

RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

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

Indication : dystonie cervicale (torticolis spasmodique)

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 de la dystonie cervicale à prédominance rotationnelle (torticolis spasmodique) selon les mêmes modalités que Botox.

Motifs de la recommandation

1. Le CCCEM estime que Xeomin est d'efficacité équivalente à celle de Botox dans le traitement de la dystonie cervicale. Ce jugement est fondé sur les résultats d'un essai clinique contrôlé et randomisé démontrant que Xeomin n'est pas inférieur à Botox quant à la variation du score de gravité à l'échelle d'évaluation de Toronto (TWSTRS pour *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*) des symptômes de la dystonie cervicale. 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 unités, Xeomin est moins cher que Botox dont le flacon de 100 unités coûte 357 \$.

À souligner

Rien de probant n'indique que l'administration séquentielle de Xeomin serait efficace si Botox n'avait pas produit l'effet thérapeutique souhaité, étant donné que les patients recrutés dans les essais cliniques sur Xeomin n'ont jamais été traités auparavant à l'aide de la toxine botulinique pour certains ou ont manifesté une réponse thérapeutique stable à la toxine pour d'autres.

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 (AVC). La présente recommandation s'applique exclusivement à l'indication de la dystonie cervicale.

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.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Xeomin se distingue de Botox, seule autre préparation de toxine botulinique de type A sur le marché canadien, par l'absence de protéines complexantes.

Xeomin se présente en poudre à reconstituer (flacon de 100 unités [U]); le médicament s'administre par injection intramusculaire. La monographie de Santé Canada recommande que la posologie du médicament dans la dystonie cervicale soit personnalisée selon le muscle visé et que le maximum au site d'injection soit de 50 U. Habituellement, la dose totale maximale sera de 200 U, quoiqu'elle puisse aller jusqu'à 300 U dans certains cas. L'intervalle recommandé entre les cures est d'au moins trois mois.

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 contrôlés et randomisés (ECR) sur Xeomin et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

Essais cliniques

L'étude méthodique du PCEM couvre trois ECR sur la dystonie cervicale : un essai clinique contrôlé par placebo et deux essais cliniques comparant Xeomin et Botox. Le fabricant a parrainé les trois essais, qui ont tous recruté des participants affligés de dystonie cervicale à prédominance rotationnelle.

- L'étude Benecke (N = 466) est un ECR à double insu évaluant la non-infériorité de Xeomin par rapport à Botox chez des patients ayant déjà manifesté une réponse thérapeutique optimale stable à la toxine botulinique. L'effet thérapeutique d'une cure est évalué quatre semaines après le début de l'étude, et le suivi s'étire jusqu'à 16 semaines.
- L'étude 408 (N = 233) est un ECR à double insu inédit évaluant la supériorité de Xeomin à des doses fixes (doses totales de 120 U et de 240 U) par rapport au placebo. L'effet thérapeutique d'une cure est évalué quatre et huit semaines après le début de l'étude, et le suivi dure 20 semaines au maximum. Près de 40 % des participants n'ont jamais été traités auparavant, tandis que le reste a déjà reçu la toxine botulinique.
- L'étude 9801 (N = 53) est un essai clinique ouvert de détermination de la dose, inédit, évaluant l'effet de Xeomin administré dans deux muscles à dose fixe. Sa durée est de deux semaines, et son suivi non contrôlé va jusqu'à 120 jours. La variation du potentiel d'action musculaire composé durant l'activation maximale au muscle sternomastoïdien à la deuxième semaine par rapport à la valeur de référence constitue son principal critère de jugement. Cette étude est de pertinence restreinte en raison de sa conception et de la petite taille de son échantillon; par conséquent, le CCCEM ne lui a pas accordé autant d'importance qu'aux autres études.

Les études Benecke et 408 autorisent les participants à poursuivre leur traitement médicamenteux à dose stable de la dystonie focale quel qu'il soit. Les abandons sont peu nombreux dans les trois essais cliniques. Ceux-ci sont trop brefs pour évaluer véritablement la formation d'anticorps neutralisants, les effets néfastes à long terme ou la durée de traitement optimale.

Critères de jugement

L'essai clinique Benecke a pour principal critère de jugement la variation du score à la sous-échelle de gravité de l'échelle TWSTRS à la semaine quatre par rapport à la valeur de

référence. La variation du score total à l'échelle TWSTRS à la semaine quatre par rapport à la valeur de référence constitue le principal critère de jugement de l'étude 408, l'essai clinique contrôlé par placebo.

- Le score total de l'échelle TWSTRS exprime les répercussions de la dystonie cervicale; il va de 0 à 85, et plus il est élevé, plus les répercussions sont écrasantes. L'échelle se compose de trois sous-échelles : celle de la gravité (score de 0 à 35), celle de l'incapacité (score de 0 à 30) et celle de la douleur (score de 0 à 20).
L'échelle a été validée dans l'évaluation du traitement à l'aide de Botox, mais rien ne permet de déterminer l'écart de score minimal d'importance clinique du score total ou du score de l'une ou l'autre des sous-échelles.

En outre, le CCCEM a examiné d'autres paramètres dont il est question dans l'étude méthodique du PCME, soit l'évaluation de l'efficacité globale, la présence d'anticorps neutralisants, la dysphagie et la durée de l'effet thérapeutique. Aucun des trois essais cliniques ne se penche sur la qualité de vie ou des aspects de l'état fonctionnel.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- L'étude Benecke révèle la non-infériorité de Xeomin par rapport à Botox en vertu du principal critère de jugement, à savoir la variation du score moyen à la sous-échelle de gravité de l'échelle TWSTRS à la semaine quatre (= -0.33; IC à 95 % : -1,0 à 0,38). Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre Xeomin et Botox quant au score moyen à la sous-échelle de douleur ou quant à l'évaluation de l'efficacité globale, bien que l'on fasse remarquer que les scores de douleur de référence sont très bas et que l'effet serait difficile à détecter. L'étude ne dit rien à propos du score total de l'échelle TWSTRS, ni du score à la sous-échelle de l'incapacité.
- L'étude 408 démontre que Xeomin est plus efficace que le placebo. L'amélioration du score total moyen de l'échelle TWSTRS à la semaine quatre (principal critère de jugement) est statistiquement significative tant à la dose de 240 U (= -9,0; IC à 95 % : -12,0 à -5,9) qu'à la dose de 120 U (= -7,5; IC à 95 % : -10,4 à -4,6) par rapport au placebo. Du point de vue du score aux sous-échelles de l'échelle TWSTRS, Xeomin est également plus efficace que le placebo dans une mesure statistiquement significative.
 - L'analyse de sous-groupe, prédéterminée par le fabricant, des groupes de patients déjà traités et de patients jamais traités, axée sur le score total moyen de l'échelle TWSTRS constate que l'effet thérapeutique de la dose de 240 U est de plus grande ampleur que l'effet de la dose de 120 U dans le groupe déjà traité, mais le fabricant n'a pas procédé à l'analyse statistique de la relation.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Les incidents indésirables graves (dont la proportion varie de 0 % à 8,3 %) et les abandons pour cause d'effet indésirable sont peu nombreux et comparables d'un groupe d'intervention à un autre et d'une étude à une autre.

- Dans l'étude Benecke, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre Xeomin et Botox quant aux incidents indésirables (28 % contre 24 %), ni entre Xeomin aux doses de 240 U et de 120 U et le placebo dans l'étude 408 (56 % et 56 % contre 42 %). Chez les participants jamais traités auparavant de cette étude, les patients du groupe de Xeomin à la dose élevée sont plus nombreux à avoir subi un effet indésirable que les patients du groupe de Xeomin à la dose basse ou que ceux du groupe du placebo (respectivement 71 %, 58 % et 53 %).
- Dans l'étude Benecke, les effets indésirables reliés possiblement à la diffusion de la toxine, notamment la dysphagie, sont plus nombreux dans le groupe de Xeomin que dans le groupe de Botox (13,0 % contre 9,1 %), sans qu'il y ait de différences statistiquement significatives. La dysphagie serait proportionnelle à la dose dans l'étude 408 (jusqu'à 18,5 %), mais tous les incidents ont été considérés d'intensité légère.
- Dans les études Benecke et 408, la proportion des participants chez qui des anticorps neutralisants se forment est faible. Ainsi, l'analyse de six patients à la consultation finale est positive pour la première fois; deux de ces patients proviennent du groupe de Xeomin, les quatre autres, du groupe de Botox. Ces six patients n'ont pas tous manifesté une réponse thérapeutique. Dans l'étude 408, cinq patients, déjà traités auparavant à l'aide de la toxine botulinique, ont présenté des anticorps neutralisants durant l'étude, mais tous ont manifesté une réponse thérapeutique. Les études sont trop brèves pour qu'il soit possible d'évaluer comme il se doit la formation d'anticorps et ses conséquences cliniques.

Coût et rapport coût-efficacité

La comparaison de coût entre Xeomin et Botox dans le traitement de la dystonie cervicale 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 sur la foi des résultats de l'étude Benecke. 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

- 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.
- Dans la dystonie cervicale, le traitement médicamenteux oral est en seconde intention (la toxine botulinique étant de premier recours) en raison du risque d'effets indésirables et du fait que son efficacité clinique n'est pas appuyée par de solides données probantes.
- Si l'étude Benecke avait fait état du score total de l'échelle TWSTRS et de celui du sous-échelle d'incapacité, nous aurions eu une vue d'ensemble globale de l'effet de Xeomin et de Botox sur la dystonie cervicale.
- Le CCCEM souligne l'absence de données probantes sur l'évaluation de l'utilisation séquentielle de la toxine botulinique lorsque Botox n'a pas produit l'effet thérapeutique souhaité, étant donné que les essais cliniques sur Xeomin n'ont pas recruté de patients chez qui Botox a échoué. L'étude Benecke nous dit surtout si le patient déjà traité à l'aide de Botox peut passer à Xeomin à une dose semblable, sans offrir de l'information sur

Programme commun d'évaluation des médicaments

l'efficacité clinique comparative de Xeomin et de Botox dans la population jamais traitée auparavant.

- La monographie de Xeomin souligne que les doses unitaires recommandées ne sont pas interchangeables avec celles d'autres préparations de toxine botulinique, notamment Botox. Cet énoncé paraît dans la monographie d'autres préparations de toxine botulinique de type A.
- 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.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 18 novembre 2009

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 16 décembre 2009

© ACMTS, 2009

page 5 sur 5