



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

COLLAGÉNASE DE CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM (Xiaflex — Auxilium Pharmaceuticals Inc.)

Indication : la maladie de Dupuytren avec cordon palpable

Recommandation : Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments recommande que la collagénase de *Clostridium histolyticum* (CCH) soit inscrite sur la liste des médicaments assurés conformément aux critères cliniques et à la condition ci-dessous :

Critères cliniques :

1. La CCH devrait être administrée par un professionnel de la santé possédant de l'expérience dans la chirurgie de la main et le traitement de la maladie de Dupuytren.
2. Le traitement de la maladie de Dupuytren par la CCH se limite à trois injections par cordon.

Condition : Baisse de prix

Le coût total du traitement par la CCH ne devrait pas dépasser celui des autres modalités thérapeutiques de la maladie de Dupuytren.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) démontrent que la CCH est efficace, et sûre dans une mesure acceptable, dans le traitement de la maladie de Dupuytren pourvu qu'elle soit administrée par un professionnel de la santé qui s'y connaît dans la chirurgie de la main et le traitement de la maladie.
2. L'analyse de minimisation des coûts du fabricant, qui compare la CCH et la fasciectomy partielle ouverte, est empreinte d'une grande incertitude. Une baisse de prix augmenterait la probabilité que la CCH soit plus économique que l'intervention chirurgicale.

À souligner :

Le coût total du traitement de la maladie de Dupuytren par la CCH dépend surtout du nombre d'injections dans chacun des cordons, du nombre et de la nature des articulations traitées et de la gravité de la maladie. À un certain nombre d'injections, le traitement par la CCH devient plus coûteux que les autres options thérapeutiques offertes.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la mise en marché de la CCH dans le traitement de l'adulte atteint de maladie de Dupuytren avec cordon palpable. Le médicament se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée à reconstituer en solution pour injection à raison de 0,9 mg par flacon. La CCH se compose de deux collagénases microbiennes, la collagénase AUX-I et la collagénase

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 16 janvier 2013; réexamen du CCEM — le 20 mars 2013

Avis de recommandation finale du CCEM — le 27 mars 2013

page 1 sur 5

AUX-II, qui dégradent le collagène. La posologie recommandée par Santé Canada est d'une dose de 0,58 mg par injection dans un cordon palpable entraînant la contracture d'une articulation métacarpophalangienne (MP) ou d'une articulation interphalangienne proximale (IPP). Le médicament est injecté jusqu'à trois reprises dans le même cordon à un intervalle d'environ quatre semaines si la contracture persiste.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR à double insu portant sur la CCH, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux. Le fabricant a demandé à ce que le prix de la CCH demeure confidentiel.

Observations de groupes de patients

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- L'administration de la CCH est une modalité peu efficace, et le rétablissement est prompt.
- Dans certains cas, la CCH peut être un traitement qui convient mieux que l'aponévrotomie percutanée.
- Le traitement par la CCH nécessite plusieurs consultations médicales et seule une articulation d'un doigt peut être traitée par consultation. À l'opposé, plusieurs articulations et doigts peuvent être traités en une séance par l'aponévrotomie percutanée et l'opération (fasciectomy ouverte).

Essais cliniques

L'étude méthodique couvre sept ECR à double insu, comparatifs avec placebo, parrainés par le fabricant. Deux essais cliniques, CORD-I et CORD-II, évaluent le médicament selon un protocole conforme aux recommandations de la monographie approuvée par Santé Canada; par conséquent, ce sont les deux essais sur lesquels se fonde l'examen du PCEM. Les cinq autres essais se répartissent en trois ECR de phase III (DUPY-303, AUX-CC 851/852 et AUX-CC 853) et en deux ECR de phase II (DUPY-101 et DUPY-202). Aucun des essais cliniques n'est conçu pour comparer la CCH à la chirurgie ou à l'aponévrotomie percutanée.

Les essais CORD-I (N = 308) et CORD-II (N = 66) sont des ECR de phase III comparatifs avec placebo, multicentriques, au protocole identique; ils prévoient une période comparative avec randomisation de trois mois et une période subséquente de structure ouverte de neuf mois. Les participants sont des adultes aux prises avec une maladie de Dupuytren d'un angle minimal de 20 degrés avec un cordon palpable. La randomisation est stratifiée selon l'articulation, MP ou IPP, et la gravité de la contracture au début de l'étude.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères que voici :

- La réussite clinique — qui correspond à une réduction de la contracture au point où elle n'est plus que de cinq degrés de l'ampleur normale tout au plus selon la goniométrie digitale 30 jours après la dernière injection.

- L'amélioration clinique — définie comme étant une diminution de la contracture de 50 % au moins.
- L'amplitude articulaire — qui correspond à la différence entre l'angle de flexion et l'angle d'extension en degrés.
- L'évaluation globale du patient — autoévaluation du patient en trois volets : 1) un questionnaire d'évaluation de la gravité de l'état avant l'étude en fonction d'une échelle nominale de quatre points; 2) un questionnaire sur l'amélioration du début de l'étude à 30 jours après la dernière injection selon une échelle allant de 0 % à 100 %; 3) la satisfaction du patient à l'égard du traitement 30 jours après la dernière injection selon une échelle de cinq points : « très satisfait », « assez satisfait », « neutre », « assez insatisfait » ou « très insatisfait ».
- Les événements indésirables, les événements indésirables graves et les abandons pour cause d'événements indésirables.

Les deux essais cliniques, CORD-I et CORD-II, ont pour principal critère d'évaluation la réussite clinique, à savoir une réduction de la contracture de l'articulation principale au point où elle n'est plus que de cinq degrés de l'ampleur normale au moment de l'évaluation du 30^e jour suivant la dernière injection. Ni l'un ni l'autre n'évaluent la qualité de vie.

Résultats

Efficacité

- La réussite clinique s'observe chez une proportion de patients significativement plus grande dans le groupe de la CCH que dans le groupe du placebo à la fois dans l'étude CORD-I (62,7 % contre 6,7 %, $P < 0,001$) et dans l'étude CORD-II (44,4 % contre 4,8 %, $P < 0,001$). Il en va de même de l'amélioration clinique qui se produit chez une proportion de patients significativement plus grande dans le groupe de la CCH que dans le groupe du placebo tant dans l'étude CORD-I (84,7 % comparativement à 11,7 %, $P < 0,001$) que dans l'étude CORD-II (77,8 % comparativement à 14,3 %, $P < 0,001$).
- L'évaluation globale du patient révèle que les patients mentionnant une amélioration 30 jours après la dernière injection sont en proportion plus grande dans le groupe de la CCH que dans le groupe du placebo dans les deux essais cliniques. De plus, les patients traités par la CCH sont plus nombreux à se dire satisfaits en général du traitement (« très satisfait » ou « assez satisfait ») que les patients sous placebo (82 % contre 32 %, $P < 0,001$ dans l'étude CORD-I et 87 % contre 30 %, $P < 0,001$ dans l'étude CORD-II).
- La différence de réduction de la contracture en pourcentage entre les deux groupes est de 70 % ($P < 0,001$) dans l'étude CORD-I et de 67 % ($P < 0,001$) dans l'étude CORD-II.
- L'amélioration de l'ampleur articulaire est plus grande chez les patients traités par la CCH que chez les patients sous placebo dans l'étude CORD-I (différence moyenne de 33 degrés, $P < 0,001$) comme dans l'étude CORD-II (différence moyenne de 28 degrés, $P < 0,001$).

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Dans les groupes de la CCH, de 97 % à 100 % des patients font état d'au moins un effet indésirable comparativement à 47 % à 57 % des patients des groupes du placebo. Les effets indésirables ont trait le plus souvent au site d'injection, la plupart sont d'intensité légère ou modérée et disparaissent sans qu'il soit nécessaire d'intervenir.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 16 janvier 2013; réexamen du CCEM — le 20 mars 2013

Avis de recommandation finale du CCEM — le 27 mars 2013

© ACMTS, 2013

page 3 sur 5

- Sept patients traités par la CCH (3 %) et un patient sous placebo (1 %) dans l'étude CORD-I et un patient du groupe de la CCH (2 %) dans l'étude CORD-II subissent un effet indésirable grave.
- Dans l'étude CORD-I, trois patients du groupe de la CCH mettent un terme prématurément à leur participation en raison d'effets indésirables, mais il n'y a pas d'abandons dans le groupe du placebo, et il n'y en a pas du tout dans l'étude CORD-II.

Coût et rentabilité

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare la CCH et la fasciectomie partielle ouverte du point de vue du coût. Pour appuyer son hypothèse voulant que la CCH et l'intervention chirurgicale soient d'efficacité et d'innocuité semblables, le fabricant procède à une comparaison indirecte entre des évaluations de la CCH de l'Agence européenne des médicaments et deux études portant sur la fasciectomie et l'aponévrotomie percutanée. L'analyse compare les coûts dans un horizon temporel de cinq ans. Pour ce qui est du traitement par la CCH, l'analyse prévoit trois injections par cordon dans trois cordons au maximum, pour un coût total de [prix confidentiel non indiqué à la demande du fabricant]. Le fabricant estime que le recours à la CCH de préférence à l'intervention chirurgicale se traduit par une économie de 639 \$ par patient.

L'analyse voit sa portée limitée par certains aspects :

- Le fabricant détermine que l'aponévrotomie percutanée est un comparateur, mais il l'exclut de son analyse. Étant donné que la technique gagne en popularité dans le traitement des articulations MP, elle constitue en effet un comparateur pertinent.
- L'usage actuel de la CCH en pratique est inconnu. Comme la monographie n'impose pas de restrictions sur le nombre de cordons à traiter, le coût du traitement peut varier considérablement d'un patient à un autre.

Au prix tenu confidentiel à la demande du fabricant, le coût du traitement [prix confidentiel non indiqué à la demande du fabricant] varie selon les modalités d'utilisation du médicament (c'est-à-dire le nombre de cordons traités).

Autres sujets de discussion :

Le Comité souligne ce qui suit :

- En raison de l'insuffisance des données probantes, il est impossible de déterminer la place de la CCH par rapport à l'intervention chirurgicale ou à l'aponévrotomie percutanée dans le traitement de cette maladie.
- Les études CORD-I et CORD-II ne font pas état de l'évaluation du médicament dans les sous-groupes de patients qui ont déjà subi le traitement chirurgical de la maladie de Dupuytren ou de patients qui sont inadmissibles au traitement chirurgical.
- On ne peut déterminer la récurrence à long terme de la maladie de Dupuytren d'après les phases comparatives des études CORD-I et CORD-II.

Lacunes de la recherche :

Le Comité note l'absence de données probantes sur l'aspect suivant :

- Il n'y a pas de comparaisons directes entre la CCH et la fasciectomy ouverte ou l'aponévrotomie percutanée dans le traitement de la maladie de Dupuytren.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Membres absents :

Réunion du 16 janvier 2013
Aucun

Réunion du 20 mars 2013
Un membre n'y est pas.

Conflits d'intérêts

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCEM 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, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 16 janvier 2013; réexamen du CCEM — le 20 mars 2013

Avis de recommandation finale du CCEM — le 27 mars 2013

© ACMTS, 2013