

RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

NEUROTOXINE DE CLOSTRIDIUM BOTULINUM DE TYPE A SANS PROTÉINES COMPLEXANTES (Xeomin – Merz Pharma Canada Ltd.) Indication : blépharospasme

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que Xeomin soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement du blépharospasme selon les mêmes modalités que Botox.

Motifs de la recommandation :

1. Le CCCEM estime que l'efficacité de Xeomin dans le traitement du blépharospasme est comparable à celle de Botox. Il fonde son jugement sur les résultats d'un essai clinique randomisé et contrôlé démontrant que Xeomin n'est pas inférieur à Botox dans la variation du score Jankovic par rapport au moment de référence; ce score dénote les symptômes du blépharospasme. Les effets néfastes de Xeomin, y compris les incidents indésirables potentiellement dus à la diffusion de la toxine, sont semblables à ceux de Botox.
2. Au coût de 330 \$ le flacon de 100 U, Xeomin est moins cher que Botox dont le flacon de 100 U coûte 357 \$.

À souligner :

Les patients recrutés dans les essais cliniques évaluant Xeomin dans le blépharospasme présentaient une réponse thérapeutique stable à la toxine botulinique; par conséquent, rien de probant n'indique que l'utilisation subséquente de Xeomin serait efficace si Botox n'avait pas produit l'effet thérapeutique escompté.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation de Xeomin, préparation de toxine botulinique de type A, dans le traitement du blépharospasme, de la dystonie cervicale à prédominance rotationnelle (torticolis spasmodique) et de la spasticité des membres supérieurs suivant un accident vasculaire cérébral. La présente recommandation s'applique exclusivement à l'indication du blépharospasme.

La toxine botulinique de type A est une neurotoxine qui inhibe la libération d'acétylcholine à la jonction neuromusculaire, prévenant ainsi temporairement la contraction musculaire. Xeomin se distingue de Botox, seule autre préparation de toxine botulinique de type A sur le marché canadien, par l'absence de protéines complexantes.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Xeomin se présente en poudre à reconstituer (flacon de 100 U); le médicament s'administre par injection intramusculaire. La posologie recommandée par Santé Canada est de 1,25 U à 2,5 U à chacun des sites d'injection initialement; habituellement, plusieurs injections dans chaque œil sont nécessaires dans le traitement du blépharospasme. La dose initiale ne devrait pas être supérieure à 25 U par œil et la dose totale subséquente ne devrait pas dépasser 70 U par séance de traitement. L'intervalle recommandé entre les séances est d'au moins 12 semaines.

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le CCCEM a examiné l'évaluation du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), à savoir une étude méthodique d'essais cliniques à double insu, contrôlés et randomisés (ECR) sur Xeomin et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

Essais cliniques

L'étude méthodique du PCEM englobe trois ECR à double insu auprès de personnes atteintes de blépharospasme, soit un essai clinique contrôlé par placebo et deux essais cliniques comparant Xeomin et Botox.

- L'essai Roggenkamper (N = 303) est un ECR à double insu évaluant la non-infériorité de Xeomin par rapport à Botox. L'effet thérapeutique est évalué trois semaines après le début de l'essai; le suivi dure 16 semaines ou jusqu'à ce qu'une autre cure soit nécessaire.
- L'essai NCT00761592 (N = 65) inédit évalue la supériorité de Xeomin par rapport à Botox. L'effet thérapeutique est évalué quatre semaines après le début de l'essai et le suivi va jusqu'à 14 semaines. Après 11 semaines, les participants avaient la possibilité de demander un autre traitement. L'information sur cet essai qui n'a pas été mené par le fabricant est limitée.
- L'essai 433 (N = 109), inédit lui aussi, évalue la supériorité de Xeomin par rapport au placebo. L'effet thérapeutique est évalué six semaines après le début de l'étude et le suivi dure jusqu'à 20 semaines ou jusqu'à ce qu'une autre cure soit nécessaire.

Tous les essais cliniques ont recruté des patients ayant présenté une réponse thérapeutique stable à Botox. En raison de cette inclusion restreinte aux patients pour qui Botox a été efficace, il est difficile d'appliquer les résultats de ces essais aux groupes de patients jamais traités encore ou dont la réponse thérapeutique à Botox est insuffisante au début ou au fil du temps. Les doses de Xeomin et de Botox à l'étude ont été déterminées d'après les doses de Botox avant les essais; dans tous les essais, la dose totale n'a jamais dépassé 100 U. Les essais Roggenkamper et 433 autorisent la prise de médicaments étrangers au traitement du blépharospasme, et la poursuite du traitement médicamenteux à dose stable de la dystonie focale quel qu'il soit. Les participants sont affligés d'un blépharospasme d'intensité modérée comme en témoignent les scores de référence des échelles de mesure des symptômes, tels l'échelle Jankovic et l'indice de gravité de l'incapacité due au blépharospasme (BSDI pour *Blepharospasm Severity of Disability Index*). Les abandons sont peu nombreux dans les trois essais cliniques. Ceux-ci sont trop brefs pour évaluer comme il se doit la formation d'anticorps neutralisants, les effets néfastes à long terme ou la durée de traitement optimale.

Critères de jugement

Les critères de jugement ne sont pas les mêmes dans les trois essais cliniques.

L'essai Roggenkamper opte pour le score sommatif Jankovic à la semaine trois (écart de non-infériorité de 0,8 point). La variation du score BSDI à la quatrième semaine par rapport au moment de référence constitue le principal critère de jugement de l'essai NCT00761592. Enfin, le principal critère de jugement de l'essai clinique 433, l'essai contrôlé par placebo, est la variation du score de la sous-échelle de gravité Jankovic à la semaine six par rapport au moment de référence.

- Le score Jankovic sommatif exprime les répercussions du blépharospasme; il va de zéro à huit, et plus il est élevé, plus les répercussions sont importantes. L'échelle Jankovic comprend deux sous-échelles : celle de la gravité (score allant de zéro à quatre) et celle de la fréquence (score variant de zéro à quatre). La variation de deux points du score sommatif représente une variation d'importance clinique validée.
- L'indice BSDI rend compte de l'état fonctionnel et il comporte six éléments dont le score va de zéro à quatre : lire, conduire un véhicule, regarder la télévision, magasiner, accomplir les activités quotidiennes et marcher; plus le score est élevé, plus l'incapacité fonctionnelle est grande. La variation de 0,7 point du score BSDI constitue une variation de portée clinique validée.

En outre, le CCCEM s'est attardé à d'autres paramètres examinés dans l'étude méthodique du PCEM, à savoir l'évaluation de l'efficacité globale, la présence d'anticorps neutralisants et la durée de l'effet thérapeutique. Aucun des trois essais cliniques ne mesure la qualité de vie.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Deux des essais cliniques examinés, les essais Roggenkamper et NCT00761592, comparent Xeomin à Botox. Le premier observe une amélioration du score sommatif Jankovic (principal critère de jugement) à la troisième semaine tant dans le groupe de Xeomin que dans le groupe de Botox (respectivement -2,83 et -2,65), et il démontre la non-infériorité de Xeomin par rapport à Botox ($\Delta = -0,23$, IC à 95 % : -0,68 à 0,22). L'amélioration des points de vue du score BSDI et de l'évaluation de l'efficacité globale par le patient et par le chercheur est du même ordre dans les deux groupes. L'essai NCT00761592 constate également des différences sans portée statistique entre Xeomin et Botox. Les variations par rapport au moment de référence observées dans l'essai Roggenkamper sont d'importance clinique dans le groupe de Xeomin et dans le groupe de Botox.
- Dans l'essai clinique 433, l'amélioration du score de la sous-échelle de gravité Jankovic à la semaine six dans le groupe de Xeomin est statistiquement significative par rapport à celle notée dans le groupe sous placebo ($\Delta = -1,0$; IC à 95 % : -1,4 à -0,6), et la différence est de portée clinique. Sous les angles de la sous-échelle de fréquence Jankovic, du score sommatif Jankovic, de l'indice BSDI et de l'évaluation de l'efficacité globale par le patient et par le chercheur, Xeomin fait mieux que le placebo de manière statistiquement significative.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Dans les trois essais cliniques, la proportion des participants ayant subi un effet indésirable grave est basse et comparable dans les divers groupes d'intervention, variant de 0 à 3,2 %. Il n'y a eu aucun abandon pour cause d'effet indésirable.

- Les études 433 et Roggenkamper font état de l'apparition d'anticorps neutralisants. L'analyse de détection s'est révélée positive chez deux patients du groupe de Xeomin et aucun du groupe de Botox à la dernière consultation de l'étude, et ces deux patients ont manifesté une réponse thérapeutique. Les études sont trop brèves pour qu'il soit possible d'évaluer véritablement la formation d'anticorps et ses conséquences cliniques.
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives dans la proportion de patients mentionnant un effet indésirable entre les groupes d'intervention; cependant, dans l'étude Roggenkamper, les proportions sont basses (de 27 % à 29 %) par rapport aux autres études (de 62 % à 70 % dans l'étude 433 et de 68 % à 73 % dans l'étude NCT00761592).
- La toxine botulinique peut se répandre dans les muscles adjacents et ainsi causer une paralysie et de la faiblesse musculaire. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les groupes d'intervention dans les trois études quant aux incidents indésirables liés à la diffusion de la toxine, bien que, dans l'étude 433, la fréquence de la ptose soit statistiquement plus élevée dans le groupe de Xeomin que dans le groupe sous placebo (18,9 % contre 8,0 %).

Coût et rapport coût-efficacité

La comparaison de coût entre Xeomin et Botox dans le traitement du blépharospasme présentée par le fabricant repose sur la théorie voulant que les deux médicaments soient équivalents quant à l'efficacité clinique, à l'innocuité et à la dose unitaire, comme en font foi les résultats de l'étude Roggenkamper. Xeomin coûte moins cher que Botox (330 \$ le flacon de 100 U contre 357 \$). Si l'on utilise le même nombre de flacons de Xeomin que de Botox, le traitement à l'aide de Xeomin est alors plus économique.

Autres sujets de discussion :

- La monographie de Xeomin souligne que les doses unitaires recommandées ne sont pas interchangeables avec celles des autres préparations de toxine botulinique, notamment Botox. Cet énoncé paraît dans la monographie d'autres préparations de toxine botulinique de type A.
- Le CCCEM constate que les essais cliniques sont trop brefs pour évaluer comme il se doit la formation d'anticorps ou la réponse thérapeutique aux injections séquentielles de Xeomin; par conséquent, les données des essais examinés ne sont pas suffisantes pour démontrer que Xeomin est moins immunogène que Botox du fait qu'il ne comporte pas de protéines complexantes.
- Le traitement de première intention du blépharospasme consiste en des interventions comportementales et environnementales destinées à réduire au minimum la stimulation sensorielle et l'irritation. Les lignes directrices appuient la toxine botulinique en tant qu'option thérapeutique de deuxième intention.
- Le CCCEM propose aux cliniciens d'opter pour une dose basse de toxine botulinique de type A et un long intervalle entre les injections afin de réduire le plus possible le risque de formation d'anticorps neutralisants susceptibles de provoquer l'échec thérapeutique.

Membres du CCCEM présents :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk et Kelly Zarnke, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Membres du CCCEM absents :

Aucun.

Conflits d'intérêts :

Les membres du CCCEM n'ont aucun conflit d'intérêts à déclarer concernant cette présentation.

À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation. L'aperçu de ces examens ainsi que la recommandation en langage simple paraissent sur le site Web de l'ACMTS.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels en vertu du principe de confidentialité du PCEM.

La recommandation du CCCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.