

RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

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

Indication : spasticité consécutive à un accident vasculaire cérébral

Recommandation

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que Xeomin ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés dans l'indication de la spasticité des membres supérieurs secondaire à un accident vasculaire cérébral (AVC).

Motifs de la recommandation

1. Aucun essai clinique ne compare directement Xeomin et Botox dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs consécutive à un AVC; par conséquent, l'efficacité comparative de Xeomin dans cette affection, par rapport à Botox, est incertaine.
2. Le seul essai clinique randomisé et contrôlé par placebo (N = 148) que couvre l'étude méthodique sur Xeomin dans la spasticité consécutive à un AVC indique que Xeomin est plus efficace que le placebo, dans une mesure statistiquement significative, quant à la proportion de patients dont l'état s'améliore d'un point à l'échelle Ashworth, qui mesure la spasticité. À noter cependant que la corrélation entre l'échelle Ashworth et la capacité fonctionnelle est plutôt médiocre. L'effet de Xeomin sur le plan des aspects fonctionnels dans la spasticité des membres supérieurs secondaire à un AVC est incertain, et l'essai clinique ne se penche pas sur la question de la qualité de vie.

À souligner

À la lumière des présents motifs de la recommandation, les régimes d'assurance médicaments souhaiteront peut-être revoir les données probantes sur l'effet de toutes les préparations de toxine botulinique de type A sur la capacité fonctionnelle et la qualité de vie dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs consécutive à un AVC.

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 AVC. La présente recommandation s'applique exclusivement à l'indication de la spasticité des membres supérieurs due à un AVC.

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.

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 de personnaliser la posologie du médicament dans la spasticité des membres supérieurs due à un AVC selon le muscle visé (de 10 à 80 U le muscle). La dose totale ne devrait pas être supérieure à 400 U. L'intervalle recommandé entre les séances de traitement 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 contrôlés et randomisés (ECR) sur Xeomin et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

Essais cliniques

L'étude méthodique du PCEM couvre un seul ECR examinant le médicament dans la spasticité des membres supérieurs secondaire à un AVC, l'étude Kanovsky. Le PCEM n'a pas relevé d'essais cliniques comparant Xeomin à un médicament actif. L'ECR à double insu et contrôlé par placebo, parrainé par le fabricant et comptant 148 participants affligés de spasticité des membres supérieurs due à un AVC (\geq six mois), évalue la supériorité de Xeomin. Environ 25 % des participants ont déjà été traités à l'aide de la toxine botulinique de type A, alors que les autres n'ont jamais été traités auparavant. La dose individuelle varie de 170 U à 400 U (dose moyenne de 306 U). Elle ne devait pas dépasser 400 U, de sorte que le tiers des participants ont subi un traitement partiel seulement puisque le médicament n'a pas été injecté dans certains muscles touchés pour ne pas dépasser la dose maximale autorisée. L'essai clinique évalue l'effet d'une séance de traitement à la semaine quatre, et le suivi dure jusqu'à 20 semaines. Douze semaines après le début de l'étude, les participants ont eu la possibilité de demander une autre cure. En outre, ils ont eu la possibilité de poursuivre l'étude dans le cadre d'une phase ouverte où on leur a proposé jusqu'à cinq cures d'administration de Xeomin dans une période allant de 48 à 69 semaines. Le taux de traitement non pharmacologique concomitant, autorisé, est inférieur à 40 %. Tous les groupes d'intervention confondus, de 16 % à 23 % des participants ont bénéficié de physiothérapie, de 4 % à 5 %, d'ergothérapie et de 8 % à 12 %, de réadaptation. Les abandons sont peu nombreux ($<$ 3 %), et les taux dans les groupes d'intervention sont comparables.

Critères de jugement

L'essai clinique a pour principal critère de jugement la proportion de participants dont la flexion du poignet s'améliore d'un point selon l'échelle Ashworth à la semaine quatre.

- L'échelle Ashworth est une échelle ordinale de quatre points qui mesure le degré de spasticité; le score va de zéro (pas d'augmentation de tonicité) à quatre (rigidité à la flexion ou à l'extension). La validité de l'échelle est contestée du fait qu'elle mesure la résistance au mouvement passif, laquelle peut être imputable à d'autres facteurs que la spasticité, et du fait qu'elle n'offre pas d'information sur la capacité fonctionnelle. L'écart de point minimal d'importance clinique est inconnu, mais l'écart d'un point est pertinent selon certaines sources.

En outre, le CCCEM a examiné d'autres paramètres dont il est question dans l'étude méthodique du PCEM : l'échelle d'évaluation de l'incapacité, l'échelle des répercussions sur le dispensateur de soins, l'évaluation de l'efficacité globale par le patient, le chercheur ou le proche aidant, et la durée de l'effet thérapeutique. La qualité de vie n'a pas été mesurée.

- L'échelle d'évaluation de l'incapacité porte sur les quatre dimensions suivantes de l'état fonctionnel : l'hygiène, l'habillement, la posture et la douleur. L'on peut choisir l'une des dimensions en tant qu'objectif thérapeutique. Les échelles d'évaluation de l'incapacité et Ashworth font preuve d'une bonne fiabilité et d'une bonne fidélité interévaluateurs.
- L'échelle des répercussions sur le dispensateur de soins mesure la charge des soins offerts à la personne atteinte de spasticité des membres supérieurs. Le dispensateur de soins note le degré de difficulté de quatre soins apportés au membre spastique (p. ex., laver la paume de la main, couper les ongles, laver l'aisselle, enfiler une manche de vêtement). L'étude Kanovsky examine un autre aspect, la pose d'une attelle. L'on fait la somme des scores, puis on en établit la moyenne; le score total varie de zéro à quatre, et plus il est élevé, plus la charge de soins est imposante. Le PCEM n'a pas recensé d'information sur la validité ou la fiabilité de cette échelle.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Le groupe de Xeomin compte un plus grand nombre de participants dont la flexion du poignet s'améliore d'un point à l'échelle Ashworth à la quatrième semaine que le groupe du placebo; la différence entre les groupes est statistiquement significative (68,5 % contre 37,3 %; rapport de cotes (RC) de 3,97; IC à 95 % : 1,90 à 8,30).
- Xeomin amène une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo selon les aspects de l'hygiène, de la posture et de la douleur de l'échelle d'évaluation de l'incapacité, mais pas en ce qui a trait à l'habillement. Beaucoup de participants (40,5 %) ont sélectionné l'habillement en tant qu'objectif thérapeutique. Comparativement au placebo, Xeomin produit une amélioration statistiquement significative à cet égard (45,2 % contre 21,3 %; $P = 0,002$), sans que l'on sache cependant combien des 40,5 % participants désireux d'améliorer cet aspect y sont parvenus.
- À la quatrième semaine, Xeomin se traduit par une amélioration statistiquement significative sous deux aspects seulement des cinq de l'échelle des répercussions sur le dispensateur de soins, par rapport au placebo : laver la paume de la main et enfiler une manche de vêtement. La fiabilité et la validité de l'échelle n'ont pas été étudiées, et la nature subjective de ce paramètre mine la confiance à l'égard des résultats.

- L'effet de Xeomin est statistiquement plus long que celui du placebo, de trois jours en fait (87 jours contre 84 jours, $P = 0,004$); toutefois, la pertinence clinique de cette constatation est incertaine, et son interprétation est difficile du fait que le protocole de l'étude prévoit qu'une autre cure ne peut être demandée avant 84 jours (c.-à-d., 12 semaines).
- Des erreurs de prélèvement ont entaché la qualité des analyses sanguines de détection d'anticorps; nous ne savons donc pas si la constatation voulant qu'aucun participant n'ait présenté d'anticorps neutralisants est valide.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Les incidents indésirables graves, les effets indésirables, les abandons pour cause d'effet indésirable et les incidents indésirables possiblement dus à la diffusion de la toxine sont du même ordre dans les groupes de Xeomin et du placebo.

Coût et rapport coût-efficacité

La fabricant a présenté une comparaison de coût entre Xeomin et Botox dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs secondaire à un AVC. En l'absence d'essais cliniques contrôlés et randomisés comparant directement Xeomin et Botox dans la spasticité des membres supérieurs consécutive à un AVC, le fabricant fonde son hypothèse d'efficacité clinique, d'innocuité et de posologie équivalentes sur une comparaison indirecte établie d'après un essai randomisé et contrôlé par placebo sur Xeomin et seulement l'un des nombreux essais cliniques publiés sur Botox, l'étude Brashear.

Les études choisies par le fabricant dans sa comparaison indirecte ne sont pas suffisamment semblables pour établir l'équivalence de la posologie. Les deux protocoles d'essai diffèrent quant à la dose maximale de toxine botulinique de type A autorisée (400 U dans l'essai sur Xeomin contre 240 U dans l'essai sur Botox) et quant aux muscles dans lesquels administrer le médicament. Pour le même flacon de 100 U, Xeomin est moins cher que Botox (330 \$ comparativement à 357 \$), mais comme l'équivalence de dose des deux médicaments dans cette indication demeure incertaine, Xeomin n'est pas forcément plus économique que Botox sous prétexte que son prix est plus bas.

Autres sujets de discussion :

- Le CCCEM fait remarquer que les options thérapeutiques dans la spasticité des membres supérieurs due à un AVC englobent l'ergothérapie et la physiothérapie, des interventions chirurgicales et des médicaments en administration orale, mais qu'un grand nombre des participants des essais cliniques n'ont manifestement pas recours aux options non pharmacologiques.
- La spasticité des membres supérieurs secondaire à un AVC découle du syndrome pyramidal. En raison de la nature complexe de celui-ci, traiter seulement la spasticité des membres supérieurs due à l'AVC ne mènera pas au rétablissement fonctionnel complet. De plus, Xeomin, comme Botox d'ailleurs, n'agit pas sur la spasticité due aux contractures irréversibles.
- Les études méthodiques publiées d'essais cliniques contrôlés par placebo sur la toxine botulinique ne sont ni claires, ni uniformes, s'agissant de démontrer l'effet de la toxine sur l'état fonctionnel et la qualité de vie des personnes affligées de spasticité des membres supérieurs consécutive à un AVC.

Programme commun d'évaluation des médicaments

- 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.
- Les erreurs de prélèvement qui ont entaché la qualité des analyses sanguines de détection d'anticorps au cours de la phase randomisée de l'étude Kanovsky ont été corrigées à la phase de prolongation ouverte, durant laquelle les chercheurs n'ont pas détecté d'anticorps. Le CCCEM souligne l'absence d'information comparative sur la présence d'anticorps avec Botox et il estime, par conséquent, que les données probantes sont insuffisantes pour conclure que Xeomin est moins immunogène que Botox sous prétexte qu'il ne comporte pas de protéines complexantes.
- Le CCCEM aborde la question de l'incertitude à propos de la posologie comparative de Xeomin et de Botox dans l'essai clinique contrôlé par placebo sur Xeomin et l'essai clinique contrôlé par placebo sur Botox que le fabricant a choisi pour établir sa comparaison indirecte. Dans les deux études, le protocole précise les modalités de la posologie, notamment la dose maximale autorisée, qui n'est pas la même dans les deux études (400 U contre 240 U).

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.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Common Drug Review

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.