant respectivement 75 U d'incobotulinumtoxinA, 100 U d'incobotulinumtoxinA ou un placébo (solution saline), en quatre injections bilatérales dans les glandes parotides et submandibulaires. Pour les cycles 2 à 4 (période de prolongation), les patients ayant reçu le placébo au premier cycle sont de nouveau répartis aléatoirement, cette fois selon un ratio de 1:1, dans deux groupes, recevant soit 75 U soit 100 U d'incobotulinumtoxinA. Aucun participant ne connait la dose reçue. La durée totale de l'étude est de 64 semaines. Les résultats d'efficacité concernant la dose de 75 U ne sont pas décrits dans le présent rapport, étant donné que ces données portent sur une dose autre que celle approuvée par Santé Canada (100 U).

Les critères d'évaluation de l'efficacité principaux de l'essai SIAXI sont l'évolution entre le début de l'étude et la 4e semaine quant au débit salivaire sans stimulation, et le score à la GICS à la 4e semaine de la période principale. Les critères d'évaluation secondaires sont l'évolution entre le début de l'étude et la 8e et la 12e semaines quant au débit salivaire sans stimulation, et le score à la GICS aux semaines 1, 2, 8 et 12 de la période principale. Les critères d'évaluation exploratoires comprennent le score sommaire et les scores partiels à la DSFS, les scores sur l'élocution et la salivation du mROMP et la QVLS, évaluée à l'aide du questionnaire EuroQol à cinq dimensions et à trois niveaux (EQ-5D-3L) durant la période principale et la période de prolongation.

L'âge moyen de la population au début de la période principale est de 65,2 ans (écart type [ÉT] : 11,4 ans). Les patients sont en majeure partie des hommes (70,7 %), de race blanche (99,5 %), dont la sialorrhée est attribuable à la MP (70,7 %) ou à un AVC (19,0 %). Un petit nombre d'entre eux sont atteints de SPA (8,7 %) ou de LCT (2,7 %). La durée moyenne de la sialorrhée est de 32,7 mois (ÉT : 34,5 mois), et on parle de sialorrhée modérée ou grave selon les scores à la DSFS et au mROMP. Les caractéristiques démographiques et cliniques de départ (notamment le débit salivaire sans stimulation, les scores sommaire, de gravité et de fréquence à la DSFS, et les scores de salivation au mROMP) sont généralement équilibrées entre les groupes pour la période principale, ainsi qu'entre la période principale et la période de prolongation. Cependant, 13,9 % des patients recevant le placébo comparativement à 24,3 % de ceux recevant l'incobotulinumtoxinA à 100 U ont déjà reçu ou reçoivent une stimulation cérébrale profonde (SCP). Selon le clinicien expert consulté dans le cadre de cet examen, il est peu probable que ce déséquilibre affecte la validité interne de l'étude, comme les patients suivent le même traitement (médicaments, SCP) avant et pendant l'étude.

Efficacité

Dans l'analyse des critères d'évaluation de l'efficacité principaux, l'évolution depuis le début de l'étude quant au débit salivaire sans stimulation et le score à la GICS sont évalués à la 4e semaine suivant l'administration du traitement à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées. Dans l'analyse exploratoire de l'efficacité, la DSFS, le mROMP et la QVLS sont aussi évalués à différents moments, notamment à la 4e semaine.

À la 4e semaine de la période principale, la différence entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) quant au débit salivaire sans stimulation (erreur type; IC à 95 %) est de −0,13 g/min (0,026; de −0,18 à −0,08) dans le groupe recevant l'incobotulinumtoxinA à 100 U comparativement à −0,04 g/min (0,033; de −0,11 à 0,03) dans le groupe placébo. La DMMC de l'incobotulinumtoxinA et du placébo quant au débit salivaire sans stimulation, de −0,09 g/min (0,031; de −0,15 à −0,03), est statistiquement significative à l'avantage de l'incobotulinumtoxinA (P = 0,004). Pendant la période de prolongation (cycles 2, 3 et 4), des changements moyens semblables sont observés entre les valeurs de départ et la 4e semaine chez les patients recevant l'incobotulinumtoxinA, bien que les changements moyens par rapport au début de chaque cycle soient beaucoup plus modestes (de −0,03 à −0,06 g/min).

À la 4e semaine de la période principale, la DMMC pour ce qui est du score à la GICS (erreur type; IC à 95 %) est de 1,25 (0,144; de 0,97 à 1,53) dans le groupe de l'incobotulinumtoxinA à 100 U comparativement à 0,67 (0,186; de 0,30 à 1,04) dans le groupe du placébo. La DMIC du groupe de l'incobotulinumtoxinA et du groupe placébo est de 0,58 (0,183; de 0,22 à 0,94), une différence statistiquement significative à l'avantage de l'incobotulinumtoxinA (P = 0,002). Dans la période de prolongation (cycles 2, 3 et 4), les patients recevant l'incobotulinumtoxinA obtiennent des scores moyens à la GICS semblables décrivant l'évolution de la sialorrhée de la dernière injection à la 4e semaine.

À la 4e semaine de la période principale, la DMMC pour ce qui est du score sommaire à la DSFS (erreur type; IC à 95 %) est de −1,66 (0,234; de −2,12 à −1,20) dans le groupe recevant l'incobotulinumtoxinA à 100 U comparativement à −0,50 (0,296; de −1,08 à 0,09) dans le groupe recevant le placébo; la DMMC du groupe de l'incobotulinumtoxinA et du groupe placébo est de −1,17 (0,278; de −1,71 à −0,72). Au cours de la période de prolongation (cycles 2, 3 et 4), on observe des changements moyens semblables quant au score sommaire à la DSFS chez les patients recevant l'incobotulinumtoxinA par rapport au début de l'étude.

À la 4e semaine de la période principale, on constate des réductions moyennes (ÉT) au score de salivation du mROMP plus grandes dans le groupe recevant l'incobotulinumtoxinA à 100 U (−5,66 [6,16]) que dans le groupe recevant le placébo (−1,00 [4,71]). Pendant la période de prolongation (cycles 2, 3 et 4), on note des changements moyens semblables ou plus importants chez les patients traités par l'incobotulinumtoxinA par rapport au début de l'étude.

Aucun changement significatif n'a été observé pendant la période principale ou pendant la période de prolongation en ce qui concerne la QVLS mesurée à l'aide de l'ÉVA du questionnaire EQ-5D-3L, que ce soit chez les patients recevant l'incobotulinumtoxinA ou chez ceux recevant le placébo.

On observe des différences constantes d'ampleur semblable dans les critères d'évaluation de l'efficacité (débit salivaire sans stimulation, scores à la GICS, à la DSFS et au mROMP), mais pas dans la QVLS, entre les patients recevant l'incobotulinumtoxinA et ceux recevant le placébo aux 8e et 12e semaines de la période principale. Chez les patients traités par l'incobotulinumtoxinA, des changements d'ampleur semblable par rapport au début de l'étude sont constatés à chacun des trois cycles de la période de prolongation.

D'après le clinicien expert consulté par l'ACMTS dans le cadre de cet examen, les DMMC quant aux échelles GICS et DSFS observées entre les groupes durant la période principale de l'étude sont d'importance clinique.

Innocuité

Pendant la période principale de l'essai SIAXI, on signale des EI et des EI graves (EIG) à une fréquence semblable dans le groupe recevant le placébo (41,7 % et 8,3 %) et dans celui recevant l'incobotulinumtoxinA à 100 U (45,9 % et 12,2 %); les abandons pour cause d'EI (ACEI) sont extrêmement rares (0 % dans le groupe de l'incobotulinumtoxinA et 1,2 % dans le groupe du placébo), et on ne déplore aucun décès. Pendant la période de prolongation, qui constitue un suivi de 48 semaines, des taux d'EI et d'EIG légèrement supérieurs sont observés dans le groupe de l'incobotulinumtoxinA (60,7 % et 15,7 %). Toujours pendant la période de prolongation, des ACEI sont survenus chez 9,0 % des patients recevant l'incobotulinumtoxinA, dont plus de la moitié (4,5 %) sont attribuables à une sècheresse buccale. Des EI d'intérêt particulier, dont les chercheurs estiment qu'ils pourraient découler de la diffusion de la toxine, sont signalés chez 6,8 % des patients du groupe de l'incobotulinumtoxinA à 100 U, mais chez aucun patient recevant le placébo pendant la période principale, ainsi que chez 13,5 % des patients recevant l'incobotulinumtoxinA à 100 U pendant la période de prolongation. Ces EI sont maitrisables chez la plupart des patients. La dysphagie touche 4,5 % des patients traités par l'incobotulinumtoxinA au cours de la période de prolongation. Enfin, les EI de nature dentaire ne touchent pas plus les patients traités par l'incobotulinumtoxinA que ceux recevant le placébo.

Évaluation critique

L'essai SIAXI est conçu de façon rigoureuse et ne présente aucun risque majeur de biais. Soulignons toutefois que certaines sources de préoccupation pourraient influer sur l'interprétation des résultats. Il y a un déséquilibre entre les groupes d'intervention pour ce qui est des médicaments et des traitements concomitants, notamment la SCP. Selon le clinicien expert consulté dans le cadre de cet examen, il est peu probable que ce déséquilibre affecte la validité interne de l'étude, comme les patients suivent le même traitement (médicaments, SCP) avant et pendant l'étude. L'étude se sert de mesures de résultats non validées, pour lesquelles il n'y a pas de données probantes étayant la validité, la fiabilité et la sensibilité au changement; on observe un effet placébo pour tous les critères d'évaluation. Plus particulièrement, pour les critères mesurés selon par catégories à l'aide d'échelles de Likert comme la GICS, on ignore la sensibilité de ces catégories pour distinguer une véritable réponse d'un effet placébo. L'étude a une puissance statistique largement suffisante en matière d'efficacité (d'après l'ampleur de l'effet observé dans une étude antérieure portant sur la rimabotulinumtoxinB), étant donné qu'un échantillon de grande taille était nécessaire pour l'évaluation de l'innocuité; pourtant, les différences moyennes détectées entre l'incobotulinumtoxinA à 100 U et le placébo sont relativement faibles quant aux critères d'évaluation de l'efficacité. L'importance clinique de différences de cette ampleur est incertaine, en partie parce qu'il n'existe pas de données probantes sur une éventuelle DMI pour ces critères d'évaluation. Malgré ces limites, on observe des différences cohérentes à l'avantage de l'incobotulinumtoxinA dans tous les critères d'évaluation de l'étude, à des moments semblables (4, 8 et 12 semaines après les injections).

Les caractéristiques des patients traités dans le cadre de l'essai SIAXI sont généralement semblables à celles qu'on observe en contexte canadien, bien que l'essai ne comporte aucun site d'étude au Canada. Cependant, les patients étaient en majorité des hommes et de race blanche; ils venaient de seulement deux pays (Allemagne et Pologne), et presque tous présentaient une sialorrhée découlant de MP/SPA ou d'un AVC. En outre, tout au long de l'étude (période principale et période de prolongation), les patients sont suivis et surveillés très souvent en 64 semaines, et on ignore si les résultats de l'étude s'appliqueraient aux patients recevant différents traitements de fond, ou suivant un schéma posologique moins strict.

Aucun des critères d'évaluation de l'efficacité utilisés dans l'essai SIAXI n'est d'usage courant dans la pratique clinique, et on ne connait donc pas vraiment leur pertinence clinique, leur importance pour les patients et leur corrélation avec la QVLS.

Comparaisons indirectes

Nous n'avons pas trouvé de données probantes comparatives indirectes aux fins du présent examen. Une évaluation de la faisabilité menée par le promoteur conclut qu'il n'existe actuellement pas de données pouvant servir à la réalisation d'une comparaison de traitements indirecte entre l'incobotulinumtoxinA et d'autres interventions, notamment d'autres BoNT injectables.

Autres données probantes pertinentes

Un autre essai clinique randomisé exploratoire mené en double insu dans un seul centre a été résumé pour produire des données probantes supplémentaires sur les patients atteints d'autres troubles neurologiques et des données probantes comparatives sur l'incobotulinumtoxinA et l'onabotulinumtoxinA. Soulignons que cet essai n'était pas conçu pour offrir une comparaison directe de ces deux BoNT.

Description de l'étude

L'étude, réalisée par Restivo et ses collaborateurs, recrute une série consécutive de patients (de 18 à 75 ans) atteints de la MP, de LCT, de sclérose latérale amyotrophique ou d'infirmité motrice cérébrale ou ayant subi un AVC (N = 90) et présentant une sialorrhée fortement invalidante. L'objectif premier de l'essai est d'évaluer la relation entre l'efficacité à réduire la sialorrhée et le nombre de glandes recevant une injection; cependant, les analyses d'intérêt pour le présent examen portent plutôt sur l'efficacité comparative de l'incobotulinumtoxinA et de l'onabotulinumtoxinA, et sur l'efficacité des BoNT chez des patients atteints de différents troubles neurologiques. Les patients sont répartis aléatoirement dans différents groupes recevant des injections de BoNT-A (soit l'incobotulinumtoxinA ou l'onabotulinumtoxinA) dans différents nombres de glandes salivaires (deux, trois ou quatre), pour une dose totale de 50 U, 75 U ou 100 U. Au début de l'étude et deux semaines après l'injection, on mesure la production salivaire en pesant des rouleaux de cotons laissés dans la bouche du patient durant 5 minutes. L'évolution par rapport aux valeurs de départ quant au poids de salive absorbée est évaluée selon une échelle de Likert (0 : aucune réduction, 1 : réduction de 25 %, 2 : réduction de 50 %, 3 : réduction de 75 %).

Efficacité

On remarque une tendance claire indiquant un rapport dose-efficacité pour les deux types de BoNT-A : les scores à l'échelle de Likert augmentent avec le nombre de glandes recevant une injection ($P < 0,001$), mais il n'y a pas d'interaction entre le type de BoNT-A et le nombre de glandes. Les scores de Likert semblent comparables chez les patients recevant les deux BoNT-A, mais les données numériques ne sont pas déclarées ($P = 0,12$). Une analyse par sous-groupes selon l'étiologie de la sialorrhée dans l'ensemble de la population ayant reçu des doses de BoNT-A (quelles que soient la dose et la toxine) laisse entrevoir une différence dans l'effet thérapeutique selon le trouble neurologique ($P < 0,001$).

Innocuité

Les effets néfastes ne font pas l'objet d'une analyse en bonne et due forme.

Évaluation critique

L'étude de Restivo et ses collaborateurs peu détaillée, et sa validité interne et externe sont minées par une importante incertitude. La répartition aléatoire porte sur le nombre de glandes, et non sur le type de BoNT; ainsi, les données comparatives sur l'incobotulinumtoxinA et l'onabotulinumtoxinA issues de cet essai pourraient est sujettes à un biais et à des facteurs de confusion. De plus, l'impossibilité de tenir compte de déséquilibres selon le type de BoNT administré aux patients atteints de divers troubles neurologiques (et vice versa) affaiblit l'analyse de ces deux facteurs. Seuls 8 patients de l'essai reçoivent la dose approuvée par Santé Canada d'incobotulinumtoxinA (100 U), et aucun de ces patients n'était atteint d'un trouble neurologique autre que ceux inclus dans l'essai SIAXI. Ainsi, cette étude ne comble pas les lacunes dans les données probantes quant à l'efficacité de l'incobotulinumtoxinA chez les patients atteints de troubles neurologiques autres que la MP, le SPA et l'AVC, et quant à l'efficacité comparative de l'incobotulinumtoxinA et des autres BoNT-A dans cette indication.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 2 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle de Markov
Population cible	Patients adultes atteints de troubles neurologiques et présentant une sialorrhée chronique
Traitement	IncobotulinumtoxinA et soins usuels
Prix indiqué	165,00 $ le flacon à usage unique de 50 U 330,00 $ le flacon à usage unique de 100 U
Cout du traitement	Le promoteur juge que le cout annuel du traitement par l'incobotulinumtoxinA serait de 1 073 $ si les patients poursuivaient le traitement (selon un nombre annuel d'administrations de 3,25).
Comparateurs	Soins usuels (prise en charge non pharmacologique de base, notamment les articles comme des bavettes ainsi que des consultations en orthophonie et en ergonomie) OnabotulinumtoxinA et soins usuels
Perspective	Système public de soins de santé au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	15 ans
Principales sources de données	• Essai SIAXI : incobotulinumtoxinA et soins usuels comparativement aux soins usuels seuls • Hypothèse d'efficacité et d'innocuité cliniques égales selon une comparaison naïve : onabotulinumtoxinA et soins usuels et incobotulinumtoxinA et soins usuels

Aspect	Description
Résultats présentés	Selon des analyses séquentielles : • Le RCED de l'incobotulinumtoxinA combinée aux soins usuels est de 14 417 $ l'AVAQ gagnée comparativement aux soins usuels seuls (cout différentiel : 7 287 $, gain d'AVAQ : 0,51). • L'onabotulinumtoxinA combinée aux soins usuels est dominée (cout supérieur et efficacité semblable) par l'incobotulinumtoxinA combinée aux soins usuels.
Principales limites	• L'analyse ne comprend pas tous les comparateurs pertinents, notamment les traitements utilisés hors indication (p. ex. anticholinergiques). Ainsi, on ignore le rapport cout/efficacité de l'incobotulinumtoxinA par rapport à ces traitements. • Le modèle ne repose pas sur l'évolution naturelle de la sialorrhée ou sur les troubles neurologiques dont seraient atteints les patients candidats au traitement par l'incobotulinumtoxinA, et ne tient donc pas compte de l'incidence possible de l'aggravation dans l'évolution naturelle du trouble neurologique ou de la sialorrhée sur le rapport cout/efficacité de l'incobotulinumtoxinA.
	• La qualité de vie associée à la gravité de la sialorrhée est incertaine, et pourrait varier considérablement selon la gravité du trouble neurologique sous-jacent, qui aurait vraisemblablement un plus grand impact sur la qualité de vie que la sialorrhée. • Le recours par le promoteur au taux de mortalité de la population générale ne reflète pas l'existence chez les patients de troubles neurologiques sous-jacents. La sous-estimation des résultats associés à la mortalité constitue une surestimation de l'efficacité clinique de l'incobotulinumtoxinA. • Les soins usuels, conceptualisés par le placébo dans le modèle, ne reflètent pas les soins usuels en contexte canadien. On présume que les soins usuels (présumés être équivalents au placébo dans l'essai SIAXI) sont constitués des méthodes physiques. Le modèle prévoit l'arrêt de ces méthodes, ce qui ne reflète pas la pratique au Canada. • L'absence de données probantes directes ou indirectes robustes comparant l'onabotulinumtoxinA à l'incobotulinumtoxinA combinée aux soins usuels limite l'utilité de l'analyse séquentielle.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	• L'ACMTS a entrepris une réanalyse pour pallier les limites concernant : les coefficients d'utilité associés aux états de santé; la mortalité associée aux troubles neurologiques sous-jacents; l'arrêt des soins usuels et l'inclusion de l'onabotulinumtoxinA dans l'analyse séquentielle (ce comparateur en est retiré). • Le RCED de l'incobotulinumtoxinA combinée aux soins usuels est de 67 239 $ l'AVAQ gagnée par rapport aux soins usuels seuls. • Pour que l'incobotulinumtoxinA soit considérée comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 $ l'AVAQ gagnée par rapport aux soins usuels, son prix devrait être réduit de 30 %. • L'ACMTS se penche sur une analyse de scénario dans laquelle on présume que l'incobotulinumtoxinA a la même efficacité que l'onabotulinumtoxinA; d'après les prix actuellement accessibles, l'incobotulinumtoxinA serait moins chère que l'onabotulinumtoxinA.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité

Impact budgétaire

L'ACMTS recense les limites suivantes dans l'analyse du promoteur : le déplacement des produits à base de toxine botulinique utilisés hors indication par l'incobotulinumtoxinA est sous-estimé; la proportion des patients admissibles aux traitements pharmacologiques qui les utilisent devrait augmenter; comme il y aurait désormais un traitement indiqué contre la sialorrhée; les couts des comparateurs utilisés hors indication ne sont pas pris en compte dans l'analyse; le nombre annuel d'administrations ne concorde pas avec l'analyse pharmacoéconomique; les données sur le remboursement par les régimes publics ne tiennent pas compte de l'âge de la population admissible et pourraient donc constituer une

sous-estimation; et l'approche de tri épidémiologique pourrait avoir sous-estimé le nombre de personnes candidates à l'incobotulinumtoxinA.

Les réanalyses de l'ACMTS intègrent les éléments suivants : hypothèse voulant que l'incobotulinumtoxinA remplace l'utilisation hors indication de certains produits à base de toxine botulinique; hypothèse voulant que 20 % des personnes admissibles à un traitement pharmacologique le suivent; utilisation d'un nombre annuel d'administrations de 3,25; et hypothèse quant aux taux de remboursement public chez les 65 ans et plus. D'après les réanalyses, l'impact budgétaire attendu du remboursement de l'incobotulinumtoxinA serait de 9 674 555 $ la première année, de 10 405 678 $ la deuxième année et de 11 451 543 $ la troisième année, pour un impact budgétaire sur trois ans de 31 531 777 $.

La taille de la population admissible demeure une importante source d'incertitude. L'utilisation d'estimations supérieures de la prévalence (hypothèse voulant que la prévalence de la sialorrhée utilisée dans le modèle s'applique à toutes les personnes atteintes de troubles neurologiques, et non seulement aux cas graves) porte l'impact budgétaire sur trois ans à 143 millions de dollars. En revanche, on s'attend à ce que la restriction de l'accès à l'incobotulinumtoxinA en fonction de la gravité de la sialorrhée réduise l'impact budgétaire.

Membres du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM)

Les Drs James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, Mme Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre

Date de la réunion : Le 21 juillet 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.