

Canadian Agency for
Drugs and Technologies
in Health

Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

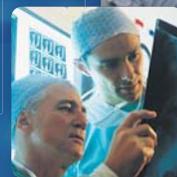
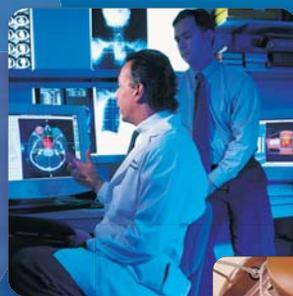


R A P P O R T T E C H N O L O G I Q U E

HTA

numéro 76
mars 2007

Les triptans dans la crise aiguë de
migraine : comparaison de l'efficacité
clinique et du rapport coût-efficacité



À l'appui des décisions éclairées

Veillez noter que jusqu'en avril 2006, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) était connue sous le nom de l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS).

Adresser toute demande de publications à :

ACMTS
600-865, avenue Carling
Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8
Tél. : 613-226-2553
Télé. : 613-226-5392
Courriel : pubs@acmts.ca

ou télécharger les publications du
site Web de l'ACMTS à :
<http://www.acmts.ca>

Citer comme suit : Membe S, McGahan L, Cimon K, Gawel M, Giammarco R, Mierzwinski-Urban M, *Les triptans dans la crise aiguë de migraine : comparaison de l'efficacité clinique et du rapport coût-efficacité* [Rapport technologique n° 76]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

La reproduction de ce document à des fins non commerciales est autorisée à condition que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

L'ACMTS est financée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux canadiens.

Dépôt légal – 2007

Bibliothèque nationale du Canada

ISBN : 978-1-897465-08-0 (version imprimée)

ISBN : 978-1-897465-09-7 (version électronique)

I4001 – mars 2007

CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS N° 40026386

RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À
AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865, AVENUE CARLING
OTTAWA, ON K1S 5S8

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé

**Les triptans dans la crise aiguë de migraine : comparaison
de l'efficacité clinique et du rapport coût-efficacité**

Stephen Membe, B.A. (sp.), M.D.E.¹

Lynda McGahan, M.Sc.¹

Karen Cimon, M.L.T.¹

Marek Gawel, M.D.²

Rose Giammarco, M.D.³

Monika Mierzwinski-Urban, B.A., MLIS¹

mars 2007

¹ Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, Ottawa (Ontario)

² Université de Toronto, Women's College Hospital, Toronto (Ontario)

³ St. Joseph's Health Care, Hamilton Health Sciences, Hamilton (Ontario)



Canadian Agency for
Drugs and Technologies
in Health

HTA

HEALTH TECHNOLOGY INQUIRY SERVICE (HTIS)

Les agences d'évaluation des technologies de la santé (ETS) ont un défi de taille à relever; elles doivent fournir des évaluations des technologies médicales, de qualité et en temps utile, afin de faciliter la prise de décisions. Idéalement, toute délibération importante devrait reposer sur des rapports complets d'évaluation des technologies de la santé, mais le caractère urgent de certaines décisions nécessite souvent une réponse immédiate.

Le Service d'information sur les technologies de la santé (SITS) met à la disposition des décideurs canadiens en matière de soins de santé de l'information sur l'évaluation des technologies de la santé, fondée sur les meilleures données probantes disponibles, et ce, de façon rapide et efficace. Le Service reçoit les demandes liées à l'évaluation des technologies de soins de santé (médicaments, dispositifs et procédures). L'information fournie par le SITS est adaptée afin de répondre aux besoins des décideurs, en tenant compte de l'urgence et de l'importance de la demande et de ses répercussions possibles.

Des consultations avec le demandeur de cette évaluation par le SITS ont permis de déterminer qu'un examen méthodique serait requis pour répondre aux besoins de l'organisme requérant.

Étude méthodique des données probantes

Les études méthodiques sont effectuées par au moins deux examinateurs du SITS, en collaboration avec deux experts cliniques. Les questions de recherche et les critères de sélection ont été établis conjointement par les deux examinateurs du SITS et les experts cliniques. Quant à elle, la recherche documentaire a été réalisée par un spécialiste de l'information qui a utilisé une stratégie de recherche définie.

Chaque examinateur du SITS a choisi de façon indépendante les études à retenir d'après les critères de sélection préétablis. Tous les articles qui étaient potentiellement pertinents de l'avis d'au moins un examinateur ont été obtenus auprès de bibliothèques. Les examinateurs ont procédé, chacun de leur côté, au choix final des études à inclure dans l'analyse et les différences d'opinion ont été réglées par consensus.

L'ébauche du rapport a été rédigée par l'équipe de recherche, avec l'aide des experts cliniques externes. Ce document a également été revu par des pairs à l'externe, puis il a été parachevé en tenant compte des commentaires reçus.

Examineurs

L'ACMTS assume la pleine responsabilité quant à la forme et au contenu définitifs du présent rapport. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'Agence, et non celle des membres des examineurs.

L'ACMTS remercie les examineurs externes qui ont eu l'amabilité de fournir leurs observations au sujet d'une version préalable de ce rapport. Les examineurs qui ont accepté qu'on reconnaisse leur apport sont les suivants :

Examineurs externes

Werner J. Becker, M.D., FRCPC (Neurologie)
Professeur, Département de neurosciences cliniques
Université de Calgary
Calgary (Alberta)

R. Allan Purdy, M.D., FRCPC (Neurologie)
Professeur de médecine
Université Dalhousie
Halifax (Nouvelle-Écosse)

Ron Goeree, M.A.
Professeur adjoint
Université McMaster/programme d'évaluation des
technologies de la santé (PATH)
Hamilton (Ontario)

Le Service d'information sur les technologies de la santé (SITS) est un service d'information destiné aux personnes qui planifient et fournissent des soins de santé au Canada. Les réponses du SITS se fondent sur une recherche documentaire restreinte et ne représentent pas des examens méthodiques complets. Ce rapport vise à offrir une liste de sources et un résumé des meilleures données probantes sur le sujet que l'ACMTS a pu répertorier à l'aide de tous les efforts raisonnables au cours de la période allouée. Les réponses du SITS doivent être évaluées avec d'autres types de renseignements et de facteurs de soins de santé. L'information que renferme ce compte rendu ne vise pas à remplacer l'avis médical de professionnels, ni ne doit être interprétée comme une incitation à utiliser ou non une technologie de la santé en particulier. Les lecteurs doivent également savoir que l'absence de données probantes de bonne qualité ne signifie pas nécessairement un signe d'inefficacité, surtout dans le cas des nouvelles technologies de la santé en émergence à propos desquelles peu de renseignements sont disponibles, mais dont on pourrait éventuellement prouver l'efficacité. Bien que l'ACMTS ait pris soin au cours de la préparation de ce rapport de s'assurer que son contenu soit précis, complet et à jour, l'ACMTS ne peut fournir aucune garantie à cet effet. L'ACMTS n'est responsable d'aucune perte ou dommages découlant de l'utilisation de l'information tirée de ce rapport.

Tous droits réservés : Ce rapport renferme de l'information protégée par droits d'auteur de l'ACMTS. Ces renseignements peuvent être reproduits et utilisés à des fins non commerciales, pourvu qu'il soit fait mention qu'ils proviennent de l'ACMTS.

Liens : Ce rapport peut contenir des liens vers d'autres renseignements disponibles sur le site Web de tierces parties sur Internet. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de tels sites. L'utilisation de sites de tierces parties est régie par les conditions des propriétaires de tels sites.

Remerciements

Nous désirons reconnaître l'apport de Ivy Lam dans la préparation des tableaux cliniques. Nous remercions également Kirsten Garces qui a passé en revue les résumés économiques.

Conflits d'intérêts

Marek Gawel a siégé à des conseils consultatifs et a reçu des honoraires de plusieurs fabricants pharmaceutiques.

Rose Giammarco a reçu des honoraires pour avoir effectué des essais cliniques et donné des conférences et a occupé des postes au sein de conseils consultatifs au nom de fabricants pharmaceutiques.

Werner J. Becker siège actuellement ou a déjà siégé à des conseils consultatifs médicaux au nom de GlaxoSmithKline, d'AstraZeneca, de Pfizer, de Merck et de Janssen-Ortho.

R. Allan Purdy a apporté son soutien à des essais de recherche clinique pour GlaxoSmithKline Canada, Merck Frosst Canada, Endo Pharmaceuticals, Pfizer Canada et AstraZeneca Canada.

Les triptans dans la crise aiguë de migraine : comparaison de l'efficacité clinique et du rapport coût-efficacité

Technologie et trouble

Agonistes des récepteurs sérotoninergiques (5-HT₁) (triptans) : almotriptan, élétriptan, naratriptan, sumatriptan (sous forme de succinate et d'hémisulfate), rizatriptan et zolmitriptan dans le traitement de la crise aiguë de migraine chez l'adulte et l'adolescent.

Sujet

La crise aiguë de migraine représente des frais considérables pour les régimes publics et pour la société. L'utilisation des triptans pourrait améliorer la qualité de vie des patients et réduire les frais de traitement, notamment en raison des économies pouvant être réalisées grâce à une diminution des frais de services de soins de santé et à une amélioration de la productivité. Les politiques de financement des régimes publics à cet égard ne sont pas toutes les mêmes au Canada.

Méthode et résultats

Une étude méthodique a été résumée et évaluée en vue de comparer les triptans chez l'adulte. Une étude méthodique de la documentation clinique a été effectuée afin de comparer les triptans chez l'adolescent. Un étude méthodique des évaluations économiques a été réalisé dans le but de déterminer les principaux facteurs qui influencent le rapport coût-efficacité du traitement, ainsi que d'obtenir des données probantes sur le rapport coût-efficacité au sein de la population canadienne.

Incidences sur la prise de décisions

- **Les différences existant entre les triptans n'ont pas encore été démontrées chez l'adulte.** Aucun essai n'a encore permis de comparer directement entre eux les différents triptans. En effet, la plupart des données laissant croire qu'il existerait différents degrés d'efficacité proviennent d'essais où l'on comparait un triptan au sumatriptan. Rien ne permettait de croire qu'un certain type de triptan pouvait s'avérer plus efficace qu'un autre chez un patient. Il est donc nécessaire d'effectuer de plus amples comparaisons entre les triptans afin de bien saisir les caractéristiques de chacun des triptans.
- **La généralisabilité des données cliniques aux pratiques actuelles demande réflexion.** Aucun des ECR répertoriés ne portait sur l'étude de l'utilisation

des triptans dans le traitement précoce de la migraine, ni dans le traitement des migraines légères, bien que cela soit d'usage dans la pratique actuelle. Cette pratique pourrait avoir des répercussions sur les résultats observés lors des essais cliniques. Dans la pratique actuelle, il est recommandé de changer de triptan plutôt que d'avoir toujours recours au même, ce qui pourrait changer le taux de réponse obtenu lors des essais cliniques.

- **L'utilisation du naratriptan chez l'adulte pourrait être réévaluée.** Il y a lieu de croire que le rizatriptan à 10 mg serait plus efficace que le naratriptan à 2,5 mg pour le soulagement de la céphalée, de la photophobie et de la phonophobie deux heures après l'administration, de même que pour un soulagement prolongé 24 heures après l'administration. Il y également lieu de croire que le sumatriptan à 100 mg serait plus efficace que le naratriptan à 2,5 mg pour le soulagement de la céphalée dans les quatre heures suivant l'administration. Comme ces différences ont chacune été démontrées par un essai, il faudrait réévaluer l'utilisation du naratriptan à la lumière des nouveaux éléments d'information qui seront éventuellement disponibles.
- **L'administration du sumatriptan par voie nasale devrait être réévaluée chez l'adolescent.** Huit ECR ont permis de démontrer l'efficacité de cinq triptans chez l'adolescent en les comparant à des placebos identiques. Selon les résultats combinés de deux essais cliniques dont le nombre de patients à traiter était de 10 (IC à 95 % : 6, 36), seul le sumatriptan à 20 mg administré par voie nasale n'a augmenté de façon significative les chances de soulagement en moins de deux heures. Le taux de réponse chez les patients ayant reçu le sumatriptan pour ces deux essais était de 38 % deux heures après l'administration chez un nombre de patients à traiter de 10 (IC à 95 % : 6, 30).
- **Aucun facteur économique ne permet de favoriser un triptan plutôt qu'un autre.** Parmi les 12 évaluations économiques étudiées, seulement deux tenaient compte de l'aspect utilitaire dans leurs analyses. Aucune étude ne comparait l'ensemble des triptans offerts, et aucune n'en évaluait l'efficacité de façon crédible. La plupart des évaluations du rapport coût-efficacité présentaient des lacunes (p. ex. en n'identifiant pas les principaux coûts et avantages ni les ressources utilisées). Compte tenu de ces lacunes, l'applicabilité de ces études pour les décideurs canadiens est remise en question.

Le présent résumé reprend l'essentiel d'un examen d'évaluation rapide disponible sur le site de l'ACMTS (www.acmts.ca) : Membre S, McGahan L, Cimon K, Gawel M, Giammarco R, Mierzwinski-Urban M. *Les triptans dans la crise aiguë de migraine : comparaison de l'efficacité clinique et du rapport coût-efficacité.*

RÉSUMÉ

Titre : Les triptans dans la crise aiguë de migraine : comparaison de l'efficacité clinique et du rapport coût-efficacité

Date : Le 30 octobre 2006

Contexte et enjeux relatifs aux politiques

La migraine est un trouble courant qui se caractérise par des céphalées pulsatiles qui surviennent sous forme de crises intenses souvent accompagnées de nausées, de vomissements et d'hypersensibilité à la lumière, aux sons ou aux mouvements. Parmi les quelque trois millions de Canadiens qui souffrent de migraine, plus de deux millions seraient des femmes. Cette affection coûte très cher aux patients qui en souffrent et à la société, notamment en raison des ressources de soins de santé nécessaires, de la perte de productivité et des conséquences sur la qualité de vie.

Au Canada, les traitements disponibles pour soigner la crise aiguë de migraine comprennent les analgésiques, comme l'acétaminophène, les associations de médicaments vendues sans ordonnance, comme l'aspirine ou l'acétaminophène combiné à la caféine, l'acide acétylsalicylique et l'ibuprofène, qui sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens, les dérivés de l'ergot, comme le mésylate de dihydroergotamine et l'ergotamine, ainsi qu'une classe d'agonistes sélectifs des récepteurs sérotoninergiques 5-hydroxytryptamine appelés « triptans ».

Les triptans sont devenus les médicaments par excellence dans le traitement des crises de migraine modérées ou graves. Les triptans offerts au Canada sont l'almotriptan, l'élétriptan, le naratriptan, le rizatriptan, le sumatriptan et le zolmitriptan. Les politiques à l'égard du remboursement de ces médicaments ne sont pas les mêmes au Canada et varient selon le régime d'assurance public. Une évaluation factuelle de l'efficacité clinique et du rapport coût-efficacité entre les triptans est nécessaire en vue de

permettre l'adoption d'une politique publique uniforme.

Cette étude analyse les données probantes sur le plan clinique et économique, notamment en ce qui a trait à deux questions de recherche.

Questions de recherche

1. Quelles sont les données probantes quant à l'efficacité clinique des agonistes des récepteurs sérotoninergiques (5-HT₁) (triptans) offerts (c.-à-d. l'almotriptan, l'élétriptan, le naratriptan, le sumatriptan [sous forme de succinate et d'hémisulfate], le rizatriptan et le zolmitriptan) chez les patients souffrant de crise aiguë de migraine?
 - a) Quelle est l'efficacité comparative chez les patients adultes?
 - b) Quelle est l'efficacité comparative chez les patients adolescents?
 - c) Quel est l'avantage clinique du succinate de sumatriptan par rapport au placebo chez les patients adultes et adolescents?
2. Quelles sont les données probantes des comparaisons entre le rapport coût-efficacité des triptans offerts (c.-à-d. l'almotriptan, l'élétriptan, le naratriptan, le sumatriptan [sous forme de succinate et d'hémisulfate], le rizatriptan et le zolmitriptan) chez les patients adultes et adolescents souffrant de crise aiguë de migraine?

Méthodologie

Pour la question 1a, une étude méthodique récente a été choisie d'après le consensus auquel est arrivé l'équipe de projet à la suite d'une discussion avec la personne ayant commandé cette étude. Pour les questions 1b et 2, une étude méthodique a été effectuée. Pour ce qui est de la question 1c, nous avons examiné un sous-ensemble de données probantes admissibles observées dans le cadre des questions 1a et 1b. Dans le système OVID[®], la recherche de la documentation publiée s'est effectuée dans les bases de données BIOSIS Previews[®], EMBASE[®] et MEDLINE[®]. Des alertes périodiques ont été établies dans les bases

de données BIOSIS, EMBASE et MEDLINE pour repérer les nouvelles publications jusqu'au 3 octobre 2006. La recherche s'est étendue à la base de données PubMed et à celle de la Bibliothèque Cochrane (vol. 3, 2006) dans le but de recenser d'autres études. D'autres recherches ont été effectuées pour mesurer l'incidence et la prévalence de la migraine, plus particulièrement au Canada. La langue et la date de publication n'ont pas été restreintes. La recherche a été filtrée pour se limiter aux examens méthodiques, aux études cliniques, aux études économiques et aux lignes directrices de pratique clinique. La recherche a ensuite été restreinte aux examens méthodiques et aux études cliniques effectués sur des patients adolescents. Nous avons demandé à tous les fabricants de triptans vendus sur le marché de nous donner les renseignements nécessaires à cette étude.

Le site Web d'organismes de réglementation, d'agences d'évaluation des technologies de la santé et d'organismes connexes ont été consultés, de même que des bases de données spécialisées, comme celle du Centre for Reviews and Dissemination de l'Université de York. Le moteur de recherche Google™ a été utilisé afin d'obtenir de l'information dans Internet. Nous avons également effectué un dépouillement manuel des bibliographies de certains articles.

Résumé des constatations

Adultes

Bien qu'elle présente certaines petites lacunes, une analyse effectuée par le Projet d'examen de l'efficacité des médicaments (PEEM) du Evidence-based Practice Center, situé en Orégon, a permis d'observer que, même si plusieurs comparaisons directes sur les triptans ont été réalisées chez des adultes, bien peu d'études de qualité portant sur l'évaluation du soulagement continu pendant 24 heures ou sur le soulagement à long terme ont été publiées dans des revues évaluées par des pairs. Nous ne disposons pas de suffisamment de données probantes pour évaluer les avantages et les inconvénients de l'utilisation du rizatriptan par rapport au sumatriptan.

Les examinateurs du PEEM ont évalué la qualité de chacune des études citées dans le rapport du PEEM et leur ont attribué une cote bonne, passable ou faible.

Données probantes provenant des études jugées de bonne qualité

- 13 comparaisons directes laissent croire qu'il n'y a pas de différence entre les douleurs thoraciques, les sensations d'oppression ou les effets ressentis sur le système nerveux central après la prise d'élétriptan, de naratriptan, de rizatriptan, de sumatriptan ou de zolmitriptan.

Données probantes provenant des études jugées de qualité passable

- Le rizatriptan à 10 mg est plus efficace que le sumatriptan à 100 mg pour le soulagement de la céphalée et des nausées, et il permet la reprise des activités normales deux heures après l'administration (un essai).
- Le rizatriptan à 10 mg est plus efficace que le naratriptan à 2,5 mg pour le soulagement de la céphalée, de la photophobie et de la phonophobie deux heures après l'administration, ainsi que pour le soulagement continu 24 heures après l'administration (un essai).
- Le sumatriptan à 100 mg est plus efficace que le naratriptan à 2,5 mg pour le soulagement de la céphalée dans les quatre heures suivant l'administration (un essai).
- Le sumatriptan à 6 mg administré par voie sous-cutanée provoque plus de douleurs thoraciques que l'élétriptan à 80 mg administré par voie orale (20 essais).

Données probantes provenant des études jugées de faible qualité

- Il n'existe aucune donnée probante permettant de croire que certains groupes ethniques ou raciaux seraient plus susceptibles de présenter des effets indésirables consécutifs à l'utilisation de triptans, ni qu'un triptan serait meilleur qu'un autre chez ces patients.

Adolescents

Il n'a pas été possible de déterminer l'efficacité clinique comparative des triptans chez les adolescents, puisqu'on n'a pu répertorier de comparaisons directes. Huit essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), tous comparant les triptans à un placebo, ont été recensés. La qualité des études variait de un à cinq sur l'échelle de Jadad, le score moyen étant de deux. Trois des huit essais faisaient l'objet d'un résumé ou d'une présentation par affiche. Aucune différence statistiquement significative quant aux mesures d'efficacité n'a été décelée lors de la comparaison du naratriptan, du zolmitriptan, du rizatriptan, du sumatriptan administré par voie orale ou de l'élétriptan par rapport à un placebo. On a toutefois observé des différences statistiquement significatives en faveur du sumatriptan administré en vaporisation nasale. Les patients ayant reçu le sumatriptan par voie nasale étaient 18 % plus susceptibles que les patients ayant reçu un placebo d'obtenir un soulagement de leur céphalée (NPT = 10 [IC à 95 % : 6, 36]) et 38 % plus susceptibles d'atteindre une absence de douleur (NPT = 10 [IC à 95 % : 6, 30]) deux heures après l'administration de la dose, comparativement aux patients ayant reçu un placebo. Les patients ayant reçu le sumatriptan en vaporisation nasale étaient trois fois plus susceptibles de présenter des effets indésirables légers, notamment des nausées, des vomissements et une altération du goût, que les patients ayant reçu un placebo (NPN = 5 [IC à 95 % : 3, 13]). Plusieurs essais excluaient des patients retenus au début de l'essai les patients qui n'avaient pas souffert de migraine durant l'étude. Il est possible que cette exclusion ait conduit à un biais de sélection puisque les patients atteints de migraines moins intenses ou moins nombreuses risquent de ne pas avoir été comptabilisés et ait entraîné une sous-estimation de l'efficacité des triptans. On peut croire que l'effet placebo considérable observé dans ces études ait été influencé par la plus courte durée des migraines chez les adolescents et la nécessité du consentement d'un adulte pour l'obtention d'un médicament à l'étude.

Comparaison entre le sumatriptan et un placebo

À la suite de deux essais comparatifs avec placebo portant sur le sumatriptan, des données probantes ont indiqué que les adultes ayant reçu du sumatriptan à 50 et à 100 mg présentaient uniformément des taux de soulagement de leur céphalée variant entre 49 et 67 % deux heures après les neuf crises répertoriées. Les adolescents ayant reçu le sumatriptan à 20 mg en vaporisation nasale étaient quant à eux 18 % plus susceptibles que les patients ayant reçu un placebo identique d'obtenir un soulagement de leur céphalée et 38 % plus susceptibles d'atteindre une absence de douleur deux heures après la prise de la dose.

Rapport coût-efficacité

Des études économiques montrent que l'élétriptan, le rizatriptan et l'almotriptan sont les triptans les plus efficaces, d'après diverses méthodes, données cliniques et hypothèses. Aucune étude de qualité élevée appuyant l'utilisation de ces triptans comparativement à d'autres n'a été répertoriée. Nous avons découvert que la plupart des études ne comprenaient que le coût des médicaments dans leurs analyses, ce qui rendait leurs résultats inapplicables pour les décideurs en matière de soins de santé publics qui doivent tenir compte de la perspective sociétale.

Notre interprétation des résultats des études économiques est restreinte par les diverses caractéristiques des études. Tout d'abord, les études économiques disponibles utilisaient diverses méthodes pour évaluer les résultats. Deuxièmement, la plupart des études économiques ne comparaient que quelques triptans. Troisièmement, la plupart des modèles des études économiques ne tenaient compte que des coûts des médicaments et négligeaient d'autres paramètres tels que l'utilisation des ressources, la perte de productivité et le coût associé à la prise en charge des effets indésirables. De plus, nous avons été incapables de répertorier des études sur le rapport coût-efficacité évaluant les triptans chez les populations d'adolescents.

Conclusions et répercussions

Chez les adultes, plusieurs comparaisons directes ont été réalisées. On dispose de données probantes quant aux différences d'avantages entre certains triptans qui proviennent d'essais cliniques comparatifs et randomisés non répétés jugés de qualité passable. Les données probantes de bonne qualité laissent à penser à une absence de différences démontrées quant aux effets nuisibles associés aux triptans administrés par voie orale. Par ailleurs, il n'a pas été possible de tirer des conclusions fiables à propos de l'efficacité comparative des triptans chez les adolescents, puisqu'on n'a recensé aucune comparaison directe. Après avoir évalué les données probantes, nous avons découvert que des comparaisons directes étaient nécessaires et que des mesures devraient être prises afin de réduire l'introduction de biais de sélection et d'effets placebo lors des prochaines études.

Chez les adultes, des données probantes, provenant d'essais comparatifs avec placebo menés à long terme, laissent à penser que les patients ayant reçu du sumatriptan par voie orale présentaient tous un meilleur soulagement de leurs céphalées. Chez les adolescents, seul le sumatriptan en vaporisation nasale a montré une

amélioration du soulagement de la douleur, tout en provoquant également des effets indésirables se traduisant la plupart du temps par une altération du goût.

La majeure partie de la documentation évaluant le rapport coût-efficacité des triptans est d'une utilité limitée pour les décideurs en matière de soins de santé en raison de la faible qualité des données. En effet, la plupart des études économiques ne comparent pas tous les triptans offerts. Quant à elles, les quelques études qui comparent tous les triptans fournissent des renseignements comparatifs insuffisants puisqu'elles ne se concentrent que sur les coûts des médicaments. La plupart des études économiques ont recours à des données sur l'efficacité obtenues à partir d'une méta-analyse aux méthodes et à l'applicabilité douteuses, d'où les préoccupations ayant été levées au sujet de la validité de leurs résultats.

Davantage de comparaisons entre les triptans autres que le sumatriptan sont nécessaires, et de meilleures données probantes quant à l'efficacité des triptans doivent être envisagées dans le traitement précoce des migraines et dans le traitement des migraines légères.

ABRÉVIATIONS

ACD	absence continue de douleur
ACU	analyse coût-utilité
AD	absence de douleur
APSI	année-personne sans invalidité
ARCE	analyse du rapport coût-efficacité
DNT	doses nécessaires pour traiter
ECR	essai clinique comparatif et randomisé
EI	effet indésirable
IC	intervalle de confiance
NPN	nombre de patients pour nuire
NPT	nombre de patients à traiter
NS	non signalé
PACDAEI	patients avec absence continue de douleur et aucun effet indésirable
PEEM	Projet d'examen de l'efficacité des médicaments (Oregon Evidence-based Practice Center)
RDCE	rapport différentiel coût-efficacité
PRDE	patients retenus au début de l'essai
RR	risque relatif

GLOSSAIRE

Absence de douleur : absence de céphalée sans récurrence de la douleur ni besoin d'un médicament de rattrapage.

Effet indésirable : effet non souhaité détecté chez les participants à un essai clinique; ce terme est utilisé même si l'effet peut être attribuable à l'intervention qui fait l'objet de l'évaluation; les effets indésirables qui semblent être consécutifs à l'administration des triptans sont également appelés *réactions indésirables* ou *effets secondaires*; parmi ces derniers, on compte les douleurs thoraciques ou les sensations d'oppression, les effets ressentis sur le système nerveux central (étourdissements, paresthésie, somnolence, fatigue et asthénie) et d'autres effets (nausées, vomissements, sécheresse de la bouche et symptômes nasaux); les effets indésirables graves sont tous ceux qui entraînent la mort, qui peuvent menacer le pronostic vital, qui peuvent entraîner une invalidité permanente ou qui provoquent une nouvelle hospitalisation ou une prolongation de cette dernière.

État fonctionnel : capacité d'une personne à effectuer ou non, en tout ou en partie, son travail habituel, ses activités récréatives ou ses études.

Fiabilité ou uniformité de la réponse : capacité d'un triptan à soulager de manière uniforme la douleur ou les symptômes durant une série de crises de céphalées.

Médicament de rattrapage : médicament supplémentaire (de la classe des triptans ou non) dont l'utilisation indique un soulagement inapproprié ou insuffisant de la douleur par un triptan à l'étude ou un placebo.

Préférence : prédilection d'un patient pour un médicament à l'étude par rapport à un autre.

Réponse à la céphalée : réduction de céphalée d'intensité grave ou modérée à légère ou absente sans récurrence de la douleur ni recours à un médicament de rattrapage dans les 24 heures suivant l'administration de la dose.

Réponse au traitement : soulagement des nausées, des vomissements, de la sensibilité à la lumière (photophobie), de la sensibilité aux sons (phonophobie) et d'autres symptômes associés à la migraine, après le traitement.

Réponse continue à la céphalée : soulagement continu de la céphalée ou absence de douleur pendant 24 heures.

Satisfaction : acceptation du traitement par le patient ou satisfaction du patient par rapport au traitement.

Soulagement de la douleur : réduction de la céphalée d'intensité grave ou modérée à légère ou absente sans récurrence de la douleur ni besoin d'un médicament de rattrapage.

Uniformité de la réponse à court terme : caractère uniforme de la réponse après deux ou plusieurs crises de migraine.

Vitesse de la réponse : temps écoulé entre l'administration d'un médicament et le soulagement de la céphalée.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	vi
ABRÉVIATIONS.....	x
GLOSSAIRE.....	xi
1 INTRODUCTION.....	1
1.1 Définition de la migraine.....	1
1.2 Prévalence et incidence.....	1
1.3 Fardeau socioéconomique.....	1
1.4 Évaluation du fardeau socioéconomique.....	2
1.5 Traitements de la crise aiguë de migraine.....	3
2 QUESTIONS DE RECHERCHE.....	4
3 MÉTHODOLOGIE.....	4
3.1 Examen clinique des triptans chez l'adulte.....	4
3.1.1 Évaluation du rapport du PEEM.....	4
3.2 Examen clinique des triptans chez l'adolescent.....	4
3.2.1 Recherche documentaire.....	4
3.2.2 Critères de sélection et méthodologie.....	5
3.2.3 Extraction des données et évaluation de la qualité.....	5
3.2.4 Analyse et synthèse des données.....	5
3.3 Examen économique.....	6
3.3.1 Recherche documentaire.....	6
3.3.2 Critères de sélection.....	6
3.3.3 Évaluation de la qualité.....	7
4 EXAMEN CLINIQUE DES TRIPTANS CHEZ L'ADULTE.....	7
4.1 Question de recherche.....	7
4.2 Résultats.....	7
4.2.1 Objectifs du PEEM.....	7
4.2.2 Résumé des résultats du PEEM.....	7
4.3 Évaluation de l'examen du PEEM.....	10
4.4 Résumé de l'examen du PEEM.....	12
5 EXAMEN CLINIQUE DES TRIPTANS CHEZ L'ADOLESCENT.....	12
5.1 Question de recherche.....	12
5.2 Résultats.....	12
5.2.1 Quantité de données probantes.....	12
5.2.2 Caractéristiques de l'essai.....	12
5.2.3 Analyse et synthèse des données.....	13
5.3 Résumé.....	14
6 EXAMEN CLINIQUE DU SUMATRIPTAN CONTRE UN PLACEBO CHEZ LES ADULTES ET LES ADOLESCENTS.....	20
6.1 Question de recherche.....	20
6.2 Résultats.....	20
6.3 Résumé.....	20
7 EXAMEN ÉCONOMIQUE.....	21
7.1 Question de recherche.....	21
7.2 Résultats.....	21

7.2.1	Quantité de recherches disponibles	21
7.2.2	Examen des études économiques	21
7.3	Interprétation des résultats.....	26
7.3.1	Interprétation de la qualité des études	26
7.3.2	Interprétation fondée sur la perspective de l'étude.....	29
7.4	Résumé.....	33
8	DISCUSSION.....	33
9	CONCLUSION.....	36
10	RÉFÉRENCES.....	37

ANNEXES – disponibles dans le site Web de l'ACMTS au www.acmts.ca

ANNEXE 1	: Formulaire d'extraction de l'examen clinique et d'évaluation de la qualité (examen méthodique du PEEM)
ANNEXE 2	: Évaluation de la qualité du rapport du PEEM à l'aide de l'outil d'Oxman-Guyatt
ANNEXE 3	: Méthodologie du PEEM
ANNEXE 4	: Résultats du PEEM
ANNEXE 5	: Stratégie de recherche documentaire
ANNEXE 6	: Formulaire de sélection des résumés en vue de l'examen clinique (adolescents)
ANNEXE 7	: Formulaire d'extraction de l'examen clinique et d'évaluation de la qualité (essais cliniques chez les adolescents)
ANNEXE 8	: Caractéristiques des patients (adolescents)
ANNEXE 9	: Résultats cliniques et effets indésirables (adolescents)
ANNEXE 10	: Mesures de l'efficacité clinique (adolescents)
ANNEXE 11	: Effets indésirables (adolescents)
ANNEXE 12	: Biais, répercussions, limites et conclusions (adolescents)
ANNEXE 13	: Formulaire de sélection des résumés en vue de l'examen économique

1 INTRODUCTION

1.1 Définition de la migraine

La migraine est un trouble neurologique récurrent qui se caractérise par des céphalées pulsatiles qui surviennent sous forme de crises intenses souvent accompagnées de nausées, de vomissements et d'hypersensibilité à la lumière, aux sons ou aux mouvements¹. Les crises de migraine durent de quatre à 72 heures et sont précédées ou accompagnées de symptômes neurologiques focaux temporaires appelés *aura* chez 10 à 20 % des patients^{1,2}. On estime que les crises de migraine surviennent à raison de 1,5 épisode par mois en moyenne³, mais dans de nombreux cas, les migraineux (personnes qui souffrent de migraines) présentent plus de deux crises par semaine⁴.

L'International Headache Society a établi des critères en vue de définir différents types de céphalée. Il existe des critères d'établissement de la migraine avec ou sans aura et de la céphalée vasculaire de Horton⁵.

1.2 Prévalence et incidence

La migraine affecte plus de trois millions de Canadiens, la plupart des migraineux touchés étant dans leur période la plus productive (entre 25 et 55 ans)³. Une enquête menée en 1994 sur la prévalence de la migraine a montré que plus de deux millions de femmes canadiennes (soit environ 22 % des femmes) et environ un million d'hommes canadiens (soit environ 7 % des hommes) souffraient de migraine⁶. Aux États-Unis, les migraineux représentent 17,2 % de la population féminine et 6 % de la population masculine⁷. La migraine touche également les adolescents, surtout des filles âgées de plus de 13 ans, et la prévalence de cette affection varie entre 3 et 19 % dans les études où les critères de l'International Headache Society ont été utilisés^{8,9}.

Les taux de migraine représentent probablement des sous-estimations de la véritable prévalence. En effet, ce ne sont pas toutes les personnes qui souffrent de migraines qui consultent un

médecin, et celles qui le font peuvent faire l'objet d'un mauvais diagnostic. Par ailleurs, certaines personnes peuvent obtenir un soulagement à l'aide d'un médicament vendu sans ordonnance et ne recherchent alors pas d'autres traitements.

Environ la moitié des femmes migraineuses ayant répondu au Canadian Women and Migraine Survey de 2005 n'avaient jamais consulté de médecin au sujet de leurs migraines¹⁰. Une enquête téléphonique réalisée aux États-Unis en 1998 a permis de découvrir qu'environ 31 % des migraineux interrogés n'avaient jamais consulté de médecin de leur vie au sujet de leurs migraines⁷.

1.3 Fardeau socioéconomique

La migraine coûte très cher aux patients qui en souffrent et à la société, notamment en raison des ressources utilisées, de la perte de productivité et des conséquences sur la qualité de vie. Il s'agit du problème lié à la douleur le plus courant pour lequel les patients consultent un médecin¹¹. Les résultats d'un questionnaire autoadministré sur les répercussions des symptômes de la migraine sur l'utilisation des soins de santé et l'absence du travail au Canada³ ont montré qu'en 2000, 89 % des patients migraineux s'étaient rendus dans une clinique, 23 % au service des urgences et 5 % avaient été hospitalisés. Les répondants ont également indiqué avoir manqué en moyenne six jours et demi de travail ou s'y être présenté pendant qu'ils souffraient d'une migraine pour une moyenne de 44 jours par année.

On estime que l'utilisation des ressources de soins de santé et la perte de productivité attribuables à la migraine coûtent 3,2 milliards de dollars chaque année au système de soins de santé canadien³. À lui seul, le coût de l'utilisation des ressources de soins de santé est évalué à 427 millions de dollars. De ce chiffre, 193 millions de dollars seraient attribuables aux hospitalisations, 182 millions de dollars aux visites aux cliniques et 52 millions de dollars aux visites aux services des urgences³. Quant à elle, la perte annuelle de productivité due à la migraine est estimée à 2,761 milliards de dollars.

Ces chiffres sont des sous-estimations puisqu'ils excluent le coût des médicaments. Aux États-Unis, les coûts annuels directs et indirects attribuables à la migraine atteignent respectivement 1 milliard de dollars et 13 milliards de dollars¹².

La migraine nuit à la productivité puisqu'elle réduit le nombre de jours de travail et affecte la qualité du travail effectué. Lors d'une étude prospective au cours de laquelle un échantillon de 122 migraineux étaient invités à remplir un journal pendant trois mois, Lipton *et al.*⁴ ont découvert que le nombre moyen de jours de travail perdus était de 4,4 par année.

Dans une étude menée par Lipton *et al.*, qui se fondait sur un questionnaire autoadministré posté à un échantillon de 20 000 ménages américains, 53 % des répondants migraineux signalaient que des céphalées intenses leur avaient causé des incapacités considérables dans leurs activités ou avaient nécessité l'alitement, 31 % indiquaient qu'ils avaient dû manquer au moins une journée de travail ou d'école au cours des trois mois précédents et 51 % signalaient que leur productivité au travail ou à l'école avait diminué d'au moins 50 %¹³. Lorsqu'on a comparé les résultats de cette étude menée en 1999 à ceux d'une étude identique menée en 1989, on a découvert que le nombre de migraineux était passé de 23,6 millions à 27,9 millions de personnes. Les répercussions psychologiques et sociales des migraines s'étendent aux partenaires des patients, aux membres de leur famille et à leurs collègues¹⁴. Ainsi, on observe que les migraineux évitent de planifier des activités de peur que l'apparition d'une migraine nécessite l'annulation de leurs projets et cause des déceptions aux membres de leur famille, à leurs partenaires et à leurs collègues. L'anticipation d'une crise peut être tout aussi incapacitante que la crise elle-même, et cette affection suscite de l'incompréhension. Au travail, les migraineux continuent souvent de travailler malgré leurs douleurs afin d'éviter la stigmatisation de leur entourage. Non seulement les migraineux doivent-ils faire face aux crises, mais ils doivent également composer avec les conséquences qu'elles peuvent avoir sur leurs

proches. Cet aspect est cependant difficile à mesurer.

Chez les adolescents, la migraine est un problème insidieux. En plus de causer de la douleur, elle nuit à une variété de capacités. Des études montrent que la fonction cognitive se détériore avant, pendant et pendant plusieurs jours après une crise¹⁵. La migraine affecte les adolescents notamment dans leur concentration en classe, dans leur assiduité scolaire et dans leur capacité à entreprendre des activités parascolaires. Plus le nombre de jours manqués en raison d'une maladie est élevé, plus il est difficile pour les adolescents de retourner à l'école à cause de la pression associée au rattrapage scolaire et à l'isolement des groupes d'amis. La survenue de la migraine durant l'adolescence peut nuire au développement interpersonnel par la restriction de la participation à certains sports, au travail, aux activités récréatives et aux activités familiales¹⁶.

1.4 Évaluation du fardeau socioéconomique

Les coûts indirects associés à la perte de productivité et aux conséquences sur la qualité de vie des migraineux sont difficiles à quantifier^{17,18}. Deux approches qui permettent d'évaluer la perte de productivité attribuable à la maladie sont l'approche du capital humain (ACH) et l'approche de la friction de coûts (AFC).

L'ACH a été utilisée dans la plupart des publications sur le rapport coût-efficacité. Dans cette approche, la perte de productivité équivaut aux pertes de revenus attendues ou possibles en raison de la maladie. Elle tient compte de l'absentéisme, mais elle exclut les coûts associés à toute diminution de productivité chez les personnes qui souffrent de migraine mais qui se présentent quand même au travail¹⁹. Michel a découvert que les taux d'absentéisme étaient plus élevés chez les migraineux que chez les membres d'un groupe témoin, mais il a observé que cette constatation était attribuable à des problèmes de santé autres que les migraines²⁰. Il a expliqué cette observation par le fait que les

migraineux évitaient de prendre des congés de maladie durant les jours où ils souffraient de céphalées.

Quant à elle, l'AFC estime la perte de productivité en incorporant le coût associé à l'embauche, au remplacement et à la formation de nouveaux employés, aux faibles taux de productivité des nouveaux employés observés au début de leur embauche et à la perte de productivité avant l'embauche d'un remplaçant²¹. Cette approche risque de ne pas s'appliquer aux migraineux puisque la migraine est une maladie de courte durée. En outre, l'AFC ne tient pas compte de la diminution de productivité d'une personne souffrant de symptômes de migraine qui se présente au travail.

La mesure de la diminution de la productivité au travail est l'un des aspects les plus difficiles de l'évaluation des coûts associés à la migraine. On mesure la diminution de la productivité à l'aide de quatre méthodes :

- estimation par les patients du nombre de jours de travail au cours desquels les symptômes de migraine étaient présents au cours du mois précédent multiplié par l'autoévaluation du taux de rendement affecté par la migraine²²
- estimation par les patients du nombre d'heures travaillées tout en ressentant des symptômes de migraine à chaque apparition d'une crise de migraine multiplié par le nombre de crises par mois et par l'autoévaluation du taux de rendement affecté par la migraine²²
- estimation par les patients des heures supplémentaires qu'ils auraient dû travailler au cours des deux dernières semaines pour combler les pertes de productivité durant les jours où ils se sont présentés au travail malgré la présence d'une migraine¹⁴
- estimation par les patients de la portion de journée travaillée (soit une journée complète ou une demi-journée) multipliée par l'autoévaluation du pourcentage d'efficacité réduite (méthode utilisée dans un mode prospectif)²³.

Lofland *et al.*²¹ ont évalué la perte de productivité liée au traitement de la migraine par le sumatriptan, au moyen de l'ACH et de l'AFC. Les auteurs ont conclu que les résultats pouvaient varier, tout dépendant de l'approche et de la méthode d'évaluation de la perte de productivité utilisées.

1.5 Traitements de la crise aiguë de migraine

On traite la crise aiguë de migraine à l'aide d'analgésiques (acétaminophène), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (acide acétylsalicylique et ibuprofène), de dérivés de l'ergot (mésylate de dihydroergotamine et ergotamine) et de triptans (almotriptan, élétriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan et frovatriptan). Le choix du médicament à utiliser repose sur la gravité de la crise, l'efficacité potentielle du médicament et la tolérance du patient. Les analgésiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens vendus sans ordonnance constituent habituellement la principale composante du traitement des migraines légères ou modérées²⁴. Les dérivés de l'ergotamine, soit le seul traitement spécifique contre la crise aiguë de migraine pendant près d'un siècle²⁵, ne sont utilisés que dans certains cas en raison des effets indésirables (EI) qui y sont associés. Quant à eux, les triptans représentent le traitement de première intention contre la crise aiguë de migraine.

Les triptans sont une classe d'agonistes sélectifs des récepteurs sérotoninergiques 5-hydroxytryptamine (5-HT_{1B/1D}). La migraine provoque un trouble des systèmes de la 5-hydroxytryptamine, et les triptans agissent sur les récepteurs 5-HT_{1B/1D} afin de soulager la migraine en comprimant les vaisseaux sanguins crâniens dilatés et en inhibant de façon sélective l'inflammation neurogène²⁶. Des études cliniques réalisées au cours de la dernière décennie indiquent que les triptans sont efficaces et bien tolérés dans le traitement de la crise aiguë de migraine²⁷.

Le nombre de triptans offerts au Canada continue d'augmenter. En avril 2006, six triptans

(c.-à-d. l'almotriptan, l'élétriptan, le naratriptan, le rizatriptan, le sumatriptan et le zolmitriptan) étaient remboursés ou faisaient l'objet d'évaluations en vue d'un remboursement par les régimes provinciaux canadiens d'assurance-médicaments. Par ailleurs, une version générique du sumatriptan a récemment été commercialisée. L'inscription de ces produits sur les listes d'agents remboursés par les régimes publics canadiens d'assurance-médicaments varie. Une évaluation fondée sur des données probantes portant sur l'efficacité clinique et le rapport coût-efficacité des triptans entre eux pourrait informer de façon uniforme les politiques de remboursement au sein des diverses autorités médicales.

Cet examen analyse les études cliniques et les évaluations économiques existantes, notamment en ce qui a trait à deux questions de recherche. L'examen clinique consiste en deux parties. La première partie évalue l'utilisation des triptans chez l'adulte au moyen du résumé et de l'évaluation du rapport du Projet d'examen de l'efficacité des médicaments (PEEM) publié par l'Oregon Evidence-based Practice Center. La deuxième partie fournit quant à elle une étude méthodique des essais cliniques portant sur le traitement de la migraine à l'aide des triptans chez l'adolescent.

2 QUESTIONS DE RECHERCHE

1. Quelles sont les données probantes quant à l'efficacité clinique des agonistes des récepteurs sérotoninergiques (5-HT₁) offerts (triptans) (c.-à-d. l'almotriptan, l'élétriptan, le naratriptan, le sumatriptan [sous forme de succinate et d'hémisulfate], le rizatriptan et le zolmitriptan) chez les patients souffrant de crise aiguë de migraine?
 - a) Quelle est l'efficacité comparative chez les patients adultes?
 - b) Quelle est l'efficacité comparative chez les patients adolescents?
 - c) Quel est l'avantage clinique du succinate de sumatriptan par rapport au placebo chez les patients adultes et adolescents?

Comme le succinate de sumatriptan possède une forme générique beaucoup moins coûteuse, la question 1c est particulièrement importante en matière de politique.

2. Quelles sont les données probantes des comparaisons entre le rapport coût-efficacité des triptans offerts chez les patients adultes et adolescents souffrant de crise aiguë de migraine?

3 MÉTHODOLOGIE

3.1 Examen clinique des triptans chez l'adulte

3.1.1 Évaluation du rapport du PEEM

Un rapport d'une étude méthodique réalisée par l'Oregon Evidence-based Practice Center a été choisie afin d'évaluer l'efficacité clinique entre les triptans offerts dans le traitement de la crise aiguë de migraine chez l'adulte. L'examen méthodique du PEEM a été choisi d'après le consensus auquel est arrivé l'équipe de projet à la suite d'une discussion avec la personne ayant commandé cette étude. LM et KC ont extrait les données portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'examen méthodique du PEEM à l'aide d'un formulaire d'extraction des données et d'évaluation de la qualité préalablement créé (Annexe 1). La qualité de la méthodologie du rapport du PEEM a été évaluée à l'aide de l'outil d'évaluation d'Oxman-Guyatt conçu pour les examens méthodiques, et ce, une fois que son utilisation a été dirigée lors de trois examens choisis par une source indépendante. Les résultats et les limites de ce rapport ont été synthétisés d'un point de vue qualitatif.

3.2 Examen clinique des triptans chez l'adolescent

3.2.1 Recherche documentaire

Dans le système OVID[®], la recherche de la documentation publiée s'est effectuée dans les bases de données BIOSIS Previews[®], EMBASE[®] et MEDLINE[®]. Des alertes périodiques ont été établies dans les bases de

données BIOSIS, EMBASE et MEDLINE pour repérer les nouvelles publications jusqu'au 3 octobre 2006. La recherche s'est étendue à la base de données PubMed et à celle de la Bibliothèque Cochrane (vol. 3, 2006) dans le but de recenser d'autres études. La langue et la date de publication n'ont pas été restreintes. La recherche a été filtrée pour se limiter aux examens méthodiques, aux études cliniques et aux lignes directrices de pratique clinique. La recherche a ensuite été restreinte aux examens méthodiques et aux études cliniques effectués sur des patients adolescents.

Le site Web d'organismes de réglementation, d'agences d'évaluation des technologies de la santé et d'organismes connexes ont été consultés, de même que des bases de données spécialisées, comme celle du Centre for Reviews and Dissemination de l'Université de York. Le moteur de recherche Google™ a été utilisé afin d'obtenir de l'information dans Internet. Nous avons également effectué un dépouillement manuel des bibliographies de certains articles. Une description de la recherche documentaire apparaît à l'Annexe 5.

3.2.2 Critères de sélection et méthodologie

KC et SM ont examiné chacun de leur côté les citations extraites de la recherche documentaire et ont appliqué les critères d'admissibilité préalablement établis (Annexe 6). La décision de commander un article se fondait sur le titre et le résumé, lorsqu'ils étaient disponibles. Dans les cas où l'information dont on disposait était insuffisante pour prendre une décision éclairée quant à l'inclusion ou non d'un document, on commandait l'article en question. Les études étaient retenues afin d'être examinées d'après les critères suivants :

a) Population

adolescents (âgés de 13 à 18 ans) souffrant d'une crise aiguë de migraine (avec ou sans aura) ou d'une céphalée vasculaire de Horton

b) Intervention

- almotriptan, élétriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan ou zolmitriptan les

uns par rapport aux autres ou à un placebo et sumatriptan par rapport à un placebo

c) Méthodologie

- essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) (efficacité et EI)
- études observationnelles (EI)

d) Critères d'évaluation (tous confondus)

- à court terme (réduction ou disparition des symptômes comme la douleur, les nausées, les vomissements, la photophobie, la phonophobie; durée de l'amélioration, proportion des céphalées traitées avec succès par patient; résultat fonctionnel; qualité de vie)
- à long terme (uniformité, satisfaction des patients, productivité à l'école ou au travail)
- EI

3.2.3 Extraction des données et évaluation de la qualité

LM et KC ont examiné chacun de leur côté le texte complet des articles extraits de la recherche documentaire et ont appliqué les critères d'admissibilité en vue de l'inclusion des articles pertinents. Les divergences ont été résolues par consensus. Ils ont extrait les données portant sur l'efficacité et l'innocuité des essais cliniques à l'aide de formulaires d'extraction des données et d'évaluation de la qualité préalablement créés (Annexe 7). La qualité des essais cliniques se fondait sur la randomisation, la dissimulation de la randomisation, le degré d'insu, le recours à l'analyse des patients retenus au début de l'essai, la description des abandons et des retraits du traitement et la dissimulation des indemnités. L'instrument validé de Jadad qui sert à évaluer la randomisation, l'insu, les retraits et les abandons a été utilisé afin d'attribuer un score à la qualité de l'étude, lequel variait de faible (0 à 2) à élevée (3 à 5) (Annexe 7).

3.2.4 Analyse et synthèse des données

Les caractéristiques et la qualité des essais cliniques, les caractéristiques des patients, les mesures d'efficacité et les EI ont été synthétisés

d'un point de vue qualitatif. Les données extraites des ECR ont été regroupées afin d'effectuer des méta-analyses lorsqu'on était en présence de plus d'un essai et qu'il était approprié de regrouper les données, sinon, les résultats étaient portés en tableaux. On a eu recours à la version 4.2 du logiciel Cochrane Review Manager afin de calculer des statistiques et de produire des forêts comparant les résultats entre les patients ayant reçu un triptan et les patients ayant reçu un placebo. Les données dichotomiques ont été présentées sous forme de risque relatif (RR) et de risque excédentaire (RE). On a utilisé le facteur statistique I^2 afin de mesurer l'hétérogénéité (25 % étant faible, 50 % modérée et 75 % élevée). On s'est servi d'un modèle d'effets randomisés afin de regrouper les études et d'estimer la valeur de l'effet. Le nombre de patients à traiter (NPT), le nombre de patients pour nuire (NPN) et les intervalles de confiance (IC) à 95 % ont été calculés à l'aide du calculateur Visual Rx 2.0 NNT à l'adresse <http://www.nntonline.net>.

3.3 Examen économique

3.3.1 Recherche documentaire

Dans le système OVID[®], la recherche de la documentation publiée s'est effectuée dans les bases de données BIOSIS Previews[®], EMBASE[®] et MEDLINE[®]. Des alertes périodiques ont été établies dans les bases de données BIOSIS, EMBASE et MEDLINE pour repérer les nouvelles publications jusqu'au 3 octobre 2006. La recherche s'est étendue à la base de données PubMed et à celle de la Bibliothèque Cochrane (vol. 3, 2006) dans le but de recenser d'autres études. D'autres recherches ont été effectuées pour mesurer l'incidence et la prévalence de la migraine, plus particulièrement au Canada. La langue et la date de publication n'ont pas été restreintes. La recherche a été filtrée pour se limiter aux études économiques.

Le site Web d'organismes de réglementation, d'agences d'évaluation des technologies de la santé et d'organismes connexes ont été consultés, de même que des bases de données spécialisées, comme celle du Centre for Reviews

and Dissemination de l'Université de York. Le moteur de recherche Google[™] a été utilisé afin d'obtenir de l'information dans Internet. Nous avons également effectué un dépouillement manuel des bibliographies de certains articles.

3.3.2 Critères de sélection

Deux examinateurs (SM et KG) ont étudié chacun de leur côté les citations et les résumés, puis ont appliqué les critères de sélection (Annexe 13). Si le titre ou le résumé de la citation répondait à tous les critères, ou si les examinateurs affichaient de l'incertitude ou étaient en désaccord, le texte complet de l'article était commandé. SM et KG ont appliqué de façon indépendante les critères de sélection à la version complète des articles obtenus en vue de faire un choix final des articles pertinents à retenir en vue de l'examen. Les désaccords ont été résolus par consensus et à l'aide de l'avis d'une tierce partie.

a) Population

- adultes et adolescents souffrant d'une crise aiguë de migraine (avec ou sans aura) ou d'une céphalée vasculaire de Horton.

b) Intervention

- triptans (almotriptan, élétriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan ou zolmitriptan) comparés les uns aux autres.

c) Méthodologie

- évaluation économique complète telle qu'une analyse du rapport coût-efficacité (ARCE), une analyse coût-utilité (ACU), une analyse de minimisation des coûts ou une analyse coûts-conséquences.

d) Résultat

- coût par année-personne sans invalidité et coûts associés à des résultats de santé intermédiaires, comme la réduction ou la disparition des symptômes passant de graves ou modérés à légers ou absents; absence de douleur (AD); utilisation des ressources de soins de santé; durée de l'amélioration; résultats fonctionnels; satisfaction des

patients; perte de productivité; EI; ou utilisation de médicaments de rattrapage.

3.3.3 Évaluation de la qualité

La qualité et la perspective de chaque étude sur le rapport coût-efficacité ont fait l'objet d'un examen critique afin de déterminer les études qui avaient recours à des méthodes appropriées et qui produisaient des résultats valides qui s'appliquaient aux milieux canadiens.

4 EXAMEN CLINIQUE DES TRIPTANS CHEZ L'ADULTE

4.1 Question de recherche

Quelles sont les données probantes quant à l'efficacité clinique des triptans offerts chez les patients adultes souffrant de crise aiguë de migraine?

4.2 Résultats

L'Oregon Evidence-based Practice Center a réalisé une étude méthodique des classes de médicaments afin de comparer l'efficacité de l'almotriptan, de l'élétriptan, du frovatriptan, du naratriptan, du rizatriptan, du sumatriptan et du zolmitriptan administrés par voie orale dans le traitement de la crise aiguë de migraine chez l'adulte²⁸. Afin de résoudre la question de recherche, l'examen méthodique du PEEM a été choisi à des fins d'évaluation et de synthèse, d'après le consensus auquel est arrivé l'équipe de projet à la suite d'une discussion avec la personne ayant commandé cette étude. L'ACMTS a évalué la qualité de ce rapport afin d'en déterminer les forces et les faiblesses.

4.2.1 Objectifs du PEEM

Les objectifs suivants ont guidé l'examen du PEEM :

- Comment se comparent l'efficacité et la durée de la réponse des différents triptans administrés par voie orale dans la réduction

de la gravité et de la durée des symptômes, l'amélioration des résultats fonctionnels et l'amélioration de la qualité de vie chez les patients adultes souffrant de migraine?

- Comment se comparent l'incidence et la nature des complications (graves ou menaçant le pronostic vital, ou celles qui peuvent nuire à l'observance du traitement) des différents triptans chez les patients adultes traités contre la migraine?
- Y a-t-il des sous-groupes de patients qui partagent des caractéristiques sociodémographiques, d'autres médicaments ou des affections concomitantes pour lesquels un médicament ou une préparation est plus efficace ou associée à un moins grand nombre d'EI?

On peut trouver un synopsis des méthodes utilisées par le PEEM afin de répondre à ces objectifs à l'Annexe 3.

4.2.2 Résumé des résultats du PEEM

Les résultats du rapport du PEEM sont résumés aux tableaux 1 et 2, et expliqués en détail à l'Annexe 4.

a) Céphalée vasculaire de Horton

Le PEEM a également examiné les données probantes sur l'efficacité des triptans dans le traitement des céphalées vasculaires de Horton. Des essais randomisés ont évalué le sumatriptan (administré par voie sous-cutanée, orale et en vaporisation nasale) et les comprimés de zolmitriptan dans le traitement des céphalées vasculaires de Horton. Deux essais croisés menés en double insu ont permis de découvrir que le sumatriptan (à administration sous-cutanée) réduisait la durée des céphalées vasculaires de Horton. De 50 à 75 % des patients ayant reçu le sumatriptan ont obtenu un soulagement dans les 15 minutes suivant l'administration de la dose, comparativement à 26 à 35 % des patients ayant reçu un placebo. L'administration du sumatriptan à 20 mg en vaporisation nasale a réduit le temps écoulé avant l'obtention d'un soulagement dans le cadre d'une étude comparative avec placebo portant sur deux crises et menée en double insu (12,4 minutes versus 17,6 minutes, $p = 0,01$).

Des données probantes provenant de deux études non comparatives portant sur l'administration de sumatriptan à 6 mg par voie sous-cutanée ont montré que les patients continuaient d'obtenir un soulagement des céphalées vasculaires de Horton en présence d'une utilisation répétée sur deux ans. D'après les résultats d'une étude croisée randomisée menée en double insu, l'administration du zolmitriptan à raison de 10 ou de 5 mg procurait un soulagement supérieur de la douleur comparativement à l'administration d'un placebo²⁸.

b) Essais comparatifs avec traitement de référence

Trois essais comportant des populations de patients, des médicaments de comparaison et des résultats similaires ont été utilisés afin de réaliser des comparaisons indirectes entre les triptans. Tout au long des essais, l'élétriptan à 40 mg (54 % versus 33 %, $p < 0,01$) le rizatriptan à 10 mg (75,9 % versus 47,3 %, $p < 0,001$) et le sumatriptan à 100 mg (66 % versus 48 %, $p < 0,001$) se sont tous montrés supérieurs à l'ergotamine à 2 mg administrée en concomitance avec de la caféine à 200 mg pour ce qui est des taux de patients qui ressentaient un soulagement de la douleur après deux heures²⁸.

c) Capacité fonctionnelle, travail, productivité et qualité de vie

Dix-huit études comparatives avec placebo de qualité passable portant sur l'administration sous-cutanée du sumatriptan rendaient compte des résultats entourant la capacité fonctionnelle, le travail, la productivité et la qualité de vie. Le sumatriptan administré par voie sous-cutanée a uniformément réduit le temps écoulé avant le retour au travail, les incapacités cliniques et le temps écoulé avant l'obtention d'un congé du service des urgences et amélioré la qualité de vie. L'élétriptan (à 40 mg) a également réduit la perte totale de temps (quatre heures versus neuf heures, valeur de p non signalée) et la perte de temps au travail (2,5 heures versus quatre heures, $p = 0,013$) dans le cadre d'un essai comparatif avec placebo. Dans un essai comparatif avec placebo, le rizatriptan (à 10 mg) a amélioré la qualité de vie telle que mesurée par le questionnaire validé sur la qualité de vie sur 24 heures en présence de migraine. Un ECR avec placebo, mené en double insu et portant sur quatre crises a démontré des réductions des pertes de travail et de productivité auto-signalées au sein des patients ayant reçu le rizatriptan par voie orale²⁸.

Tableau 1 : Comparaison par le PEEM de l'efficacité des triptans

Médicament et dose	Nombre d'études : soulagement de la douleur après 2 heures	% global de patients bénéficiant d'un soulagement de la douleur après 2 heures (IC à 95 %)	Nombre d'études : absence de douleur après 2 heures	% global de patients avec absence de douleur après 2 heures (IC à 95 %)
sumatriptan à 50 mg	7	60,1 (54,7, 65,3)	6	27,5 (22,4, 33,4)
sumatriptan à 100 mg	17	58,9 (56,5, 61,2)	9	28,7 (24,4, 33,3)
almotriptan à 12,5 mg	4	60,4 (55,4, 65,3)	4	29,7 (19,5, 42,3)
rizatriptan à 10 mg	8	66,2 (60,0, 71,8)	8	39,8 (36,2, 43,4)
naratriptan à 2,5 mg	4	47,6 (43,4, 51,8)	2	19,3 (15,8, 23,4)
zolmitriptan à 2,5 mg	5	63,5 (60,7, 66,3)	4	29,2 (24,2, 34,9)
élétriptan à 40 mg	8	62,1 (60,0, 65,2)	8	31,8 (29,4, 34,3)
élétriptan à 80 mg	6	68,0 (62,8, 72,8)	6	40,6 (31,4, 50,7)

Tableau 2 : Résultats du PEEM

Médicament, dose et mode d'administration	Qualité des données probantes selon le rapport du PEEM*	Conclusion du PEEM
Question 1 : Comment se comparent l'efficacité et la durée de la réponse des triptans administrés par voie orale dans la réduction de l'intensité et de la durée des symptômes, l'amélioration des résultats fonctionnels et l'amélioration de la qualité de vie chez les patients adultes qui souffrent de migraine?		
RIZ à 10 mg versus SUM à 100 mg par voie orale	passable (1 essai)	RIZ à 10 mg supérieur à SUM à 100 mg dans les cas suivants : soulagement de la douleur après 1 h (NPT = 12); fonctionnement normal après 1 h (NPT = 21); AD après 2 h (NPT = 15); fonctionnement normal après 2 h (NPT = 12); absence de nausées après 2 h (NPT = 13); retour à un fonctionnement normal : 42 % avec le RIZ versus 33 % avec le SUM, $p = 0,015$; données probantes insuffisantes pour juger de l'équilibre global entre les avantages et les inconvénients du RIZ versus le SUM
RIZ à 10 mg versus NAR à 2,5 mg par voie orale	passable (1 essai)	RIZ à 10 mg supérieur au NAR à 2,5 mg dans les cas suivants : soulagement de la douleur après 1 h (NPT = 10); AD après 1 h (NPT = 17); soulagement de la douleur après 2 h (NPT = 6); AD après 2 h (NPT = 5); absence de photophobie après 2 h (NPT = 9); absence de phonophobie après 2 h (NPT = 9); soulagement continu après 24 h (NPT = 9); score moyen de satisfaction de 3,55 avec le RIZ versus 4,2 avec le NAR, $p < 0,001$ (utilisation d'une échelle de 7 points, où 1 = satisfaction complète et 7 = insatisfaction totale); retour à un fonctionnement normal : 39,3 % avec le RIZ versus 22,6 % avec le NAR, $p < 0,001$
ZOL à 5 mg versus SUM à 100 mg par voie orale	passable (3 essais)	données probantes de qualité passable quant à l'absence de différences en termes d'efficacité
NAR à 2,5 mg versus SUM à 100 mg par voie orale	passable (1 essai)	Le NAR à 2,5 mg et le SUM à 100 mg offrent un soulagement continu similaire de la douleur après 1 h, 2 h et 24 h; le SUM à 100 mg est supérieur au NAR à 2,5 mg (NPT = 7) quant au soulagement de la douleur après 4 h; aucune différence quant à la satisfaction des patients
ÉLÉ versus d'autres triptans par voie orale	passable (5 essais)	Les données probantes provenant de cinq comparaisons directes sont insuffisantes pour tirer des conclusions au sujet de l'efficacité comparative de l'ÉLÉ et du SUM, du NAR et du ZOL encapsulés en raison des effets associés à l'encapsulation unilatérale.
SUM à libération rapide par voie orale	faible (2 essais)	Des comparaisons indirectes entre des essais comparatifs avec placebo laissent à penser que la préparation reformulée de SUM possède une efficacité équivalente à celle de la préparation traditionnelle de SUM à 100 mg et d'autres triptans.
ALM par voie orale	passable (2 essais)	Deux comparaisons directes présentant une faible validité interne et n'ayant pas été analysées dans le cadre de l'examen du PEEM

Tableau 2 : Résultats du PEEM

Médicament, dose et mode d'administration	Qualité des données probantes selon le rapport du PEEM*	Conclusion du PEEM
Question 2 : Comment se comparent l'incidence et la nature des complications (graves ou menaçant le pronostic vital, ou celles qui peuvent nuire à l'observance du traitement) des triptans chez les patients adultes traités contre la migraine?		
ÉLÉ, NAR, RIZ, SUM et ZOL par voie orale	bonne (13 essais)	De bonnes données probantes provenant de 13 comparaisons directes laissent à penser qu'il n'y a pas de différences en ce qui a trait aux douleurs thoraciques ou aux sentiments d'oppression et aux effets ressentis sur le système nerveux central pour ces triptans
ALM par voie orale	faible (2 essais)	Deux comparaisons directes présentant une faible validité interne et n'ayant pas été analysées dans le cadre de l'examen du PEEM
SUM par voie sous-cutanée et sous forme de comprimés à désintégration	passable, voie sous-cutanée (20 essais); faible, comprimés (2 essais)	L'administration du SUM à 6 mg par voie sous-cutanée est associée à davantage de douleurs thoraciques que l'ÉLÉ à 80 mg administré par voie orale.
Question 3 : Y a-t-il des sous-groupes de patients qui partagent des caractéristiques sociodémographiques, d'autres médicaments ou des affections concomitantes pour lesquels un médicament ou une préparation est plus efficace ou associée à un moins grand nombre d'EI?		
tous les triptans	faible	On n'observe aucune donnée probante à l'effet qu'un groupe ethnique ou racial présenterait des risques plus élevés d'EI consécutifs aux triptans ou à l'effet qu'un triptan serait plus avantageux que les autres.

h = heure; NPT = nombre de patients à traiter; RIZ = rizatriptan; NAR = naratriptan; SUM = sumatriptan; ÉLÉ = élétriptan; ZOL = zolmitriptan; ALM = almotriptan; EI = effets indésirables; *Toutes les études ou examens méthodiques retenus dans l'évaluation en vue du rapport du PEEM évaluaient la qualité et attribuaient un score de qualité jugée « bonne », « passable » ou « faible ». Les études qui comportaient des lacunes mortelles quant à au moins 1 critère étaient jugées de faible qualité; les études qui répondaient à tous les critères étaient jugées de bonne qualité; le reste des études étaient jugées de qualité passable d'après les critères indiqués à l'Annexe B du rapport du PEEM²⁸.

4.3 Évaluation de l'examen du PEEM

Après avoir appliqué l'outil d'Oxman-Guyatt, deux examinateurs de l'ACMTS ont accordé un score à l'examen du PEEM, lequel indiquait des lacunes mineures, soit un score égal à cinq (sur une échelle de sept, où un équivaut à d'importantes lacunes et sept équivaut à des lacunes minimales). Les critères d'inclusion ont été bien définis, et les critères d'évaluation de la validité interne ont été appliqués à toutes les études retenues. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats ont été consignées dans un rapport, et les conclusions des examinateurs ont été appuyées par les données. D'autres aspects liés à la qualité ont été partiellement réalisés, et

on a observé que la possibilité d'un biais de sélection était prévalente (Annexe 2).

On ne sait pas si des cliniciens ont participé à la conception de la recherche documentaire afin de s'assurer que tout le matériel pertinent était recensé. La recherche dans les bases de données électroniques semblait toutefois complète. Il n'est pas clair si EMBASE, soit une base de données électronique qui répertorie un vaste éventail de revues internationales, a fait l'objet d'une recherche. La réalisation d'une recherche dans MEDLINE mais pas dans EMBASE pose le risque d'introduction d'un biais en recensant des études qui montrent des estimations plus larges de l'effet²⁹. La recherche documentaire et la sélection des études effectuées dans le cadre

de l'examen méthodique du PEEM n'incluaient pas une recherche complète de la documentation parallèle et se limitaient aux études publiées en anglais, soit deux éléments qui peuvent mener à une surestimation de l'efficacité de l'intervention.

Des tentatives doivent être faites afin de procéder à la recension de toute la documentation parallèle et ayant été publiée. De nombreuses études publiées dans des rapports techniques peuvent être répertoriées dans des bases de données, comme le System for Information on Grey Literature, le National Technical Information Service et la British National Bibliography for Report Literature. On peut trouver des mémoires et des thèses dans les bases de données, comme dans les Dissertation Abstracts et le CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature). Des travaux de congrès sont disponibles dans l'Index of Scientific and Technical Proceedings et le Conference Papers Index.

Il est possible que des biais se soient introduits dans la sélection des études à retenir en vue du rapport. Bien que les critères de sélection et d'exclusion aient été énoncés, on ne sait pas si ces critères avaient été préalablement établis. On ne trouve aucune indication quant au nombre d'examineurs qui ont participé à l'application des critères de sélection ni au degré d'accord entre les examinateurs. On observe des différences quant au nombre et au type de publications retenues dans le texte et ceux qui se trouvent dans le graphique des études retenues dans l'annexe.

Le rapport du PEEM a utilisé des critères d'inclusion stricts pour la migraine établis d'après les critères de l'International Headache Society. Seuls les patients n'ayant jamais reçu de triptans qui ne présentaient pas d'affections concomitantes, qui ne faisaient pas partie des périodes de pré-randomisation, qui n'avaient pas changé de médicament ou chez qui l'on n'avait pas instauré un traitement médicamenteux précoce ont fait l'objet d'une étude. Ces restrictions ne reflètent pas la pratique clinique, dans laquelle il arrive que des patients changent

de médicament et où l'on favorise l'instauration d'un traitement précoce.

Il est possible qu'un biais se soit introduit dans l'élimination des données des études admissibles. Bien qu'un examinateur ait éliminé des données provenant des comparaisons directes retenues et qu'un deuxième examinateur ait vérifié les données portées dans les tableaux, des données tirées d'essais comparatifs avec traitement de référence ont été éliminées par un seul examinateur. La possibilité d'erreur est théoriquement plus grande lors d'une extraction unique de données que lors d'une extraction double de données. L'absence de formulaires d'extraction de données et la variété de la terminologie utilisée pour décrire les résultats ont fait qu'il a été difficile de reproduire cet examen.

On a observé des différences quant à la consignation en rapport du nombre d'examens méthodiques recensés et du fait qu'ils comprenaient ou non une méta-analyse. Bien que l'évaluation du PEEM rendait compte des limites des deux examens qui regroupaient les résultats des études comparant un triptan à un placebo, plutôt que les études de comparaison directe, l'examen du PEEM n'a pas traité des résultats d'une autre publication qui résumait les taux de réponse sur 24 heures dans le texte.

On a également noté des différences quant à la consignation en rapport du nombre d'études randomisées et observationnelles dans le texte comparativement à celui que l'on trouvait dans le graphique des études. Deux essais comparatifs avec placebo ont laissé entendre que les patients qui recevaient une préparation de sumatriptan à désintégration et à libération rapides présentaient un soulagement plus rapide de la douleur que les patients qui recevaient un placebo. L'examen du PEEM a conclu que la préparation reformulée de sumatriptan était susceptible d'être au moins équivalente à la préparation traditionnelle de sumatriptan et aux autres triptans. Cette hypothèse ne pourrait être vérifiée qu'à l'aide de comparaisons directes.

4.4 Résumé de l'examen du PEEM

L'examen du PEEM, qui comporte des lacunes mineures, laisse à penser que bien que plusieurs comparaisons directes sur les triptans aient été réalisées chez l'adulte, peu d'entre elles ont été publiées dans des revues évaluées par des pairs. En outre, un faible nombre des comparaisons directes sont de qualité passable ou bonne, et peu d'essais ont étudié le soulagement continu sur 24 heures ou l'uniformité de l'effet à long terme.

L'examen du PEEM indique ce qui suit :

- Les données probantes sont insuffisantes pour juger de l'équilibre global entre les avantages et les inconvénients du rizatriptan par rapport au sumatriptan, puisque les comparaisons directes n'ont pas examiné les résultats tels que le soulagement continu sur 24 heures et l'uniformité de l'effet à long terme. Il y a lieu de croire, à partir d'un essai, que le rizatriptan à 10 mg est supérieur au sumatriptan à 100 mg en ce qui a trait au soulagement de la céphalée et des nausées et au retour à un fonctionnement normal après deux heures.
- Le rizatriptan à 10 mg est supérieur au naratriptan à 2,5 mg en ce qui a trait au soulagement de la céphalée, de la photophobie et de la phonophobie après deux heures et au soulagement continu sur 24 heures.
- Le sumatriptan à 100 mg est supérieur au naratriptan à 2,5 mg pour ce qui est du soulagement de la céphalée après quatre heures.
- Le sumatriptan à 6 mg administré par voie sous-cutanée réduit la durée des céphalées vasculaires de Horton et procure encore un soulagement après une utilisation pendant deux ans.

On n'a observé aucune différence en ce qui a trait aux douleurs thoraciques, aux sensations d'oppression ou aux effets ressentis sur le système nerveux central après l'administration d'élétriptan, de naratriptan, de rizatriptan, de sumatriptan ou de zolmitriptan.

5 EXAMEN CLINIQUE DES TRIPTANS CHEZ L'ADOLESCENT

5.1 Question de recherche

Quelles sont les données probantes quant à l'efficacité clinique des agonistes des récepteurs sérotoninergiques (5-HT₁) (triptans) offerts chez les patients adolescents souffrant de crise aiguë de migraine?

5.2 Résultats

Afin de répondre à la question de recherche 1b, l'ACMTS a réalisé une étude méthodique et une méta-analyse.

Aucune comparaison directe n'a été recensée. Par contre, huit ECR ont été répertoriés, et ils comparaient tous un triptan à un placebo identique^{9,16,30-35}.

5.2.1 Quantité de données probantes

La recherche documentaire électronique a permis de répertorier 430 citations; 422 d'entre elles ont été exclues en raison de leur méthodologie, de leur population, de leur intervention ou de leur critère d'évaluation inappropriés. Huit essais cliniques ont été choisis pour l'étude (Figure 1).

5.2.2 Caractéristiques de l'essai

Huit ECR commandités par l'industrie ont fait l'objet de cinq publications évaluées par des pairs^{9,16,30-32}, deux résumés^{33,34} et une affiche³⁵, tous comparant un triptan à un placebo identique. Aucune comparaison directe n'a été recensée. Parmi les huit essais, on a comparé un placebo au naratriptan administré par voie orale (un essai)³³, au zolmitriptan administré par voie orale (un essai)³⁰, au rizatriptan administré par voie orale (deux essais)^{9,31}, au sumatriptan en vaporisation nasale (deux essais)^{16,32}, au sumatriptan administré par voie orale (un

essai)³⁴ et à l'élétriptan administré par voie orale (un essai)³⁵. Tous les ECR étaient des études multicentriques (le nombre de centres allant de 20 à 65) menées aux États-Unis en milieu ambulatoire dans le but de traiter une crise de migraine. À l'exception d'une étude pour laquelle on ne faisait pas état des conflits d'intérêts³⁰, les chercheurs de l'étude étaient commandités par le fabricant.

Une description des essais apparaît au Tableau 3. Les scores décrivant la qualité des ECR à l'aide de l'échelle de qualité de Jadad variaient de un à cinq (moyenne = 2,4). Les retraits et les abandons ont été décrits dans un essai¹⁶, partiellement décrits dans un autre³², mais n'ont pas été signalés ni décrits dans les six autres études^{9,30,31,33-35}. Aucun essai n'a fait état du nombre de patients admissibles à l'étude. Bien que tous les essais faisaient état des critères d'admissibilité à l'étude, aucun des essais n'indiquait la manière dont les patients étaient choisis. La randomisation était répartie selon l'âge dans deux études^{9,31}, produite par ordinateur par l'entreprise commanditaire dans deux études^{30,32}, produite en groupes randomisés par ordinateur dans une autre étude¹⁶ et non indiquée dans les trois autres essais. Les essais n'indiquaient pas de quelle manière on avait procédé à l'échantillonnage des patients ou la méthode d'échantillonnage n'était pas claire. Bien qu'on indiquait que tous les essais avaient été menés en double insu, deux essais avaient eu recours à des modes d'insu appropriés et aucun ne faisait état d'une encapsulation^{16,32}.

5.2.3 Analyse et synthèse des données

Une description des caractéristiques des patients est présentée à l'Annexe 8. Entre 350 et 850 adolescents migraineux ont été randomisés afin de recevoir un triptan ou un placebo dans le traitement d'une crise de migraine modérée ou grave se répétant à raison de deux à quatre reprises. Le diagnostic de migraine attribué aux participants se fondait sur les critères d'établissement de la migraine (avec ou sans aura) de l'International Headache Society. On demandait aux patients de traiter leur crise à la maison et de noter les réponses en ce qui a trait

au soulagement de la céphalée, à l'absence de douleur, à la nécessité de recourir à des médicaments de rattrapage et aux capacités fonctionnelles. Les patients étaient majoritairement des femmes de race blanche (entre 50 et 60 %) et leur âge moyen était de 14 ans. On a fait état de l'utilisation préalable d'un triptan dans trois des huit essais^{16,32,35}.

a) Résultats cliniques

Les mesures d'efficacité clinique et les EI pour chaque étude apparaissent à l'Annexe 9. Il n'a été possible d'effectuer un méta-analyse que dans le cas du rizatriptan comparé à un placebo et du sumatriptan comparé à un placebo.

Les critères d'efficacité de deux essais portant sur le rizatriptan comparativement à un placebo, lesquels faisaient état d'un soulagement de la douleur pendant deux heures et de l'absence de douleur après deux heures, ont été regroupés puis on en a fait état sous forme de risque relatif de la réponse avec un IC à 95 % (Figures 2 et 3). Bien qu'il existe des limites quant au regroupement de ces deux études de faible qualité, aucune différence statistiquement significative en ce qui a trait à l'un ou l'autre des critères n'a été observée entre les groupes.

Les critères d'efficacité de deux essais comparant le sumatriptan en vaporisation nasale à un placebo, lesquels avaient fait état d'un soulagement de la douleur pendant deux heures et de l'absence de douleur après deux heures, ont été regroupés puis ont été consignés dans un rapport sous forme de risque relatif de la réponse avec un IC à 95 % (Figures 4 et 5). On a observé une différence significative, en faveur du sumatriptan, pour tous les critères. Le risque relatif et le risque absolu d'obtention d'un soulagement de la céphalée à deux heures étaient de 1,18 (IC à 95 % : 1,05, 1,33) et de 0,10 (IC à 95 % : 0,03, 0,17), respectivement (Tableau 4). Le risque relatif et le risque absolu d'atteinte de l'absence de douleur à deux heures étaient de 1,38 (IC à 95 % : 1,12, 1,70) et de 0,11 (IC à 95 % : 0,04, 0,18), respectivement. Pour ce qui est du soulagement pendant deux heures, les patients ayant reçu le sumatriptan étaient 18 % plus susceptibles d'obtenir un soulagement de la

céphalée, avec un NPT de 10 (IC à 95 % : 6, 36). Les patients ayant reçu le sumatriptan étaient 38 % plus susceptibles d'atteindre une absence de douleur à deux heures, avec un NPT de 10 (IC à 95 % : 6, 30). Il a été impossible de calculer le NPT dans les études pour lesquelles on disposait de données insuffisantes ou bien qui ne présentaient pas de différence significative entre les groupes. Bien que les études regroupées étaient d'une qualité moyenne, il existe des limites quant au regroupement d'un si petit nombre d'études.

b) EI

Les EI sont énumérés à l'Annexe 11. Les EI les plus fréquents dans tous les groupes étaient les nausées et les vomissements. Parmi les autres effets fréquemment signalés, on comptait les étourdissements, la somnolence et l'asthénie. On a également signalé des cas de sensations d'oppression chez 6,7 % des patients ayant reçu le zolmitriptan. Quant à elle, l'administration de sumatriptan en vaporisation nasale a entraîné une altération du goût.

Le regroupement des données relatives aux EI a montré que bien que les patients ayant reçu du sumatriptan affichaient une amélioration significative de la céphalée, ces derniers étaient trois fois plus susceptibles que les patients ayant reçu un placebo de présenter des nausées, des vomissements et une altération du goût. Le risque relatif et le risque absolu de présenter un effet indésirable étaient de 3,02 (IC à 95 % : 1,70, 5,39) et de 0,24 (0,19, 0,30), respectivement (Figure 6, Tableau 4).

La valeur de I^2 égale à 70,5 % indique une hétérogénéité considérable qui pourrait être attribuable à la combinaison de trois événements différents, puisque les valeurs de I^2 en ce qui a trait aux mesures d'efficacité étaient toutes égales à 0 %. Les résultats étaient

significativement en faveur du placebo. Dans l'ensemble, 36 % des patients ayant reçu le sumatriptan et 11 % des patients ayant reçu un placebo ont ressenti un léger EI. Les résultats laissent à penser que, dans des conditions similaires, pour chaque groupe de cinq patients traités, un patient supplémentaire présentera des nausées, des vomissements ou une altération du goût (NPN = 5, [IC à 95 % : 3, 13]).

5.3 Résumé

- Aucune comparaison directe évaluant l'utilisation des triptans chez les adolescents migraineux ou les personnes souffrant d'une céphalée vasculaire de Horton n'a été recensée. Huit ECR ont été recensés, et chacun d'eux comparait un triptan à un placebo identique chez les adolescents migraineux. Il n'a pas été possible de comparer l'efficacité des triptans chez les adolescents, puisqu'aucune comparaison directe n'a été répertoriée.
- Bien qu'il y ait des limites à regrouper deux études de qualité moyenne, les patients adolescents ayant reçu du sumatriptan à 20 mg en vaporisation nasale étaient 18 % plus susceptibles d'obtenir un soulagement de la céphalée et 38 % plus susceptibles d'atteindre une absence de douleur deux heures après l'administration de la dose que les patients ayant reçu un placebo identique. Les migraineux ayant reçu du sumatriptan en vaporisation nasale étaient trois fois plus susceptibles de présenter des nausées, des vomissements ou une altération du goût que les patients ayant reçu un placebo.

Les résultats des essais cliniques comparant les triptans à un placebo chez les adolescents sont indiqués au Tableau 5.

Figure 1 : Études choisies pour l'examen clinique

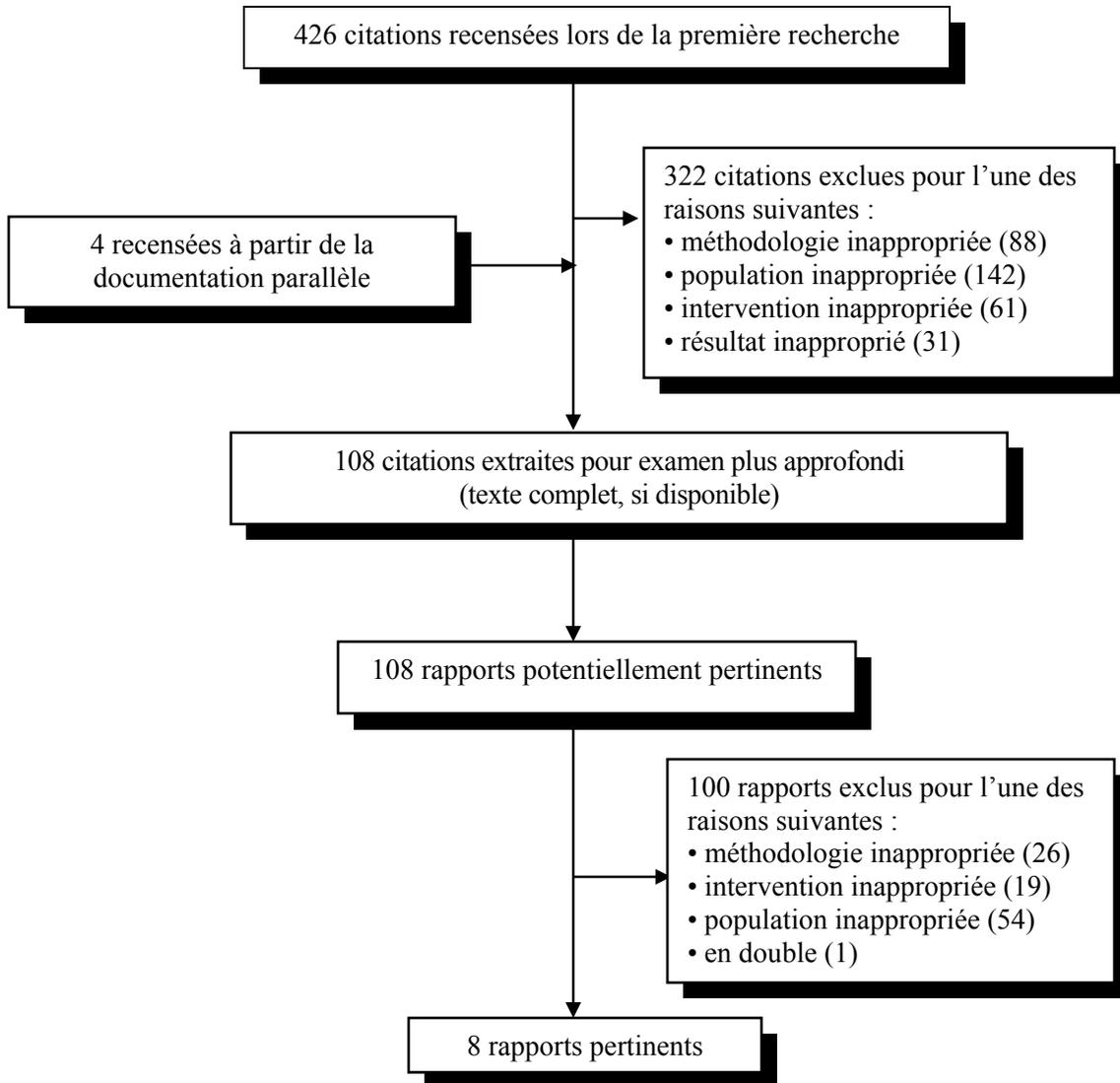


Tableau 3 : Description des essais cliniques

Auteur	Description	Triptan	Dose	Mode d'administration	Comparateur	Score de Jadad
Rothner ³³	R	naratriptan	0,25 mg, 1,0 mg, 2,5 mg	voie orale	placebo	2
Rothner ³⁰	C	zolmitriptan	2,5 mg, 5 mg, 10 mg	voie orale	placebo	2
Visser ³¹	C	rizatriptan	5 mg	voie orale	placebo	2
Winner ⁹	C	rizatriptan	5 mg	voie orale	placebo	2
Winner ¹⁶	C	sumatriptan	5 mg, 10 mg, 20 mg	vaporisation nasale	placebo identique	5
Winner ³²	C	sumatriptan	5 mg, 20 mg	vaporisation nasale	placebo identique	3
Winner ³⁴	R	sumatriptan	25 mg, 50 mg, 100 mg	voie orale	placebo	2
Winner ³⁵	P	élétriptan	40 mg	voie orale	placebo	1

R = résumé de congrès; C = publication complète; P = présentation par affiche.

Tableau 4 : Pertinence clinique du sumatriptan à 20 mg en vaporisation nasale comparativement à un placebo chez l'adolescent

Résultat	Taux dans le groupe placebo	Taux dans le groupe sumatriptan	Risque relatif (IC à 95 %)	Risque excédentaire (IC à 95 %)
Soulagement pendant 2 heures	209 de 374 (56 %)	234 de 354 (66 %)	1,18 (1,05, 1,33)	0,10 (0,03, 0,17)
AD après 2 heures	106 de 374 (28 %)	139 de 354 (39 %)	1,38 (1,12, 1,70)	0,11 (0,04, 0,18)
Effets indésirables	126/354 (36 %)	43/374 (11 %)	3,02 (1,70, 5,39)	0,24 (0,19, 0,30)

Tableau 5 : Évaluation de la qualité et résultats des essais cliniques

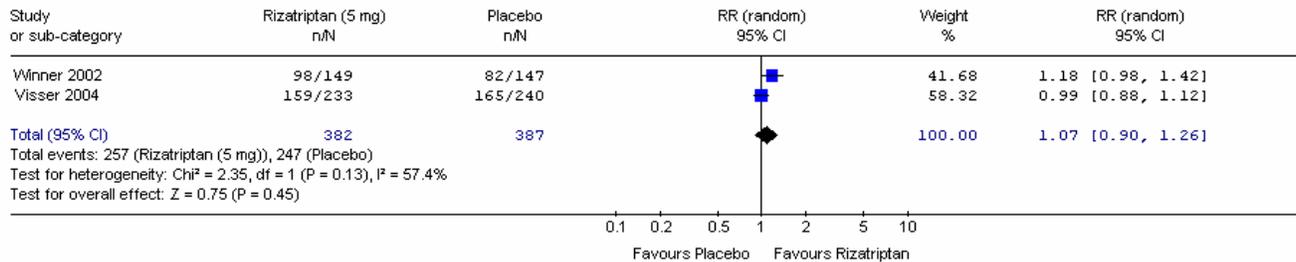
Dose de triptan et mode d'administration versus un placebo	Score de Jadad (nombre d'essais, type de publication)	Conclusion
naratriptan à 0,25 mg, à 1,0 mg et à 2,5 mg, voie orale	score = 2 (1 essai, résumé)	Aucune différence statistiquement significative quant aux critères d'efficacité entre les patients ayant reçu le naratriptan et ceux ayant reçu le placebo; le pourcentage de patients ayant signalé au moins 1 EI chez les patients ayant reçu le naratriptan était plus élevé que chez les patients ayant reçu un placebo ³³
zolmitriptan à 2,5 mg, à 5 mg et à 10 mg, voie orale	score = 2 (1 essai, publication complète)	Aucune différence statistiquement significative quant aux critères d'efficacité entre le zolmitriptan et le placebo ³⁰
rizatriptan à 5 mg, voie orale	score moyen = 2 (2 essais, 2 publications complètes)	Aucune différence statistiquement significative observée entre les groupes lorsque les mesures d'efficacité étaient regroupées ^{9,31}
sumatriptan à 5 mg, à 10 mg et à 20 mg, vaporisation nasale	score moyen = 4 (2 essais, 2 publications complètes)	Différences statistiquement significatives observées en faveur du sumatriptan; pour ce qui du soulagement pendant 2 heures, les patients ayant reçu le sumatriptan étaient 18 % plus susceptibles d'obtenir un soulagement des céphalées; les patients ayant reçu le sumatriptan étaient 38 % plus

Tableau 5 : Évaluation de la qualité et résultats des essais cliniques

Dose de triptan et mode d'administration versus un placebo	Score de Jadad (nombre d'essais, type de publication)	Conclusion
		susceptibles d'obtenir une absence de douleur après 2 heures ^{16,32} ; les patients ayant reçu le sumatriptan étaient trois fois plus susceptibles de présenter des nausées, des vomissements et une altération du goût que les patients ayant reçu un placebo.
sumatriptan à 25 mg, à 50 mg et à 100 mg, voie orale	score = 2 (1 essai, résumé)	Les comprimés de sumatriptan à 25, à 50 et à 100 mg présentaient une efficacité similaire dans le traitement des crises aiguës de migraine chez les patients adolescents; on n'a observé aucun avantage cliniquement valable à accroître la dose chez cette population ³⁴ .
élétriptan à 40 mg, voie orale	score = 1 (1 essai, affiche)	Forte réponse observée avec le placebo; forte réponse observée avec l'élétriptan; l'élétriptan à 40 mg a montré un avantage significatif, comparativement au placebo, dans la réduction de la récurrence des céphalées et l'utilisation de médicaments de rattrapage; lors d'une analyse ultérieure, l'élétriptan à 40 mg a amélioré de façon significative les taux de réponse continue aux céphalées et d'absence continue de douleur (ACD) ³⁵ .

Figure 2 : Rizatriptan versus un placebo – soulagement des céphalées pendant deux heures

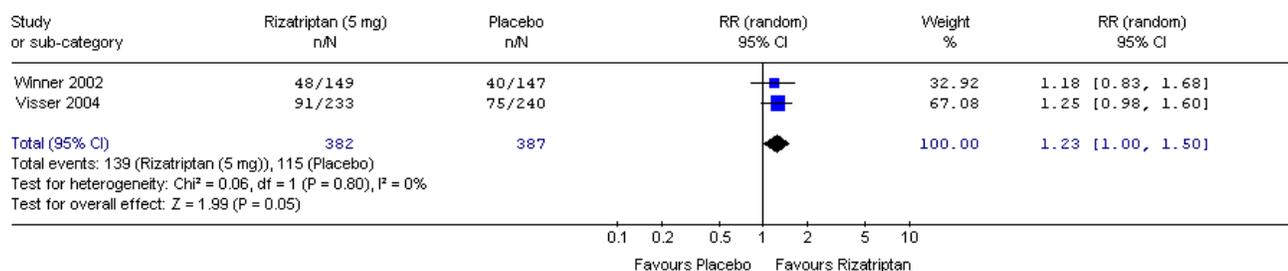
Review: Triptans for Acute Migraine in Adolescents
 Comparison: 01 Rizatriptan versus Placebo
 Outcome: 01 Rizatriptan (5 mg) versus Placebo-2 hour relief



Review: Triptans for Acute Migraine in Adolescents = Examen : Les triptans dans le traitement de la migraine aiguë chez l'adolescent
 Comparison: 01 Rizatriptan versus Placebo = Comparaison : 01 rizatriptan versus un placebo
 Outcome: 01 Rizatriptan (5mg) versus Placebo-2 hour relief = Résultat : 01 rizatriptan (à 5 mg) versus un placebo – soulagement pendant deux heures
 Study or sub-category = Étude ou sous-catégorie
 Rizatriptan (5mg) = Rizatriptan (à 5 mg)
 RR (random) = RR (randomisé)
 95% CI = IC à 95%
 Weight = Poids
 Total events = Total des incidents
 Test of heterogeneity = Test pour l'hétérogénéité
 Test for overall effect = Test pour l'effet global
 Favours Placebo = En faveur du placebo
 Favours Rizatriptan = En faveur du rizatriptan

Figure 3 : Rizatriptan versus un placebo – absence de douleurs après deux heures

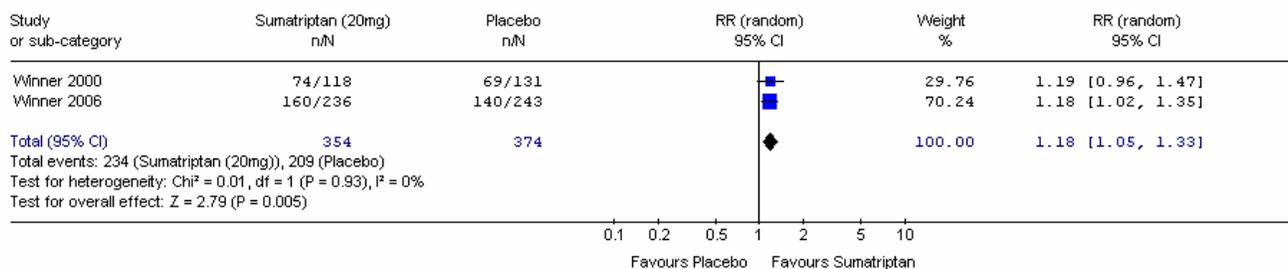
Review: Triptans for Acute Migraine in Adolescents
 Comparison: 01 Rizatriptan versus Placebo
 Outcome: 02 Rizatriptan (5 mg) versus Placebo-2 hour pain-free



Review: Triptans for Acute Migraine in Adolescents = Examen : Les triptans dans le traitement de la migraine aiguë chez l'adolescent
 Comparison: 01 Rizatriptan versus Placebo = Comparaison : 01 rizatriptan versus un placebo
 Outcome: 02 Rizatriptan (5mg) versus Placebo-2 hour pain-free = Résultat : 02 rizatriptan (à 5 mg) versus un placebo – absence de douleur après deux heures
 Study or sub-category = Étude ou sous-catégorie
 Rizatriptan (5mg) = Rizatriptan (à 5 mg)
 RR (random) = RR (randomisé)
 95% CI = IC à 95%
 Weight = Poids
 Total events = Total des incidents
 Test of heterogeneity = Test pour l'hétérogénéité
 Test for overall effect = Test pour l'effet global
 Favours Placebo = En faveur du placebo
 Favours Rizatriptan = En faveur du rizatriptan

Figure 4 : Sumatriptan (vaporisation nasale) versus un placebo – soulagement de la douleur pendant deux heures

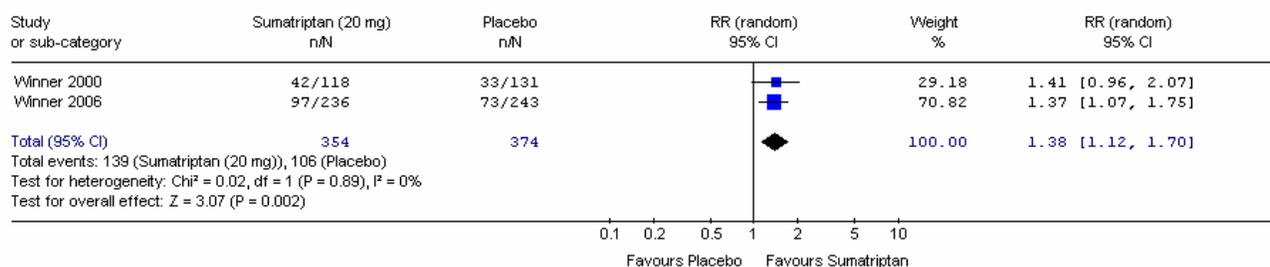
Review: Triptans for Acute Migraine in Adolescents
 Comparison: 03 Sumatriptan (20mg nasal) versus Placebo
 Outcome: 01 Sumatriptan (20 mg nasal) versus Placebo-2 hour Relief



Review: Triptans for Acute Migraine in Adolescents = Examen : Les triptans dans le traitement de la migraine aiguë chez l'adolescent
 Comparison: 03 Sumatriptan (20mg nasal) versus Placebo = Comparaison : 03 sumatriptan (à 20 mg, en vaporisation nasale) versus un placebo
 Outcome: 01 Sumatriptan (20mg nasal) versus Placebo-2 hour Relief = Résultat : 01 sumatriptan (à 20 mg, en vaporisation nasale) versus un placebo – soulagement pendant deux heures
 Study or sub-category = Étude ou sous-catégorie
 Sumatriptan (20mg) = Sumatriptan (à 20 mg)
 RR (random) = RR (randomisé)
 95% CI = IC à 95%
 Weight = Poids
 Total events = Total des incidents
 Test of heterogeneity = Test pour l'hétérogénéité
 Test for overall effect = Test pour l'effet global
 Favours Placebo = En faveur du placebo
 Favours Sumatriptan = En faveur du sumatriptan

Figure 5 : Sumatriptan (vaporisation nasale) versus un placebo – absence de douleur après deux heures

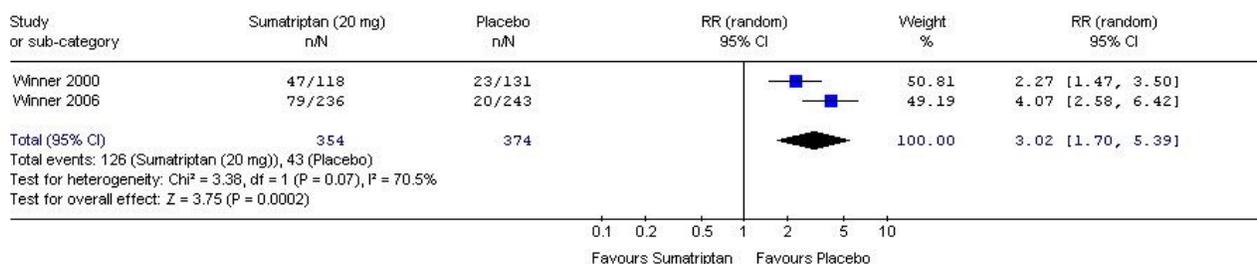
Review: Triptans for Acute Migraine in Adolescents
 Comparison: 03 Sumatriptan (20mg nasal) versus Placebo
 Outcome: 02 Sumatriptan (20 mg nasal) versus Placebo- 2 hour Pain Free



Review: Triptans for Acute Migraine in Adolescents = Examen : Les triptans dans le traitement de la migraine aiguë chez l'adolescent
 Comparison: 03 Sumatriptan (20mg nasal) versus Placebo = Comparaison : 03 sumatriptan (à 20 mg, en vaporisation nasale) versus un placebo
 Outcome: 02 Sumatriptan (20mg nasal) versus Placebo-2 hour Pain Free = Résultat : 02 sumatriptan (à 20 mg, en vaporisation nasale) versus un placebo – absence de douleur après deux heures
 Study or sub-category = Étude ou sous-catégorie
 Sumatriptan (20mg) = Sumatriptan (à 20 mg)
 RR (random) = RR (randomisé)
 95% CI = IC à 95%
 Weight = Poids
 Total events = Total des incidents
 Test of heterogeneity = Test pour l'hétérogénéité
 Test for overall effect = Test pour l'effet global
 Favours Placebo = En faveur du placebo
 Favours Sumatriptan = En faveur du sumatriptan

Figure 6 : Sumatriptan (vaporisation nasale) versus un placebo – effets indésirables

Review: Triptans for Acute Migraine in Adolescents
 Comparison: 03 Sumatriptan (20mg nasal) versus Placebo
 Outcome: 03 Sumatriptan (20 mg nasal) versus Placebo- Adverse Events



Review: Triptans for Acute Migraine in Adolescents = Examen : Les triptans dans le traitement de la migraine aiguë chez l'adolescent
 Comparison: 03 Sumatriptan (20mg nasal) versus Placebo = Comparaison : 03 sumatriptan (à 20 mg, en vaporisation nasale) versus un placebo
 Outcome: 03 Sumatriptan (20mg nasal) versus Placebo-Adverse Events = Résultat : 03 sumatriptan (à 20 mg, en vaporisation nasale) versus un placebo – effets indésirables
 Study or sub-category = Étude ou sous-catégorie
 Sumatriptan (20mg) = Sumatriptan (à 20 mg)
 RR (random) = RR (randomisé)
 95% CI = IC à 95%
 Weight = Poids
 Total events = Total des incidents
 Test of heterogeneity = Test pour l'hétérogénéité
 Test for overall effect = Test pour l'effet global
 Favours Placebo = En faveur du placebo
 Favours Sumatriptan = En faveur du sumatriptan

6 EXAMEN CLINIQUE DU SUMATRIPTAN CONTRE UN PLACEBO CHEZ LES ADULTES ET LES ADOLESCENTS

6.1 Question de recherche

Quel est l'avantage clinique du sumatriptan par rapport au placebo chez les patients adultes et adolescents?

6.2 Résultats

Aucune comparaison directe entre le sumatriptan et sa forme générique n'a été recensée chez les migraineux adultes ou adolescents.

Dans le rapport du PEEM qui portait sur une population adulte, le soulagement pendant deux heures constituait une mesure efficace d'uniformité au cours de six crises dans l'une des deux comparaisons directes avec le zolmitriptan et le sumatriptan. Les taux de soulagement de la douleur pendant deux heures (de 49 à 67 %) étaient uniformes dans les neuf crises présentées dans les essais comparatifs avec placebo portant sur le sumatriptan à 50 et à 100 mg²⁸.

Nous avons effectué une méta-analyse portant sur deux essais qui évaluaient l'efficacité du sumatriptan à 5, à 10 et à 20 mg en vaporisation nasale, comparativement à un placebo identique dans le traitement de la crise aiguë de migraine chez les adolescents^{16,32}. Les critères d'efficacité à deux heures ont été regroupés en ce qui a trait au soulagement de la céphalée et à l'absence de douleur, puis ont été consignés en rapport sous forme de risque relatif et de risque absolu de la réponse avec des IC à 95 %. Bien qu'il existe des limites au regroupement de deux études de qualité modérée et élevée, on a observé une différence significative en faveur du sumatriptan pour toutes les mesures de l'efficacité. Le risque relatif et le risque absolu d'obtention d'un

soulagement de la céphalée à deux heures étaient de 1,18 (IC à 95 % : 1,05, 1,33) et de 0,10 (IC à 95 % : 0,03, 0,17), respectivement. Le risque relatif et le risque absolu d'atteindre une absence de douleur à deux heures étaient de 1,38 (IC à 95 % : 1,12, 1,70) et de 0,11 (IC à 95 % : 0,04, 0,18), respectivement. Pour ce qui est du soulagement pendant deux heures, les patients ayant reçu le sumatriptan étaient 18 % plus susceptibles d'obtenir un soulagement de la céphalée, avec un NPT de 10 (IC à 95 % : 6, 36). Les patients ayant reçu le sumatriptan étaient 38 % plus susceptibles d'atteindre une absence de douleur à deux heures, avec un NPT de 10 (IC à 95 % : 6, 30). Bien que les patients ayant reçu le sumatriptan aient montré une amélioration significative de la céphalée, ils étaient trois fois plus susceptibles de présenter des nausées, des vomissements et une altération du goût que les patients ayant reçu un placebo. Le risque relatif et le risque absolu de présenter un effet indésirable étaient de 3,02 (IC à 95 % : 1,70, 5,39) et de 0,24 (0,19, 0,30), respectivement. Un patients sur cinq ayant reçu le sumatriptan pouvait donc présenter des nausées, des vomissements ou une altération du goût (NPN = 5, [IC à 95 % : 3, 13]).

On a comparé l'efficacité du sumatriptan à 25, à 50 et à 100 mg administré par voie orale à celle d'un placebo dans le cadre d'un essai mené chez des migraineux adolescents³⁴. On n'a observé aucune différence statistiquement significative entre les groupes à deux heures. Un nombre significativement plus élevé de patients ayant reçu du sumatriptan à 25, à 50 et à 100 mg ont présenté un soulagement de la céphalée à trois heures et à quatre heures ($p < 0,05$)³⁴. Au fil des crises, le sumatriptan à 25, à 50 et à 100 mg a montré des différences significatives similaires par rapport au placebo quant aux taux d'absence de douleur (AD), d'invalidité clinique, de phonophobie, de photophobie et d'utilisation de médicaments de rattrapage.

6.3 Résumé

- Aucune comparaison directe entre le sumatriptan et sa forme générique n'a été recensée chez les migraineux adultes ou

adolescents ni chez les personnes souffrant de céphalée vasculaire de Horton.

- Les patients ayant reçu le sumatriptan à 50 et à 100 mg ont uniformément obtenu des taux de soulagement de la céphalée de 49 à 67 % à deux heures au fil des neuf crises survenues lors des essais comparatifs avec placebo.
- Les patients adolescents ayant reçu le sumatriptan à 20 mg en vaporisation nasale étaient 18 % plus susceptibles d'obtenir un soulagement de la céphalée et 38 % plus susceptibles d'atteindre une absence de douleur à deux heures que les patients ayant reçu des placebos identiques. Les patients adolescents ayant reçu le sumatriptan en vaporisation nasale étaient trois fois plus susceptibles de présenter des nausées, des vomissements et une altération du goût que les patients ayant reçu un placebo.
- Un nombre significativement plus élevé d'adolescents ayant reçu du sumatriptan à 25, à 50 et à 100 mg par voie orale ont présenté un soulagement de la céphalée trois heures et quatre heures après l'administration de la dose. On a observé des différences similaires en ce qui a trait à l'invalidité clinique, à la photophobie, à la phonophobie et à l'utilisation de médicaments de rattrapage.

7 EXAMEN ÉCONOMIQUE

7.1 Question de recherche

Quelles sont les données probantes des comparaisons entre le rapport coût-efficacité des triptans offerts (c.-à-d. l'almotriptan, l'élétriptan, le naratriptan, le sumatriptan [sous forme de succinate et d'hémisulfate], le rizatriptan et le zolmitriptan) chez les patients souffrant de crise aiguë de migraine?

7.2 Résultats

7.2.1 Quantité de recherches disponibles

La recherche documentaire électronique a permis de répertorier 696 citations; six études supplémentaires ont été recensées dans la documentation parallèle et d'autres sources; 690 ont été exclues en raison de leur méthodologie, de leur population, de leur intervention ou de leur critère d'évaluation inappropriés. Douze études économiques se sont révélées pertinentes à cette analyse. L'une d'entre elles a été réalisée au Canada³⁶, huit aux États-Unis³⁷⁻⁴⁴, une au Royaume-Uni⁴⁵ et deux en Espagne^{46,47}. Nous n'avons pas recensé d'étude économique portant sur le rapport coût-efficacité des triptans chez l'adolescent. Aussi, aucune des 12 évaluations économiques n'incluait la forme générique du sumatriptan dans l'analyse (Figure 6).

7.2.2 Examen des études économiques

Puisque les études retenues varient quant aux mesures d'efficacité, aux méthodes et aux critères d'évaluation du coût, aucun effort n'a été déployé afin de regrouper les résultats sur le plan quantitatif. Les caractéristiques et les résultats de chaque étude apparaissent aux Tableaux 6 et 7. Les paramètres du coût de chaque modèle économique ont été examinés afin de déterminer dans quelle mesure les résultats pouvaient s'appliquer aux milieux canadiens.

Thompson *et al.*³⁶ ont effectué une ARCE sur le rizatriptan à 10 mg, comparativement aux soins habituels ou aux autres triptans (naratriptan, sumatriptan et zolmitriptan) du point de vue d'un régime public (le ministère de la Santé et des Soins de longue durée [MSSLD] de l'Ontario) et d'une perspective sociétale plus large. À l'aide de données cliniques provenant d'une méta-analyse réalisée par Ferrari *et al.*²⁵, les auteurs ont élaboré un modèle d'analyse décisionnelle afin d'évaluer les coûts du traitement de la migraine par des triptans durant une période de 24 heures. Les critères d'évaluation de l'efficacité consistaient en une

AD deux heures après l'instauration du traitement et en une ACD s'étendant entre deux et 24 heures. La perte de productivité pour un travail rémunéré et non rémunéré a été calculée en multipliant l'estimation du nombre d'heures rémunérées perdues en raison de la migraine par le salaire national moyen, tout en effectuant un ajustement pour les taux d'emploi par âge. On a supposé que le temps de travail productif perdu à cause de la migraine était de 38,6 minutes ou de 77,2 minutes lorsque la migraine disparaissait dans les deux à quatre heures, ou de huit heures lorsque la migraine n'avait pas disparu dans les quatre heures.

Dans l'optique du MSSLD de l'Ontario, le rizatriptan à 10 mg a été associé au plus faible coût total par crise de migraine traitée (AD à deux heures) parmi tous les triptans (24,78 \$ en dollars canadiens de 2002). Les coûts totaux pour le naratriptan, le zolmitriptan et le sumatriptan étaient de 25,13 \$, 25,69 \$ et 27,75 \$, respectivement. Lorsqu'on l'a comparé aux soins habituels, le rizatriptan a entraîné un coût par année-personne sans invalidité (APSI) de 31 845 \$. D'un point de vue sociétal, qui incluait le travail rémunéré et non rémunéré, le rizatriptan dominait les autres triptans quant au coût total par crise de migraine traitée de 89,86 \$. Pour leur part, le naratriptan, le zolmitriptan et le sumatriptan avaient des coûts totaux par crise de migraine traitée de 97,04 \$, 100,98 \$ et 106,69 \$, respectivement.

Thompson *et al.* ont supposé que les EI étaient légers et de courte durée et qu'ils n'entraînaient donc pas de coûts. Bien que l'exclusion des EI soit négligeable du point de vue du MSSLD de l'Ontario, elle risque de sous-estimer le coût global du traitement d'une perspective sociétale. En outre, puisque l'élétriptan et l'almotriptan ont été exclus de l'analyse, l'étude ne comporte pas suffisamment de données probantes comparatives entre les triptans.

Une étude menée par Zhang et Hay appuie également le rapport coût-efficacité du rizatriptan. Cette étude comparait le rapport coût-efficacité du rizatriptan à 10 mg et celui du sumatriptan à 50 mg d'un point de vue sociétal chez la cohorte de patients américains souffrant

de migraine⁴⁰. Les auteurs ont utilisé des données cliniques sur l'efficacité (mesurées sous forme d'AD après deux heures qui se prolongeait pendant 24 heures) tirées de la documentation publiée^{25,48} afin d'établir un modèle décisionnel. On a exprimé le rapport coût-efficacité sous forme de coût différentiel par APSI gagnée. On a signalé que le rizatriptan à 10 mg produisait des économies annuelles nettes de 433,45 \$US (valeurs de 2003) par patient, l'APSI différentielle étant de 0,0001. Les résultats des études menées par Thompson *et al.* et Zhang et Hay appuient les résultats obtenus par Adelman et Belsey³⁷, lesquels avaient effectué une méta-analyse et calculé le NPT pour chaque triptan, à l'exception de l'élétriptan, qui n'était pas approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis au moment où l'étude avait été menée. Les résultats ont été présentés sous forme de coûts pour atteindre une AD dans les deux heures suivant l'instauration du traitement, puis calculés en appliquant des coûts par dose pour chaque NPT. Cette analyse a permis d'observer que le rizatriptan à 10 mg et l'almotriptan à 12,5 mg présentaient les plus faibles rapports coût-efficacité, soit 48,34 \$ et 48,57 \$, respectivement.

On a associé le naratriptan à 2,5 mg et le frovatriptan à 2,5 mg aux rapports coût-efficacité les plus élevés (soit 141,43 \$ et 162,49 \$).

Williams et Reeder ont comparé l'efficacité de l'almotriptan à 12,5 mg et celle du sumatriptan à 50 et à 100 mg du point de vue du payeur de soins de santé⁴². À l'aide des données de la méta-analyse de Ferrari *et al.*²⁵ et du coût direct total publié associé au traitement d'une crise de migraine, les auteurs ont calculé les rapports coût-efficacité moyens par patient affichant une ACD et qui ne présentaient aucun effet indésirable (PACDAEI). L'almotriptan à 12,5 mg avait le rapport coût-efficacité moyen le plus faible (82 \$US). Les rapports coût-efficacité moyens pour le sumatriptan à 50 et à 100 mg étaient de 133 et de 138 \$US, respectivement. Lorsqu'on l'a comparé au sumatriptan à 50 mg, l'almotriptan a produit un rapport différentiel coût-efficacité (RDCE) de 12 \$US par

PACDAEI et de 16 \$US par PACDAEI, comparativement au sumatriptan à 100 mg.

Dans une autre étude, Williams et Reeder ont utilisé un critère d'évaluation composé similaire (PACDAEI) afin de comparer l'almotriptan à 12,5 mg et le rizatriptan à 10 mg⁴¹. L'almotriptan a présenté un rapport coût-efficacité moyen plus faible (91,12 \$US) que le rizatriptan (131,26 \$US). Quant à elle, l'analyse différentielle a montré que l'almotriptan avait un coût différentiel de 6,94 \$US par PACDAEI.

Kelman et von Seggern ont démontré l'avantage lié au coût de l'almotriptan du point de vue du payeur de soins de santé⁴⁴. Les auteurs ont utilisé des données provenant de la méta-analyse de Ferrari *et al.*²⁵, de même que les prix de gros moyens des médicaments de 2004 afin de calculer les coûts totaux des médicaments pour finalement atteindre 100 patients affichant une ACD et 100 PACDAEI. On a défini l'ACD comme une AD deux heures après l'administration de la dose sans réapparition de céphalées et sans utilisation d'un médicament de rattrapage pendant deux à 24 heures. On a signalé que l'almotriptan à 12,5 mg et le rizatriptan à 10 mg affichaient le coût total le plus faible pour atteindre 100 patients affichant une ACD, soit 7 120 \$ et 7 427 \$, respectivement. Quant à eux, l'élétriptan à 20 mg et le naratriptan à 2,5 mg ont été associés aux coûts totaux les plus élevés par 100 patients affichant une ACD, soit 16 104 \$ et 13 736 \$, respectivement. Puis, on a indiqué que l'almotriptan à 12,5 mg affichait le plus faible coût total par 100 PACDAEI (8 298 \$), suivi par le rizatriptan à 10 mg (12 545 \$). Enfin, l'élétriptan à 20 et à 80 mg ont été associés aux coûts totaux les plus élevés par 100 PACDAEI, soit 25 521 \$ et 26 614 \$, respectivement.

Reeder *et al.*³⁸ ont comparé le rapport coût-efficacité relatif entre les triptans en intégrant les résultats de la méta-analyse effectuée par Ferrari *et al.*²⁵ au coût normalisé des médicaments. Les critères d'efficience consistaient en le coût nécessaire pour atteindre 100 patients affichant une ACD et le coût nécessaire pour atteindre 100 PACDAEI. On a

signalé que l'almotriptan présentait les rapports coût-efficacité les plus faibles quant aux deux mesures (4 000 \$US pour chaque mesure), suivi du rizatriptan (6 000 \$US pour les patients affichant une ACD et 7 000 \$US pour les PACDAEI). Quant à lui, le naratriptan a été associé aux rapports coût-efficacité les plus élevés (12 000 \$US pour chaque mesure).

Gracia-Naya⁴⁷ a utilisé les données sur l'efficacité obtenues lors de sa méta-analyse ainsi que les prix unitaires des médicaments afin de calculer le coût nécessaire pour atteindre une réponse à la douleur après deux heures, une absence de douleur après deux heures et une absence continue de douleur (ACD) pendant 24 heures. On a associé le zolmitriptan à 2,5 mg et le sumatriptan à 50 mg aux coûts les plus faibles par réponse à la douleur après deux heures, soit 20,16 € et 19,38 €, respectivement. On a signalé que l'almotriptan à 12,5 mg et le naratriptan à 2,5 mg affichaient les coûts les plus élevés par réponse à la douleur pendant deux heures, soit 26,58 € et 27,78 €, respectivement. Quant à lui, le rizatriptan à 10 mg affichait le coût le plus faible par AD pendant deux heures (23,79 €), suivi du sumatriptan à 50 mg (30,24 €). Le zolmitriptan à 2,5 mg et le naratriptan à 2,5 mg ont été associés aux coûts les plus élevés par AD pendant deux heures, soit 34,75 € et 38,20 €, respectivement. On a signalé que le rizatriptan à 10 mg et le sumatriptan à 50 mg présentaient les coûts les plus faibles par ACD pendant 24 heures, soit 33,00 € et 33,60 €, respectivement. Enfin, l'almotriptan à 12,5 mg affichait le coût le plus élevé par ACD pendant 24 heures (54,93 €).

Gracia-Naya *et al.*⁴⁶ ont utilisé les données obtenues lors de leur méta-analyse afin d'effectuer une ARCE qui visait à comparer l'almotriptan à 12,5 mg, le naratriptan à 2,5 mg, le rizatriptan à 10 mg, l'élétriptan à 40 mg, le sumatriptan à 50 mg, le sumatriptan à 100 mg, le zolmitriptan à 5 mg et le zolmitriptan à 2,5 mg. L'étude a été réalisée dans l'optique du système national de soins de santé de l'Espagne.

La réussite du traitement consistait en une réponse anti-migraineuse après deux heures, une AD après deux heures et une ACD pendant

24 heures. On a associé l'élétriptan à 40 mg au plus faible coût par réponse anti-migraineuse pendant deux heures et à la plus faible ACD pendant 24 heures (16,50 € et 31,47 €, respectivement), suivi du sumatriptan à 50 mg avec un coût par réponse anti-migraineuse après deux heures de 17,44 € et un coût par ACD pendant 24 heures de 33,61 € (en valeurs de 2003). On a observé le coût le plus faible par AD pendant deux heures en présence du rizatriptan à 10 mg (21,36 €) et de l'élétriptan à 40 mg (22,99 €). On a signalé que le sumatriptan à 100 mg et le zolmitriptan à 5 mg affichaient les coûts les plus élevés par réponse anti-migraineuse pendant deux heures (37,18 € et 44,40 €, respectivement), par AD pendant deux heures (53,38 € et 56,37 €, respectivement) et par ACD pendant 24 heures (80,14 € et 81,83 €, respectivement).

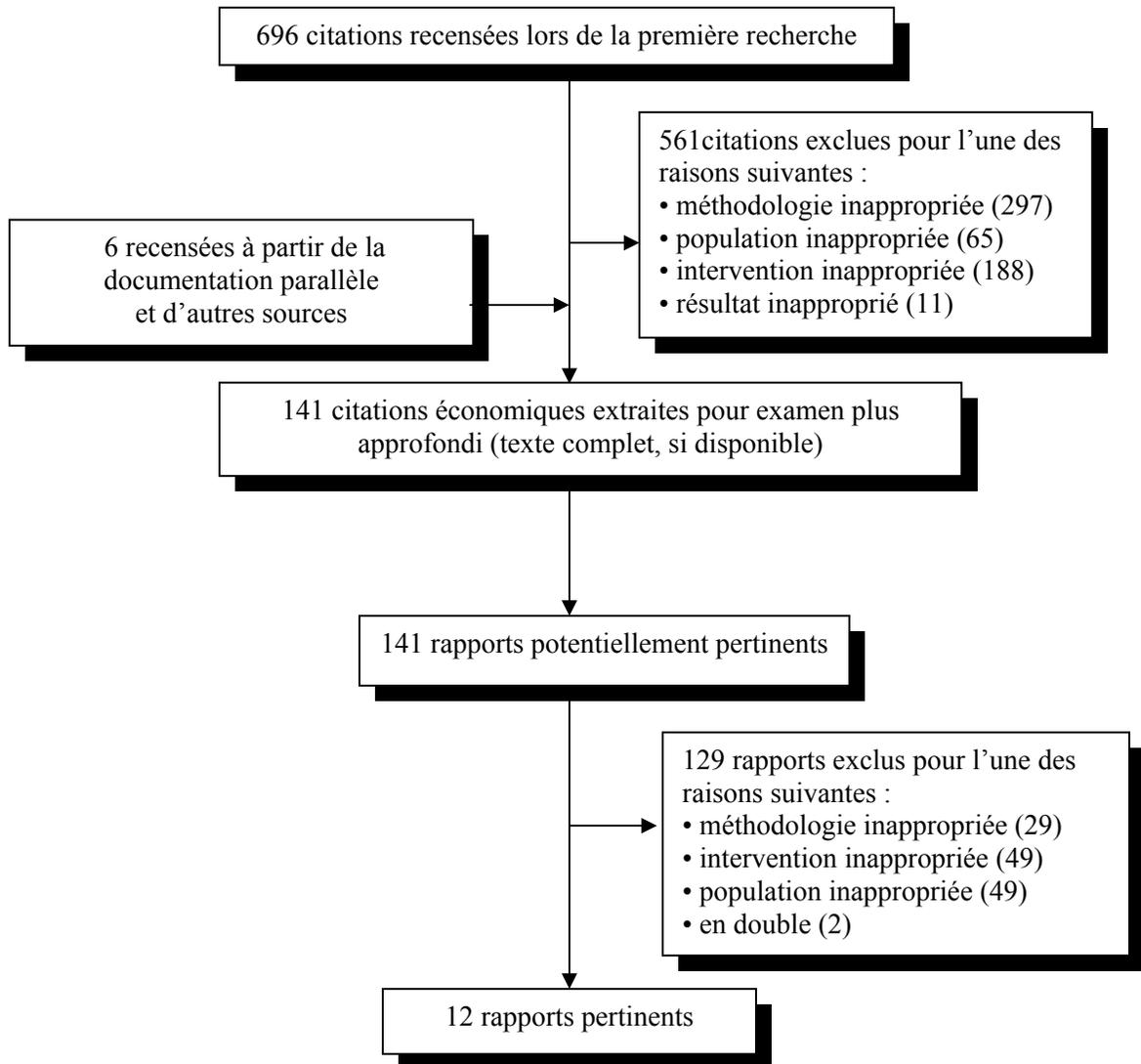
Perfetto *et al.*³⁹ ont utilisé les données cliniques obtenues lors de la méta-analyse effectuée par Ferrari *et al.*²⁵ afin de comparer le coût total des triptans nécessaire au traitement de 100 crises de migraine et le coût par patient dont le traitement était réussi³⁹. Les auteurs définissaient la réussite du traitement comme une réponse à la douleur dans les deux heures suivant l'administration d'une dose de triptan et l'absence de réapparition de céphalées dans une période de 24 heures suivant la réponse initiale à la douleur. On a découvert que l'élétriptan, suivi du zolmitriptan et du sumatriptan, affichait le coût total le plus faible nécessaire au traitement de 100 patients et le coût le plus faible nécessaire pour traiter un patient avec succès, soit 1 560 \$US et 56,36 \$US, respectivement. On a signalé que le naratriptan avait le coût total le plus élevé nécessaire pour traiter 100 patients (1 945 \$US) et le coût le plus élevé nécessaire à la réussite du traitement d'un patient (111,44 \$US).

L'avantage lié au coût de l'élétriptan a été démontré par Mullins *et al.*⁴³ Les auteurs ont utilisé une méta-analyse publiée²⁵ afin de calculer les nombres de patients pour traiter avec succès, les doses nécessaires pour traiter avec succès et les coûts correspondants pour chaque triptan. On définissait un traitement réussi comme une réponse à la douleur après deux heures qui se prolongeait pendant 24 heures après l'administration de la dose. On a associé l'élétriptan au nombre le moins élevé de doses (388) et au coût total le plus faible des triptans (5 630 \$US) nécessaires pour traiter 100 patients avec succès. Quant à eux, le zolmitriptan et le sumatriptan ont été associés aux deuxième et troisième coûts totaux les plus faibles des triptans, respectivement. On a signalé que le naratriptan affichait le coût total le plus élevé nécessaire à la réussite du traitement de 100 patients (11 136 \$US).

Wells *et al.* ont réalisé une ARCE visant à comparer le sumatriptan à 50 et à 100 mg à l'élétriptan à 40 et à 80 mg dans l'optique du système de soins de santé du Royaume-Uni⁴⁵. Pour cette étude, les auteurs se sont servi des données provenant d'un essai clinique randomisé, comparatif avec placebo et mené en double insu qui portait sur l'administration de l'élétriptan et du sumatriptan par voie orale⁴⁹. Les résultats cliniques consistaient en deux critères composés.

Le premier critère était l'atteinte de l'AD à deux heures sans récurrence dans les quatre heures suivant l'administration de la dose initiale et l'absence d'utilisation d'un médicament de rattrapage (PSTA I). Le deuxième critère était l'amélioration de la céphalée après une heure, suivi de l'atteinte de l'absence de douleur dans les deux heures, laquelle se prolongeait jusqu'à quatre heures, de même que l'absence de récurrence dans les 24 heures suivant l'administration de la dose (PSTA II).

Figure 7 : Études choisies pour l'examen économique



Les résultats ont été présentés sous forme de rapports coût-efficacité par crise traitée avec succès pour chaque critère d'évaluation. Pour le premier critère d'évaluation (PSTA I), les coûts dans les groupes ayant reçu l'élétriptan à 40 et à 80 mg étaient de 17,55 £ et de 31,37 £, respectivement. Dans les groupes ayant reçu le sumatriptan à 50 et à 100 mg, les coûts étaient de 63,98 £ et de 80,50 £, respectivement. Pour ce qui est du deuxième critère d'évaluation (PSTA II), les groupes ayant reçu l'élétriptan à 40 et à 80 mg affichaient des coûts par PSTA de 29,61 £ et de 48,13 £, respectivement, tandis que dans les groupes ayant reçu le sumatriptan à 50 et à 100 mg, les coûts par PSTA étaient de 95,63 £ et de 124,28 £, respectivement. Seuls les coûts des médicaments étaient inclus dans l'étude, et les auteurs ne tenaient pas compte de l'utilisation des ressources ni des coûts indirects (pertes de productivité et de temps).

7.3 Interprétation des résultats

Les études examinées montrent que l'élétriptan, le rizatriptan et l'almotriptan sont les triptans les plus efficaces. Ces résultats sont similaires à ceux d'autres examens portant sur le rapport coût-efficacité des triptans qui ont été effectués par Lofland et Nash¹⁸, McCormack et Foster⁵⁰ et Perfetto *et al.*⁵¹. Lofland et Nash ont découvert que le rizatriptan et l'almotriptan étaient les triptans les plus efficaces, à la suite de méta-analyses au cours desquelles les données sur l'élétriptan n'étaient pas disponibles. De leur côté, McCormack et Foster ont examiné de façon sélective des évaluations économiques qui comparaient le rizatriptan à d'autres triptans. Ils ont découvert que le rizatriptan était le triptan le plus efficace lorsqu'on le comparait au sumatriptan, au zolmitriptan et au naratriptan. Quant à lui, l'examen réalisé par Perfetto *et al.* a démontré que le rizatriptan, l'almotriptan et l'élétriptan étaient les triptans qui montraient la plus grande efficacité parmi les études qui avaient recours à des données provenant de méta-analyses.

Les études qui ont fait l'objet d'un examen se fondent sur des études ayant utilisé différents

ensembles d'hypothèses, de méthodologies, de critères d'efficacité clinique et de critères d'évaluation des coûts. Par conséquent, il n'est pas possible de projeter des valeurs numériques en ce qui a trait aux comparaisons croisées portant sur le rapport coût-efficacité entre les triptans. Nous avons donc plutôt interprété les résultats de chaque étude en fonction de la qualité et de la perspective des études.

7.3.1 Interprétation de la qualité des études

Nous avons examiné la qualité des études économiques en évaluant de façon critique chacune des études en fonction de l'inclusion de tous les triptans, de l'inclusion des principaux coûts (directs et indirects) et avantages dans le modèle, de l'inclusion de l'utilisation des ressources dans le modèle et de l'utilisation de sources de données crédibles sur l'efficacité (Tableau 8).

Dans l'étude menée par Thompson *et al.*³⁶, on a associé le rizatriptan au plus faible coût de traitement d'une crise de migraine. Cette étude regroupait un nombre insuffisant de données probantes comparatives entre les triptans en raison de l'exclusion de l'almotriptan et de l'élétriptan de l'analyse. Puisque le rizatriptan, l'élétriptan et l'almotriptan sont les triptans les plus efficaces d'après les études disponibles, leur inclusion dans les analyses économiques est importante afin de démontrer la supériorité de l'un d'entre eux par rapport aux autres.

Les auteurs ont répertorié les coûts et les effets des triptans. Toutefois, on n'a pas tenu compte du coût associé aux effets indésirables dans l'analyse. Les auteurs ont supposé que les EI étaient légers et de courte durée, et qu'ils n'entraînaient donc pas de coûts. Bien que l'exclusion des EI soit négligeable du point de vue des payeurs de soins de santé, elle risque de sous-estimer le coût global du traitement d'une perspective sociétale.

L'étude a permis d'obtenir une description (et une évaluation) de l'utilisation des ressources, et de mesurer le coût et les effets dans les unités physiques, comme le nombre d'hospitalisations

et de visites chez le médecin, d'heures perdues et de perte de productivité. Aux fins de l'étude, on a effectué une adaptation des données sur l'efficacité dont la crédibilité était douteuse. À cet effet, les données provenant de la méta-analyse de Ferrari *et al.*²⁵ ayant été utilisées dans le cadre de l'analyse avaient certaines limites. Tout d'abord, la méta-analyse incluait des essais cliniques au cours desquels un traitement était amorcé dans les huit heures suivant une crise de migraine. Une telle inclusion entraîne une surestimation des données portant sur l'efficacité en raison de la tendance qu'ont les migraines à disparaître spontanément⁵², ce qui était encore plus vrai lorsque les patients prenaient les triptans à différents moments durant les essais.

Deuxièmement, la conclusion de la méta-analyse est douteuse puisque les essais cliniques retenus étaient différents en termes de méthodologie, de taille, de portée et d'échantillonnage des patients. Certaines des études incluses comportaient de petits groupes placebo, d'autres des doses multiples et d'autres encore comprenaient des patients qui recevaient des médicaments autres que des triptans avant l'étude⁵³. De telles différences au sein des caractéristiques des études risquent d'invalider les résultats de la méta-analyse et, par conséquent, les résultats de l'étude sur le rapport coût-efficacité. Troisièmement, les résultats de la méta-analyse menée par Ferrari *et al.* diffèrent de ceux des essais individuels. Un examen portant sur deux comparaisons directes mené par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a permis de découvrir que le rizatriptan était aussi efficace que le sumatriptan quant au pourcentage de patients affichant une absence de douleur à deux heures⁵⁴. Ce résultat est contradictoire à ceux de la méta-analyse de Ferrari *et al.* au cours de laquelle le rizatriptan surpassait le sumatriptan. En raison de telles méthodes douteuses utilisées dans la méta-analyse de Ferrari *et al.*, la FDA exige que la plupart des étiquettes des triptans incluent un énoncé à l'effet qu'on ne peut se fier à la comparaison du rendement d'un médicament en fonction des résultats obtenus dans le cadre de différents essais cliniques⁵³.

L'étude menée par Zhang et Hay⁴⁰ a permis de découvrir que le rizatriptan était plus efficace que le sumatriptan. Bien que l'étude examinait les coûts associés à l'utilisation des ressources et qu'elle les mesurait dans leurs unités appropriées, deux des six triptans ont fait l'objet d'une analyse. Contrairement à d'autres études sur le rapport coût-efficacité, cette étude exprimait les résultats cliniques en APSI au lieu de résultats liés au soulagement de la migraine, comme la réponse à la douleur. L'étude avait recours à des données cliniques d'une crédibilité douteuse qui provenaient de la méta-analyse de Ferrari *et al.*

L'étude réalisée par Adelman et Belsey³⁷ a permis de découvrir que le rizatriptan et l'almotriptan étaient les triptans les plus efficaces. Cette étude incluait tous les triptans, à l'exception de l'élétriptan. Les auteurs traitaient des coûts associés au traitement de la migraine, mais ils ne tenaient pas compte de tous les effets du traitement. Ils tenaient compte de l'AD dans les deux heures suivant l'administration de la dose. Puisque les auteurs ne se sont pas penchés sur la prolongation de l'AD pendant 24 heures, ils risquent d'avoir sous-estimé le coût du traitement d'une migraine. En effet, les patients qui souffrent de migraines récurrentes sont susceptibles de répéter la prise d'un médicament, ce qui accroît le coût global du traitement.

Les auteurs ont exclu l'utilisation des ressources (visites chez le médecin, visites au service des urgences et hospitalisations) dans leur analyse. De plus, ils n'ont pas tenu compte du coût associé à la prise en charge des EI et des taux de récurrence des migraines dans leurs calculs. Les auteurs ont utilisé des données provenant de leur méta-analyse afin réduire au minimum le risque de reproduire les limites des méta-analyses publiées. Ils n'ont pas fait état des taux de récurrence dans leur méta-analyse, ce qui a donc réduit la crédibilité de leurs résultats. Les résultats seraient plus appropriés si, par exemple, on avait tenu compte des taux de récurrence pour le rizatriptan (lesquels varient entre 35 et 47 % dans certaines études)^{25,55,56} et des coûts qui y étaient associés.

L'étude sur le rapport coût-efficacité menée par Reeder *et al.*³⁸ indiquait que l'almotriptan avait le coût le plus faible par 100 patients affichant une ACD et par 100 PACDAEI. L'étude comparait tous les triptans, à l'exception de l'élétriptan. Les auteurs n'ont pas répertorié les coûts autres que le coût des médicaments. En effet, les coûts associés aux visites chez le médecin, aux visites au service des urgences et aux hospitalisations n'ont pas été évalués dans le cadre de l'étude. En outre, l'étude avait recours à des données douteuses qui provenaient de la méta-analyse menée par Ferrari *et al.*

Perfetto *et al.*³⁹ et Mullins *et al.*⁴³ ont utilisé des méthodes et des mesures d'efficacité similaires afin de démontrer l'efficacité de l'élétriptan. Dans les deux études, on a associé l'élétriptan au coût total le plus faible pour traiter avec succès 100 patients et au coût le plus faible pour traiter avec succès une crise de migraine. Les coûts associés à l'hospitalisation, aux visites chez le médecin et aux visites au service des urgences ont été exclus. De plus, aucune des études n'incluait le coût des médicaments de rattrapage qui pouvaient être utilisés par les patients qui ne répondaient pas au triptan ou qui présentaient une récurrence à la suite d'une réponse initiale après deux heures. Les deux études avaient recours à des données cliniques d'une crédibilité douteuse qui provenaient de la méta-analyse effectuée par Ferrari *et al.*

Dans l'étude sur le rapport coût-efficacité menée par Kelman et von Seggern⁴⁴, on a associé l'almotriptan au plus faible coût par 100 patients qui affichaient une AD continue et au plus faible coût par 100 PACDAEI. Les auteurs avaient inclus tous les triptans dans l'étude, mais n'avaient pas tenu compte des coûts non associés aux médicaments (utilisation des ressources de soins de santé et perte de productivité), lesquels représentent la plus grande portion des coûts totaux nécessaires au traitement de la migraine (soit plus de 70 %)^{3,36}. L'étude avait recours à des données douteuses sur l'efficacité qui provenaient de la méta-analyse effectuée par Ferrari *et al.*

Wells *et al.*⁴⁵ ont démontré la supériorité de l'élétriptan par rapport au sumatriptan en

fonction du coût par patient affichant une AD à deux heures, ne présentant pas de récurrence et n'ayant pas recours à un médicament de rattrapage dans les 24 heures. Deux des six triptans ont été examinés. Les auteurs ne tenaient compte que des coûts des médicaments; en effet, les coûts attribuables à l'utilisation des ressources et à la prise en charge des EI étaient exclus du modèle. Afin de réduire au minimum la possibilité de reproduire les limites des méta-analyses publiées, les auteurs ont utilisé des données provenant d'un essai clinique randomisé, comparatif avec placebo et mené en double insu qui portait sur l'administration de l'élétriptan et du sumatriptan par voie orale⁴⁹.

Les résultats de l'étude menée par Gracia-Naya⁴⁷ ont montré que le zolmitriptan à 2,5 mg avait le coût le plus faible par réponse à la douleur après deux heures, tandis que le rizatriptan à 10 mg était associé au plus faible coût par AD après deux heures et au plus faible coût par ACD après 24 heures. Tous les triptans, à l'exception de l'élétriptan, étaient inclus dans l'étude, et le coût des médicaments constituait le seul paramètre dans le modèle. L'auteur a exclu les autres coûts, tels que l'utilisation des ressources (visites chez le médecin, visites au service des urgences et hospitalisations), de l'analyse. Dans cette étude, l'auteur a eu recours à des données sur l'efficacité qui provenaient de sa méta-analyse.

Dans l'étude sur le rapport coût-efficacité menée par Gracia-Naya *et al.*⁴⁶, on a associé l'élétriptan au plus faible coût par réponse anti-migraineuse après deux heures et par AD prolongée sur 24 heures, suivi du sumatriptan et du rizatriptan. Le rizatriptan avait le plus faible coût par AD après deux heures, suivi de l'élétriptan et du sumatriptan. Bien que tous les triptans étaient inclus dans l'étude, le coût des médicaments était le seul paramètre qui apparaissait dans l'équation du coût du modèle. En effet, les coûts attribuables à l'utilisation des ressources de soins de santé et à la prise en charge des EI étaient exclus. Les auteurs ont fourni peu de détails à propos de leur méta-analyse.

Williams et Reeder ont effectué deux analyses sur l'efficacité^{41,42}. L'étude réalisée en 2003

comparait le rizatriptan et l'almotriptan, tandis que l'étude réalisée en 2004 comparait l'almotriptan et le sumatriptan. Dans les deux études, on a associé l'almotriptan à un rapport coût-efficacité moyen plus faible. Les deux études tenaient compte des coûts des médicaments et des coûts associés à l'utilisation des ressources de soins de santé. Les données cliniques utilisées dans les deux études provenaient de la méta-analyse effectuée par Ferrari *et al.*, qui, comme on le sait, est d'une crédibilité douteuse.

Dans l'ensemble, la qualité des études économiques examinées est faible. En effet, huit études^{36,38-44} (66 %) n'avaient pas recours à des données cliniques provenant d'une source crédible et n'incluaient pas tous les triptans dans les analyses. Huit études^{37-39,43-47} (66 %) n'incluaient que les coûts des médicaments dans leurs analyses. La faible qualité des études examinées restreint leur utilité pour les décideurs en matière de soins de santé qui recherchent de l'information sur le rapport coût-efficacité entre les triptans.

Étant donné la faible qualité des études, leur applicabilité pour les autorités canadiennes est douteuse. Néanmoins, il importe d'examiner les perspectives des études ainsi que leur applicabilité dans différents milieux. En effet, les études portant sur le rapport coût-efficacité peuvent être effectuées dans l'optique du payeur de soins de santé, dans une perspective sociétale et d'après le point de vue d'un tiers payant.

7.3.2 Interprétation fondée sur la perspective de l'étude

Notre attention se concentre sur la perspective sociétale et sur celle du payeur de soins de santé, puisque les études économiques examinées ont été effectuées à partir de l'un ou l'autre de ces points de vue. La différence entre les deux réside dans l'inclusion des coûts indirects (perte de productivité attribuable au travail rémunéré et non rémunéré) aux paramètres du modèle utilisés pour la perspective sociétale. Il existe des différences fonctionnelles au sein des systèmes de soins de santé. Ainsi, certains payeurs de soins de santé ne remboursent que le

coût du médicament, et non l'utilisation des ressources de soins de santé, comme les visites chez le médecin et les visites au service des urgences. Le modèle coût-efficacité qui s'applique à eux n'inclura que le coût des médicaments.

Les coûts indirects (perte de productivité) attribuables à la migraine représentent plus de 70 % du coût total nécessaire au traitement d'une crise de migraine, alors que les coûts des triptans représentent environ 22 % de ce coût total^{3,36}. Par conséquent, les études sur le rapport coût-efficacité qui ne tiennent compte que des coûts directs (utilisation des ressources et coût des médicaments) négligent la majeure partie des coûts associés à la migraine. Des 12 études économiques examinées, huit^{37-39,43-47} d'entre elles ont été effectuées dans l'optique du payeur de soins de santé et ne tenaient compte que du coût des médicaments. Les résultats de ces études ne peuvent s'appliquer aux décideurs qui doivent tenir compte de la perspective sociétale. De plus, les résultats s'appliquent moins au payeur de soins de santé qui rembourse les visites chez le médecin et les visites au service des urgences.

Des quatre études restantes, deux qui ont été effectuées dans l'optique du payeur de soins de santé (Williams et Reeder)^{41,42} incluaient tous les coûts directs (coût des médicaments et coûts liés à l'utilisation des ressources). Bien que les résultats de ces études soient moins utiles aux décideurs d'un point de vue sociétal, ils pourraient s'appliquer aux régimes publics de soins de santé qui remboursent les visites chez le médecin et les visites au service des urgences, si les études comparaient tous les triptans et utilisaient des données sur l'efficacité provenant d'une source crédible.

Les deux dernières études, soit celles de Thompson *et al.*³⁶ et de Zhang et Hay⁴⁰ (réalisées d'un point de vue sociétal), incluaient les coûts directs et indirects. Les résultats de ces études pourraient s'appliquer aux décideurs d'un point de vue sociétal si les deux études comparaient tous les triptans et utilisaient des données cliniques crédibles.

Tableau 6 : Caractéristiques des études de pharmacéconomie sur les triptans ayant été examinées

Auteur	Triptans comparés	Perspective de l'étude	Méthodologie	Critère(s) d'évaluation	Source des données cliniques
Thompson <i>et al.</i> ³⁶	SUM, RIZ, ZOL, NAR	sociétale, payeur de soins de santé (Canada)	ACU, ARCE	coût par APSI, coût par patient ACD 24 h	Ferrari <i>et al.</i> ²⁵
Adelman et Belsey ³⁷	ALM, RIZ, NAR, SUM, ZOL, FRO	payeur de soins de santé (É.-U.)	ARCE	coût par AD 2 h	méta-analyse des auteurs
Reeder <i>et al.</i> ³⁸	RIZ, NAR, ZOL, SUM, ALM	payeur de soins de santé (É.-U.)	ARCE	coût par 100 PACD, coût par 100 PACDAEI	Ferrari <i>et al.</i> ²⁵
Perfetto <i>et al.</i> ³⁹	ÉLÉ, ZOL, SUM, ALM, NAR, RIZ	payeur de soins de santé (É.-U.)	ARCE	coût par RAD 2 h, coût par ACD 24 h	Ferrari <i>et al.</i> ²⁵
Zhang et Hay ⁴⁰	RIZ, SUM	sociétale (É.-U.)	ACU, ARCE	coût par APSI	Ferrari <i>et al.</i> ²⁵
Williams et Reeder ⁴¹	ALM, RIZ	payeur de soins de santé (É.-U.)	ARCE	coût par PACDAEI 24 h	Ferrari <i>et al.</i> ²⁵
Williams et Reeder ⁴²	ALM, SUM	payeur de soins de santé (É.-U.)	ARCE	coût par PACDAEI 24 h	Ferrari <i>et al.</i> ²⁵
Mullins <i>et al.</i> ⁴³	ÉLÉ, ZOL, SUM, ALM, NAR, RIZ	payeur de soins de santé (É.-U.)	ARCE	coût par RAD 2 h, coût par ACD 24 h	Ferrari <i>et al.</i> ²⁵
Wells <i>et al.</i> ⁴⁵	ÉLÉ, SUM	payeur de soins de santé (R.-U.)	ARCE	coût par PAD 2 h 4 h; coût par RD 1 h PAD 2 h 24 h	essai clinique comparatif et randomisé ⁴⁹
Kelman et von Seggern ⁴⁴	ÉLÉ, ZOL, SUM, ALM, NAR, RIZ	payeur de soins de santé (É.-U.)	ARCE	coût par 100 PACDAEI, coût par 100 PACD	Ferrari <i>et al.</i> ²⁵
Gracia-Naya ⁴⁷	ZOL, SUM, ALM, NAR, RIZ	payeur de soins de santé (Espagne)	ARCE	coût par RD 2 h, coût par AD 2 h, coût par ACD 24 h	méta-analyse de l'auteur
Gracia-Naya <i>et al.</i> ⁴⁶	ÉLÉ, ZOL, SUM, ALM, NAR, RIZ	payeur de soins de santé (Espagne)	ARCE	coût par RD 2 h, coût par AD 2 h, coût par ACD 24 h	méta-analyse des auteurs

SUM = sumatriptan; ALM = almotriptan; RIZ = rizatriptan; NAR = naratriptan; ÉLÉ = élétriptan; ZOL = zolmitriptan; FRO = frovatriptan; ARCE = analyse du rapport coût-efficacité; RDCE = rapport différentiel coût-efficacité; RCE = rapport coût-efficacité; ACU = analyse coût-utilité; RAD 2 h = réponse avec absence de douleur après deux heures; AD 2 h = absence de douleur après deux heures; ACD 24 h = absence continue de douleur après 24 heures; 100 ACD 24 h = 100 patients affichant une absence continue de douleur après 24 heures; PACD = patient avec absence continue de douleur; 100 PACD = 100 patients avec absence continue de douleur; PACDAEI = patients qui affichent une absence continue de douleur et aucun effet indésirable pendant 24 heures; PAD 2 h 4 h = patients avec absence de douleur pendant 2 heures qui se prolonge pendant 4 heures; RD 1 h AD 2 h 24 h = réponse à la douleur après 1 heure conduisant à l'absence de douleur après deux heures qui se prolonge pendant 24 heures.

Tableau 7 : Résultats des études de pharmacéconomie ayant été examinées

Auteur (source de financement)	Coûts considérés	Critère(s) d'évaluation de l'étude	Résultats de l'étude
Thompson <i>et al.</i> ³⁶ (Merck Frosst, Montréal, Canada)	coût du médicament, utilisation des ressources, perte de productivité	coût par crise de migraine traitée (coût par ACD 24 h) (valeurs en \$CAN de 2002)	Perspective sociétale : RIZ 89,86 \$, NAR 97,04 \$, ZOL 100,00 \$, SUM 106,69 \$; perspective des tiers payants (MDS et SLD) : RIZ 24,78 \$, NAR 25,13 \$, ZOL 25,69 \$, SUM 27,75 \$, coût par APSI = 31 845 \$ RIZ versus les soins habituels
Adelman et Belsey ³⁷ (Merck & Co. Inc., États-Unis)	coût du médicament	coût par AD 2 h (valeurs en \$US de 2002)	RIZ à 10 mg 48,34 \$, ALM à 12,5 mg 48,57 \$, ZOL à 5 mg 65,18 \$, SUM à 100 mg 70,83 \$, SUM à 50 mg 75,67 \$, ZOL à 2,5 mg 78,74 \$, NAR à 2,5 mg 141,43 \$, FRO à 2,5 mg 162,49 \$
Reeder <i>et al.</i> ³⁸ (non signalée)	coût du médicament	coût par 100 ACD 24 h; coût par 100 PACDAEI (valeurs en \$US de 2001)	100 ACD 24 h : ALM à 12,5 mg 4 000 \$, RIZ à 10 mg 6 000 \$, SUM à 100 mg 8 000 \$, ZOL à 5 mg 8 000 \$, NAR à 2,5 mg 12 000 \$; PACDAEI : ALM à 12,5 mg 4 000 \$, RIZ à 10 mg 7 000 \$, SUM à 100 mg 9 000 \$, ZOL à 5 mg 10 000 \$, NAR à 2,5 mg 12 000 \$
Perfetto <i>et al.</i> ³⁹ (Pfizer Pharmaceuticals)	coût du médicament	coût par ACD 24 h; coût par 100 ACD 24 h (valeurs en \$US de 2004)	ACD 24 h : ÉLÉ à 40 mg 56,36 \$, ZOL à 2,5 mg 75,62 \$, SUM à 50 mg 77,59 \$, RIZ à 10 mg 82,53 \$, ALM à 12,5 mg 90,52 \$, NAR à 2,5 mg 111,44 \$; coût 100 ACD 24 h : ÉLÉ à 40 mg 1 560 \$, ZOL à 2,5 mg 1 629 \$, ALM à 2,5 mg 1 670 \$, SUM à 50 mg 1 731 \$, RIZ à 10 mg 1 802 \$, NAR à 2,5 mg 1 945 \$
Zhang et Hay ⁴⁰ (Merck & Co. Inc., Californie)	coût du médicament, utilisation des ressources, perte de productivité	coût par APSI (valeurs en \$US de 2003)	RIZ à 10 mg versus SUM à 50 mg = économies annuelles nettes de 433,45 \$ par patient avec RIZ à 10 mg
Williams et Reeder ⁴¹ (Pharmacia Corporation, Peapack, New Jersey)	coût du médicament, utilisation des ressources	RCE par PACDAEI; RDCE (valeurs en \$US de 2003)	ALM à 12,5 mg 91,12 \$, RIZ à 10 mg 131,26 \$; RDCE pour ALM 6,94 \$ par PACDAEI
Williams et Reeder ⁴² (Pharmacia Corporation, Peapack, New Jersey)	coût du médicament, utilisation des ressources	RCE par PACDAEI; RDCE (valeurs en \$US de 2003)	ALM à 12,5 mg 82 \$, SUM à 50 mg 133 \$, SUM à 100 mg 138 \$; RDCE pour ALM comparativement au SUM à 50 et à 100 mg 12 \$ et 16 \$, respectivement par PACDAEI
Mullins <i>et al.</i> ⁴³ (Pfizer Inc.)	coût du médicament	coût par 100 ACD 24 h (chiffres en \$US de 2004)	ÉLÉ à 40 mg 5 630 \$, ZOL à 2,5 mg 7 549 \$, SUM à 50 mg 7 779 \$, RIZ à 10 mg 8 246 \$, ZOL à 5 mg 8 499 \$, SUM à 100 mg 8 549 \$; ALM à 12,5 mg 9 073 \$, RIZ à 5 mg 10 579 \$, NAR à 2,5 mg 11 136 \$
Wells <i>et al.</i> ⁴⁵ (Pfizer Global Research and Development)	coût du médicament	coût par PAD 2 h 4 h; coût par RD 1 h AD 2 h ACD 24 h (valeurs en £ de 2000)	PAD 2 h 4 h : ÉLÉ à 40 mg 17,55 £, ÉLÉ à 80 mg 31,76 £, SUM à 50 mg 63,98 £, SUM à 100 mg 80,50 £; RD 1 h PAD 2 h 24 h : ÉLÉ à 40 mg 29,61 £, ÉLÉ à 80 mg 48,13 £, SUM à 50 mg 95,63 £, SUM à 100 mg 124,28 £

Tableau 7 : Résultats des études de pharmacoeconomie ayant été examinées

Auteur (source de financement)	Coûts considérés	Critère(s) d'évaluation de l'étude	Résultats de l'étude
Kelman et von Seggern ⁴⁴ (Pfizer, Merck Inc. et Ortho-McNeil Pharmaceuticals)	coût du médicament	coût par 100 PACD; coût par 100 PACDAEI (valeurs en \$US de 2004)	100 PACD : ALM à 12,5 mg 7 120 \$, RIZ à 10 mg 7 427 \$, ÉLÉ à 40 mg 8 167 \$, ZOL à 5 mg 9 096 \$, ZOL à 2,5 mg 9 221 \$, SUM à 100 mg 9 415 \$, SUM à 50 mg 9 470 \$, RIZ à 5 mg 9 942 \$, SUM à 25 mg 12 623 \$, ÉLÉ à 80 mg 13 652 \$, NAR à 2,5 mg 13 736 \$, ÉLÉ à 20 mg 16 104 \$; 100 PACDAEI : ALM à 12,5 mg 8 298 \$, RIZ à 10 mg 12 545 \$, SUM à 50 mg 13 189 \$, ÉLÉ à 40 mg 14 155 \$, SUM à 100 mg 14 179 \$, ZOL à 2,5 mg 15 166 \$, RIZ à 5 mg 15 342 \$, SUM à 25 mg 16 786 \$, ZOL à 5 mg 17 425 \$, NAR à 2,5 mg 20 023 \$, ÉLÉ à 20 mg 25 521 \$, ÉLÉ à 80 mg 29 614 \$
Gracia-Naya ⁴⁷ (source de financement non signalée)	coût du médicament	coût par RD 2 h (euros); coût par AD 2 h (euros); coût par ACD 24 h (valeurs en euros de 2000)	RD 2 h : SUM à 50 mg 20,16 €, ZOL à 2,5 mg 19,38 €, ALM à 12,5 mg 26,58 €, RIZ à 10 mg 21,49 €, NAR à 2,5 mg 27,78 €; AD 2 h : SUM à 50 mg 30,24 €, ZOL à 2,5 mg 34,75 €, ALM à 12,5 mg 32,78 €, RIZ à 10 mg 23,79 €, NAR à 2,5 mg 38,20 €; ACD 24 h : SUM à 50 mg 33,60 €, ZOL à 2,5 mg 36,76 €, ALM à 12,5 mg 54,93 €, RIZ à 10 mg 33,00 €, NAR à 2,5 mg 52,09 €
Gracia-Naya <i>et al.</i> ⁴⁶ (source de financement non signalée)	coût du médicament	coût par RD 2 h; coût par AD 2 h; coût par ACD 24 h (valeurs en euros de 2003)	RD 2 h : ÉLÉ à 40 mg 16,50 €, SUM à 50 mg 17,44 €, RIZ à 10 mg 18,45 €, NAR à 2,5 mg 20,78 €, ZOL à 2,5 mg 22,07 €, ALM à 12,5 mg 28,79 €, SUM à 100 mg 38,17 €, ZOL à 5,0 mg 44,40 €; AD 2 h : RIZ à 10 mg 21,36 €, ÉLÉ à 40 mg 22,99 €, SUM à 50 mg 23,89 €, NAR à 2,5 mg 27,70 €, ALM à 12,5 mg 32,72 €, ZOL à 2,5 mg 34,78 €, SUM à 100 mg 53,38 €, ZOL à 5,0 mg 56,37 €; ACD 24 h : ÉLÉ à 40 mg 31,47 €, SUM à 50 mg 33,61 €, RIZ à 10 mg 33,94 €, NAR à 2,5 mg 35,22 €, ALM à 12,5 mg 46,08 €, ZOL à 2,5 mg 56,27 €, ZOL à 5,0 mg 80,14 €, SUM à 100 mg 81,83 €

SUM = sumatriptan; ALM = almotriptan; RIZ = rizatriptan; NAR = naratriptan; ÉLÉ = élétriptan; ZOL = zolmitriptan; FRO = frovatriptan; RDCE = rapport différentiel coût-efficacité; RCE = rapport coût-efficacité; MDS = Ministère de la Santé; SLD = soins de longue durée; AD 2 h = absence de douleur après deux heures; RAD 2 h = réponse avec absence de douleur après deux heures; AD 2 h = absence de douleur après deux heures; ACD 24 h = absence continue de douleur après 24 heures; 100 ACD 24 h = 100 patients affichant une absence continue de douleur après 24 heures; PACD = patient avec absence continue de douleur; 100 PACD = 100 patients avec absence continue de douleur; PACDAEI = patients qui affichent une absence continue de douleur et aucun effet indésirable pendant 24 heures; PAD 2 h 4 h = patients avec absence de douleur pendant 2 heures qui se prolonge pendant 4 heures; RD 1 h AD 2 h 24 h = réponse à la douleur après 1 heure conduisant à l'absence de douleur après deux heures qui se prolonge pendant 24 heures.

Tableau 8 : Évaluation de la qualité des études économiques – évaluation critique

Étude	Inclusion de tous les triptans	Inclusion des principaux coûts et avantages	Inclusion de l'utilisation des ressources	Utilisation de sources crédibles de données cliniques
<i>Études coût-utilité</i>				
Zhang et Hay ⁴⁰	non remplie	remplie	remplie	non remplie
Thompson <i>et al.</i> ³⁶	non remplie	remplie	remplie	non remplie
<i>Études sur le rapport coût-efficacité</i>				
Adelman et Belsey ³⁷	non remplie	non remplie	non remplie	remplie
Reeder <i>et al.</i> ³⁸	non remplie	non remplie	non remplie	non remplie
Perfetto <i>et al.</i> ³⁹	remplie	non remplie	non remplie	non remplie
Williams et Reeder ⁴¹	non remplie	remplie	remplie	non remplie
Williams et Reeder ⁴²	non remplie	remplie	remplie	non remplie
Mullins <i>et al.</i> ⁴³	remplie	non remplie	non remplie	non remplie
Kelman et von Seggern ⁴⁴	remplie	non remplie	non remplie	non remplie
Gracia-Naya ⁴⁷	non remplie	non remplie	non remplie	remplie
Wells <i>et al.</i> ⁴⁵	non remplie	non remplie	non remplie	remplie
Gracia-Naya <i>et al.</i> ⁴⁶	remplie	non remplie	non remplie	remplie

7.4 Résumé

Nous avons recensé 12 évaluations économiques qui concluaient que l'élétriptan, le rizatriptan et l'almotriptan étaient les triptans les plus efficaces. Toutefois, nous avons découvert que les données probantes de ces études à l'appui de l'élétriptan, de l'almotriptan et du rizatriptan étaient de faible qualité. En effet, la plupart des études (66 %) ne comparaient pas tous les triptans et n'utilisaient pas des données cliniques provenant de sources crédibles. Lorsque nous avons tenu compte des coûts sociétaux et des coûts pour les payeurs de soins de santé, nous avons découvert que la plupart des études n'incluaient que les coûts des médicaments dans leur analyse, ce qui rendait leurs résultats inapplicables pour les décideurs en matière de soins de santé qui doivent tenir compte de la perspective sociétale.

8 DISCUSSION

L'examen des données probantes sur la comparaison de l'efficacité clinique et du rapport coût-efficacité des triptans est complexe en raison de la variété des critères d'évaluation

et du nombre insuffisant d'études comparant tous les triptans. Les critères d'évaluation primaires de la plupart des études sont la réponse avec AD deux heures après l'instauration du traitement et la réponse avec ACD pendant deux à 24 heures. Le rapport du PEEM conclut que les données probantes sont insuffisantes pour juger de l'équilibre global entre les avantages et les inconvénients du rizatriptan par rapport au sumatriptan. Il y a lieu de croire, à partir de l'évaluation de la qualité du rapport du PEEM, que le rizatriptan à 10 mg est supérieur au naratriptan à 2,5 mg pour ce qui est du soulagement de la céphalée, de la photophobie et de la phonophobie à deux heures et du soulagement continu à 24 heures. Par ailleurs, il y a lieu de croire que le sumatriptan à 100 mg est supérieur au naratriptan à 2,5 mg pour ce qui est du soulagement de la céphalée à quatre heures.

Des données probantes de bonne qualité provenant de 13 comparaisons directes laissent à penser qu'il n'y a pas de différences quant aux douleurs thoraciques, aux sensations d'oppression ou aux effets ressentis sur le système nerveux central entre l'élétriptan, le naratriptan, le rizatriptan, le sumatriptan et le zolmitriptan. Par ailleurs, il y a lieu de croire que le sumatriptan à 6 mg administré par voie

sous-cutanée a été associé à davantage de douleurs thoraciques que l'élétriptan à 80 mg administré par voie orale.

Cet examen a permis de découvrir que les migraineux adolescents qui avaient reçu du naratriptan, du zolmitriptan, du rizatriptan, du sumatriptan par voie orale ou de l'élétriptan ne montraient aucune différence statistiquement significative quant aux mesures d'efficacité comparativement aux patients ayant reçu un placebo. Les migraineux qui avaient reçu du sumatriptan à 20 mg en vaporisation nasale étaient 18 % plus susceptibles d'obtenir un soulagement de la céphalée (NPT = 10 [IC à 95 % : 6, 36]) et 38 % plus susceptibles d'atteindre une absence de douleur (NPT = 10 [IC à 95 % : 6, 30]) deux heures après l'administration de la dose. En outre, ils étaient trois fois plus susceptibles de présenter des nausées, des vomissements et une altération du goût que les patients ayant reçu un placebo (NPN = 5 [IC à 95 % : 3, 13]).

La crédibilité des données probantes disponibles portant sur l'efficacité clinique et le rapport coût-efficacité des triptans est douteuse; c'est pourquoi leur utilité pour les décideurs est mise en question. Le rapport du PEEM a exclu les recherches dans la base de données EMBASE et dans la documentation parallèle de la recherche documentaire, et cette dernière s'est restreinte aux études publiées en anglais. Il est possible que l'élimination de données des études admissibles dans le rapport du PEEM introduise un biais de sélection. Bien qu'un examinateur ait éliminé des données des comparaisons directes retenues, et qu'un deuxième examinateur ait vérifié les données portées en tableaux, les données provenant d'essais comparatifs avec traitement de référence n'ont été éliminées que par un seul examinateur. L'absence de formulaires d'extraction des données et la variété de la terminologie utilisée pour décrire les résultats ont fait qu'il a été difficile de reproduire cet examen.

On a observé des différences dans la consignation du nombre d'examen méthodiques recensés et au sujet de la présence ou non d'une méta-analyse. Bien que l'évaluation du PEEM

indiquait les limites des deux examens qui regroupaient les résultats des études comparant les triptans à un placebo, au lieu des études de comparaisons directes, le PEEM ne traitait pas des résultats dans le texte d'une autre publication qui résumait les taux de réponse après 24 heures.

Chez les adolescents, trois des huit essais évalués ont été publiés sous forme de résumé ou d'affiche; il est possible de noter des divergences dans les données dans les cas où les résumés sont comparés à des publications complètes. Plusieurs essais excluaient les patients qui ne souffraient pas de migraines durant la période de l'étude à titre de patients retenus au début de l'essai. Cette exclusion pourrait avoir entraîné un biais de sélection puisque les patients dont la migraine est moins intense ou moins fréquente risquent de n'avoir pas été représentés, ce qui pourrait provoquer une sous-estimation de l'efficacité des triptans. L'effet placebo important observé dans ces études peut être influencé par la plus courte durée des migraines observée chez les adolescents et par la nécessité du consentement d'un adulte afin d'obtenir le médicament à l'étude.

Toujours chez les adolescents, on a observé des différences significatives en faveur du sumatriptan en ce qui a trait aux mesures d'efficacité. Ainsi, pour chaque groupe de 100 migraineux traités par le sumatriptan, 66 ressentait un soulagement de la céphalée et 39 affichaient une absence de douleur deux heures après l'administration de la dose. Les valeurs du risque relatif indiquent que les patients ayant reçu le sumatriptan étaient 18 % plus susceptibles d'obtenir un soulagement de la céphalée et 38 % plus susceptibles d'atteindre une absence de douleur, mais qu'ils étaient trois fois plus susceptibles de présenter des nausées, des vomissements et une altération du goût que les patients ayant reçu un placebo. Par ailleurs, dix migraineux doivent être traités par le sumatriptan pour qu'un patient obtienne un soulagement de la céphalée ou une absence de douleur; un autre patient ayant reçu du sumatriptan a présenté des nausées, des

vomissements ou une altération du goût pour chaque groupe de cinq patients traités.

La majeure partie de la documentation évaluant le rapport coût-efficacité des triptans est d'une utilité limitée pour les décideurs en matière de soins de santé. Tout d'abord, peu d'études comparent tous les triptans offerts au Canada. Nous avons recensé une étude économique canadienne³⁶ comparant le rapport coût-efficacité entre quatre des six triptans. Les autres études économiques canadiennes recensées comparaient un triptan et un traitement habituel autre que par un triptan^{11,57-59}. Il existe quelques études économiques non canadiennes qui effectuent une comparaison sur le rapport coût-efficacité entre les six triptans. Trois d'entre elles^{39,43,46} examinent le rapport coût-efficacité de tous les triptans, tandis que les sept autres comparent deux triptans^{40-42,45} ou quelques triptans entre eux³⁶⁻³⁸.

Deuxièmement, la plupart des études économiques examinées ne tenaient compte que du coût des médicaments^{37-39,43,45}. Deux études économiques sur 12 examinaient les coûts directs et indirects. Dans la plupart des études, les coûts associés à la prise en charge des EI, à l'utilisation de médicaments de rattrapage et à la récurrence des migraines n'étaient pas calculés^{36-39,43}. Le fait de négliger les autres paramètres relatifs au coût dans les modèles économiques restreint l'utilité de ces études pour certains décideurs en matière de soins de santé.

Troisièmement, les différences entre les méthodes utilisées pour évaluer les effets sur le coût compliquent l'interprétation des résultats des évaluations économiques existantes. Les lignes directrices de l'ACMTS en matière d'évaluation économique recommandent de mettre l'accent sur l'utilisation de critères pertinents et valides de la plus haute importance pour la santé des patients et sur la détermination de l'efficacité, les données probantes sur les résultats finaux étant privilégiées aux données probantes portant sur des critères de substitution validés⁶⁰. Les études économiques examinées utilisaient divers critères et méthodes cliniques. Certaines études^{37-39,43} exprimaient les repères du rapport coût-efficacité lors de l'établissement

des critères cliniques traditionnels liés à l'AD consécutive à la migraine, tandis que d'autres^{36,40} utilisaient les APSI. Reeder *et al.*³⁸ ont évalué le coût par 100 patients avec ACD (AD après deux heures, prolongée pendant une période de 24 heures), tandis que Adelman et Belsey³⁷ ont calculé le coût nécessaire à l'atteinte d'une AD dans les deux heures suivant l'administration de la dose. Thompson *et al.*³⁶ ont exclu de leur analyse les coûts associés à la prise en charge des EI, tandis que Zhang et Hay⁴⁰ les ont inclus. De telles différences limitent la comparabilité des résultats entre les études, et par conséquent, leur utilité pour les décideurs.

Quatrièmement, le fait de se fier à une source de données cliniques remet en question la qualité de la plupart des études sur le rapport coût-efficacité. Huit études économiques sur 12 dépendaient de données cliniques provenant de la méta-analyse effectuée par Ferrari *et al.*²⁵ Bien que cette dernière ait contribué à la compréhension de l'efficacité de chaque triptan en l'absence de données cliniques comparant de nombreux triptans au moyen de diverses mesures composées d'efficacité, la validité des résultats est sérieusement remise en question en raison des résultats des examens du PEEM et de la FDA. Étant donné les préoccupations au sujet de la validité des résultats de la méta-analyse de Ferrari *et al.*²⁵, la réalisation d'une étude sur le rapport coût-efficacité qui serait utile aux décideurs en matière de soins de santé prouverait la sensibilité des résultats relatifs à l'efficacité provenant de diverses sources de données cliniques.

Une recherche visant à déterminer le triptan le plus efficace devrait également tenir compte de la forme générique du sumatriptan, laquelle est offerte au Canada à la moitié du coût moyen d'autres triptans^{61,62}. Puisqu'on associe les triptans à des augmentations des coûts directs de soins de santé attribuables aux coûts élevés des médicaments¹⁸, la forme générique du sumatriptan à moitié prix pourrait représenter le triptan le plus efficace du point de vue du payeur de soins de santé. Bien que le potentiel sur le rapport coût-efficacité qu'offre la forme générique du sumatriptan n'ait pas été étudié,

cette dernière semble constituer un attrait économique pour les payeurs de soins de santé en l'absence d'un tableau comparatif crédible sur l'efficacité clinique de tous les triptans.

9 CONCLUSION

Chez l'adulte, les résultats d'une étude méthodique qui comporte de petites lacunes laisse à penser qu'on dispose d'un nombre insuffisant de données probantes afin d'évaluer l'équilibre entre les avantages et les inconvénients du rizatriptan par rapport au sumatriptan puisque les comparaisons directes n'examinent pas les critères comme le soulagement continu pendant 24 heures ni l'uniformité de l'effet à long terme. Il y a lieu de croire à partir d'un essai que le rizatriptan à 10 mg est supérieur au sumatriptan à 100 mg pour ce qui est du soulagement de la céphalée et des nausées et du retour à un fonctionnement normal après deux heures. Il y a également lieu de croire que le rizatriptan est supérieur au naratriptan pour ce qui est du soulagement de la céphalée, de la photophobie et de la phonophobie, et que l'effet se poursuit jusqu'à 24 heures. Il semble aussi que le sumatriptan soit supérieur au naratriptan pour ce qui est du soulagement de la céphalée après quatre heures, et de bonnes données probantes laissent à croire qu'il n'y a pas de différences en ce qui a trait aux douleurs thoraciques, aux sensations d'oppression ou aux effets ressentis sur le système nerveux central entre l'élétriptan, le naratriptan, le rizatriptan, le sumatriptan et le zolmitriptan. Davantage de comparaisons entre les triptans, autres qu'avec le sumatriptan, sont toutefois nécessaires.

Chez l'adolescent, six essais de faible qualité indiquent que les migraineux ayant reçu du naratriptan, du zolmitriptan, du rizatriptan, du sumatriptan par voie orale ou de l'élétriptan ne montrent aucune différence significative quant aux mesures d'efficacité comparativement aux patients ayant reçu un placebo. Lorsque les mesures d'efficacité provenant de deux essais de qualité moyenne et élevée ont été regroupées, les valeurs du risque relatif indiquaient que les migraineux qui avaient reçu du sumatriptan à

20 mg en vaporisation nasale étaient 18 % plus susceptibles d'obtenir un soulagement de la céphalée et 38 % plus susceptibles d'atteindre une absence de douleur deux heures après l'administration de la dose que les patients ayant reçu un placebo. De plus, ils étaient trois fois plus susceptibles de présenter des nausées, des vomissements et une altération du goût que les patients ayant reçu un placebo. Après avoir évalué les données probantes, nous avons découvert que des comparaisons directes étaient nécessaires et que des mesures devaient être prises afin de réduire l'introduction d'un biais de sélection et des effets placebo dans les études futures.

Des données probantes portant sur l'avantage clinique du succinate de sumatriptan par rapport à un placebo laissent à penser que les patients adultes ayant reçu du sumatriptan à 50 et à 100 mg présentaient de façon uniforme des taux de soulagement de la céphalée variant entre 49 et 67 % après deux heures à la suite de neuf crises lors de deux essais comparatifs avec placebo. Quant à eux, les patients adolescents ayant reçu du sumatriptan à 20 mg en vaporisation nasale étaient 18 % plus susceptibles d'obtenir un soulagement de la céphalée et 38 % plus susceptibles d'atteindre une absence de douleur après deux heures que les patients ayant reçu un placebo identique. Enfin, les patients ayant reçu du sumatriptan en vaporisation nasale étaient trois fois plus susceptibles de présenter des nausées, des vomissements et une altération du goût que les patients ayant reçu un placebo.

Des études économiques montrent que l'élétriptan, le rizatriptan et l'almotriptan sont les triptans les plus efficaces d'après divers groupes de méthodes, de données cliniques et d'hypothèses. Nous n'avons trouvé aucune étude de qualité élevée à l'appui de ces triptans, et nous avons découvert que la plupart des études n'incluaient que les coûts des médicaments dans leurs analyses, ce qui rendait leurs résultats inapplicables aux décideurs en matière de soins de santé qui désiraient examiner la perspective sociétale.

Notre interprétation des résultats des études économiques s'est vue limitée par plusieurs caractéristiques des études. Tout d'abord, les études économiques disponibles différaient quant aux méthodes utilisées afin d'évaluer les résultats. Deuxièmement, la plupart des études économiques ne comparaient qu'un petit nombre de triptans. Troisièmement, la plupart des études économiques ne tenaient compte que des coûts des médicaments dans leurs modèles et négligeaient les autres paramètres de coûts tels que l'utilisation des ressources, la perte de productivité et le coût associé à la prise en charge des EI.

Le présent examen portant sur l'efficacité clinique comparative n'aborde pas certains enjeux reconnus par les cliniciens, notamment le fait que la réponse des patients à l'un ou l'autre des triptans est imprévisible et que l'on favorise le traitement précoce de la migraine pendant que la douleur est encore légère. Bien que les taux de réponse des groupes de patients représentent un précieux guide, il existe des différences individuelles au sein des préférences, des réponses et des effets indésirables des patients. Ainsi, un patient peut trouver qu'un triptan en particulier est plus efficace qu'un autre triptan et qu'il n'entraîne aucun effet indésirable, tandis qu'un autre patient peut avoir des réactions opposées. Plusieurs études de faible qualité ont examiné la réaction de patients ayant mal répondu à un triptan lorsqu'ils changeaient de

traitement. Des études portant sur le traitement précoce indiquent que les taux d'AD deux heures après le traitement sont plus élevés lorsque le traitement est instauré aux premiers signes légers de migraine. Dans la pratique, il est fréquent de procéder à un changement de médicament entre triptans, on favorise l'instauration précoce du traitement et il est possible d'observer des différences en ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques de ces médicaments.

Bien que l'évaluation de la qualité et la synthèse du rapport du PEEM aient fourni une occasion d'utiliser la recherche subventionnée par l'ACMTS afin de réduire au minimum le dédoublement des recherches et de satisfaire aux échéanciers, elles comportent également des limites. Afin de compenser le fait que la population des adolescents n'ait pas fait l'objet d'une évaluation dans le rapport du PEEM, une étude méthodique supplémentaire a été réalisée. Les données probantes présentées au sujet de la population adulte est à jour jusqu'au mois de mai 2005 puisque la recherche documentaire n'a pas été mise à jour pour cet examen. Ainsi, les données probantes pertinentes qui pourraient avoir été publiées depuis cette date n'ont pas été incluses dans notre examen sur l'efficacité des triptans chez l'adulte, et il pourrait exister des essais dans le registre des essais cliniques qui pourraient contribuer à l'établissement d'éventuelles politiques.

10 RÉFÉRENCES

1. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine: current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346(4):257-70.
2. Diamond S, Wenzel R. Practical approaches to migraine management: a systematic review of the literature. *CNS Drugs* 2002;16(6):385-403.
3. Lambert J, Carides GW, Meloche JP, Gerth WC, Marentette MA. Impact of migraine symptoms on health care use and work loss in Canada in patients randomly assigned in a phase III clinical trial. *Can J Clin Pharmacol* 2002;9(3):158-64.
4. Lipton RB, Stewart WF. Prevalence and impact of migraine. *Neurol Clin* 1997;15(1):1-13.
5. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24 Suppl 1:9-160. Accessible au : http://216.25.100.131/upload/CT_Clas/ihc_II_main_no_print.pdf
6. O'Brien B, Goeree R, Streiner D. Prevalence of migraine headache in Canada: a population-based survey. *Int J Epidemiol* 1994;23(5):1020-6.
7. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of

- health care use. *Neurology* 2002;58(6):885-94.
8. Luo N, Koh Y, Tan CH, Kua EH, Li SC. Drug utilization review of risperidone for outpatients in a tertiary referral hospital in Singapore. *Hum Psychopharmacol* 2004;19(4):259-64.
 9. Winner P, Lewis D, Visser WH, Jiang K, Ahrens S, Evans JK, et al. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2002;42(1):49-55.
 10. Cooke L, Becker W. Migraine prevalence, disability, and treatment: Canadian Women and Migraine Survey 2005 [abstract]. *Can J Neurol Sci* 2006;33(Suppl 1):S27-S28.
 11. Caro G, Getsios D, Caro JJ, Raggio G, Burrows M, Black L. Sumatriptan: economic evidence for its use in the treatment of migraine, the Canadian comparative economic analysis. *Cephalalgia* 2001;21(1):12-9.
 12. Adelman JU, Adelman LC, Freeman MC, Von Seggern RL, Drake J. Cost considerations of acute migraine treatment. *Headache* 2004;44(3):271-85.
 13. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41(7):646-57.
 14. van Roijen L, Essink-Bot ML, Koopmanschap MA, Michel BC, Rutten FF. Societal perspective on the burden of migraine in The Netherlands. *Pharmacoeconomics* 1995;7(2):170-9.
 15. O'Bryant SE, Marcus DA, Rains JC, Penzien DB. Neuropsychology of migraine: present status and future directions. *Expert Rev Neurother* 2005;5(3):363-70.
 16. Winner P, Rothner AD, Saper J, Nett R, Asgharnejad M, Laurenza A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics* 2000;106(5):989-97. Accessible au : <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/represent/106/5/989> (consulté le 7 juillet 2006).
 17. Stang P, Cady R, Batenhorst A, Hoffman L. Workplace productivity: a review of the impact of migraine and its treatment. *Pharmacoeconomics* 2000;19:231-44.
 18. Lofland JH, Nash DB. Oral serotonin receptor agonists: a review of their cost effectiveness in migraine. *Pharmacoeconomics* 2005;23(3):259-74.
 19. Lofland JH, Kim SS, Batenhorst AS, Johnson NE, Chatterton ML, Cady RK, et al. Cost-effectiveness and cost-benefit of sumatriptan in patients with migraine. *Mayo Clin Proc* 2001;76(11):1093-101.
 20. Michel P. Socioeconomic costs of headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editors. *The headaches*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
 21. Lofland JH, Locklear JC, Frick KD. Different approaches to valuing the lost productivity of patients with migraine. *Pharmacoeconomics* 2001;19(9):917-25.
 22. Osterhaus JT, Gutterman DL, Plachetka JR. Healthcare resource and lost labour costs of migraine headache in the US. *Pharmacoeconomics* 1992;2(1):67-76.
 23. Von KM, Stewart WF, Simon DJ, Lipton RB. Migraine and reduced work performance: a population-based diary study. *Neurology* 1998;50(6):1741-5.
 24. Johnson K. Migraine therapy: balancing efficacy and safety with quality of life and cost. *Formulary* 2002;37(12):634-44.
 25. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet North Am Ed* 2001;358(9294):1668-75.
 26. Mannix LK. Efficacy, tolerability, and health care costs of triptans for acute migraine treatment. *Headache Q* 2002;13(1):19-24.
 27. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55(6):754-62.

28. Helfand M, Peterson K. *Drug class review on triptans: final report update 3*. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2005. Accessible au : <http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness/reports/documents/Triptans%20Final%20Report%20Update%2034.pdf> (consulté en juillet 2006).
29. Sampson M, Barrowman NJ, Moher D, Klassen TP, Pham B, Platt R, et al. Should meta-analysts search Embase in addition to Medline? *J Clin Epidemiol* 2003;56(10):943-55.
30. Rothner AD, Wasiewski W, Winner P, Lewis D, Stankowski J. Zolmitriptan oral tablet in migraine treatment: high placebo responses in adolescents. *Headache* 2006;46(1):101-9.
31. Visser WH, Winner P, Strohmaier K, Klipfel M, Peng Y, McCarroll K, et al. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: results from a double-blind, single-attack study and two open-label, multiple-attack studies. *Headache* 2004;44(9):891-9.
32. Winner P, Rothner AD, Wooten JD, Webster C, Ames M. Sumatriptan nasal spray in adolescent migraineurs: a randomized, double-blind, placebo-controlled, acute study. *Headache* 2006;46(2):212-22.
33. Rothner A, Edwards K, Kerr L, DeBussey S, Asgharnejad M. Efficacy and safety of naratriptan tablets in adolescent migraine. *J Neurol Sci* 1997;150:S106.
34. Winner P, Pransky A, Linder S, et al. Adolescent migraine: efficacy and safety of sumatriptan tablets [abstract]. *J Neurol Sci* 1997;S172.
35. Winner P, Linder S, Lipton RB, Islam N, Parsons B, Pitman V. Efficacy and safety of oral eletriptan for the treatment of acute migraine in adolescents [poster]. 8th EHF Congress; 2006 Apr; Valencia (Spain).
36. Thompson M, Gawel M, Desjardins B, Ferko N, Grima D. An economic evaluation of rizatriptan in the treatment of migraine. *Pharmacoeconomics* 2005;23(8):837-50.
37. Adelman JU, Belsey J. Meta-analysis of oral triptan therapy for migraine: number needed to treat and relative cost to achieve relief within 2 hours. *J Manag Care Pharm* 2003;9(1):45-52.
38. Reeder CE, Steadman S, Goldfarb SD. Economic comparison of oral triptans for management of acute migraine: implications for managed care. *Am J Manag Care* 2002;8(3 Suppl):S80-S84. Accessible au : http://www.ajmc.com/files/articlefiles/A14_2002febReederS80_84.pdf (consulté le 12 juin 2006).
39. Perfetto EM, Weis KA, Mullins CD, Subedi P, Healey PJ. An economic evaluation of triptan products for migraine. *Value Health* 2005;8(6):647-55.
40. Zhang L, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of rizatriptan and sumatriptan versus Cafergot® in the acute treatment of migraine. *CNS Drugs* 2005;19(7):635-42.
41. Williams P, Reeder CE. Cost-effectiveness of almotriptan and rizatriptan in the treatment of acute migraine. *Clin Ther* 2003;25(11):2903-19.
42. Williams P, Reeder CE. A comparison of the cost-effectiveness of almotriptan and sumatriptan in the treatment of acute migraine using a composite efficacy/tolerability end point. *J Manag Care Pharm* 2004;10(3):259-65.
43. Mullins CD, Weis KA, Perfetto EM, Subedi PR, Healey PJ. Triptans for migraine therapy: a comparison based on number needed to treat and doses needed to treat. *J Manag Care Pharm* 2005;11(5):394-402.
44. Kelman L, Von Seggern RL. Using patient-centered endpoints to determine the cost-effectiveness of triptans for acute migraine therapy. *Am J Ther* 2006;13(5):411-7.
45. Wells N, Hettiarachchi J, Drummond M, DPhil M, Carter D, Parpia T, et al. A cost-effectiveness analysis of eletriptan 40 and 80 mg versus sumatriptan 50 and 100 mg in the acute treatment of migraine. *Value Health* 2003;6(4):438-47.
46. Gracia-Naya M, Rejas Gutiérrez J, Latorre Jiménez A, González García P. Evaluación económica del tratamiento de la crisis aguda de migraña con triptanes en España [Economic evaluation of acute migraine attack treatment with triptans in Spain]. *Neurologia* 2005;20(3):121-32.

47. Gracia-Naya M. Coste-eficacia del tratamiento con triptans en España [Cost effectiveness of treatment with triptanes in Spain]. *Rev Neurol* 2001;33(10):921-4.
48. Gerth WC, Carides GW, Dasbach EJ, Visser WH, Santanello NC. The multinational impact of migraine symptoms on healthcare utilisation and work loss. *Pharmacoeconomics* 2001;19(2):197-206.
49. Pryse-Philips W. Comparison of oral eletriptan (40-80mg) and oral sumatriptan (50-100mg) for the treatment of acute migraine: a randomised, placebo-controlled trial in sumatriptan-naïve patients. *Cephalalgia* 1999;19:355.
50. McCormack PL, Foster RH. Rizatriptan: a pharmacoeconomic review of its use in the acute treatment of migraine. *Pharmacoeconomics* 2005;23(12):1283-98.
51. Perfetto EM, Subedi P, Healey PJ, Weis KA. Economic and patient-reported outcomes of oral triptans in the treatment of migraine. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2005;5(5):553-66.
52. Culley EJ. Which is more elusive, the pot of gold at the end of a rainbow or determining the most cost-effective triptan? [éditorial]. *J Manag Care Pharm* 2005;11(6):513-5.
53. Dowson A, Kilminster S. Triptan medications to treat acute migraine [multiple letters]. *Lancet* 2002;359(9312):1151-2.
54. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. *Maxalt/Rizatriptan Benzoate. Company: Merck. Application No: 20864 & 20865. Approval date: 6/29/1998* [FDA approval package]. Rockville (MD): The Center; 1998. Accesible au : <http://www.fda.gov/cder/foi/nda/98/20864-20865.htm> (consulté le 2 octobre 2006).
55. White R, Ho MJ, Joish VN, Biskupiak J. Triptan use in the real world. *P & T* 2005;30(4):199-201.
56. Silberstein SD. Analyses of cost-effectiveness of migraine therapies should consider multiple measures [multiple letters]. *J Manag Care Pharm* 2003;9(3):279-82.
57. Caro JJ, Getsios D, Raggio G, Caro G, Black L. Treatment of migraine in Canada with naratriptan: a cost-effectiveness analysis. *Headache* 2001;41(5):456-64.
58. Evans KW, Boan JA, Evans JL, Shuaib A. Economic evaluation of oral sumatriptan compared with oral caffeine/ergotamine for migraine. *Pharmacoeconomics* 1997;12(5):565-77.
59. Ilersich L. *Évaluation économique du sumatriptan dans le traitement des crises migraineuses aiguës* [Aperçu technologique : produits pharmaceutiques numéro 6]. Ottawa: Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 1997. Accessible au : http://www.cadth.ca/media/pdf/sumatript_ov_f.pdf (consulté le 2 août 2006).
60. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. *Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada*. 3^e éd. Ottawa: L'Agency; 2006. Accessible au : http://www.cadth.ca/media/pdf/186_econom icguidelines_f.pdf
61. *Manitoba drug benefits & interchangeability formulary amendments*. [Bulletin #51]. Winnipeg: Manitoba Health; 2006. Accessible au : <http://www.gov.mb.ca/health/mdbif/bulletin 51.pdf> (consulté le 16 août 2006).
62. *Health care insurance plan and services*. Edmonton: Alberta Government; 2006. Accessible au : <http://www.ab.bluecross.ca/dbl/publications .html> (consulté le 16 mai 2006).

ANNEXES

**Disponibles sur le site Web de l'ACMTS au
www.acmts.ca**