

DYSPORE THERAPEUTIC^{MC} – Dystonie cervicale

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Dysport Therapeutic

Dénomination commune : AbobotulinumtoxinA

Fabricant : Ipsen

Forme : Poudre injectable intramusculaire

Teneurs : 300 U et 500 U

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Dysport Therapeutic^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la dystonie cervicale.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'abobotulinumtoxinA est un complexe purifié de neurotoxine de type A, produit à partir de la souche Hall de la bactérie *Clostridium botulinum*, qui exerce un effet myorelaxant. Il est notamment indiqué « pour la réduction des symptômes subjectifs et des signes objectifs de dystonie cervicale (torticolis spasmodique) chez les adultes ». Actuellement, d'autres toxines botuliniques de type A utilisées pour cette indication figurent à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments, soit l'onobotulinumtoxinA (Botox^{MC}) et l'incobotulinumtoxinA (Xeomin^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Dysport Therapeutic^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Plusieurs publications ont été portées à l'attention de l'INESSS, en soutien à l'indication de l'abobotulinumtoxinA pour le traitement de la dystonie cervicale. Parmi celles-ci, les études de Truong (2010) et de Yun (2015) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Les études de Ranoux (2002), de Rystedt (2015) et de Truong (2005) n'ont pas été retenues, en raison de la faiblesse de la preuve. En effet, leur analyse a révélé certaines failles pouvant compromettre leur validité interne ou externe. Dans le cas des études de Ranoux et de Rystedt, il s'agit notamment de la présence de biais de recrutement et de sélection, ainsi que de l'utilisation de doses qui ne concordent pas avec la pratique clinique. Quant à l'étude de Truong (2005), ses résultats ne peuvent être considérés, en raison du fort pourcentage d'attrition constaté à partir de la quatrième semaine après l'injection des traitements.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Étude comparative avec le placebo

La publication de Truong (2010) présente les résultats d'un essai comprenant une phase à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et à double insu d'une durée de 12 semaines, suivi d'une phase de prolongation à devis ouvert. Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'abobotulinumtoxinA. Elle regroupe des adultes souffrant de dystonie cervicale depuis au moins 18 mois et présentant un score total de 30 ou plus au *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS). Parmi les patients ayant déjà fait l'essai d'une préparation de toxine botulinique, seuls ceux ayant obtenu une réponse positive ont été inclus dans l'étude, sous réserve d'une période de sevrage. Pour la phase à double insu, les patients ont été répartis pour recevoir par injection intramusculaire une dose de 500 U d'abobotulinumtoxinA ou un placebo. Au moment de l'administration, les doses ont été réparties en deux, trois ou quatre injections consécutives dans différents muscles du cou, choisis au préalable, et qui étaient les mêmes tout au long de l'étude. Durant la phase de prolongation, tous les patients ont pu recevoir 4 cycles de traitements avec l'abobotulinumtoxinA, à intervalles de 12 à 16 semaines. Selon la réponse au traitement, la dose pouvait être ajustée par paliers de 250 U lors des cycles suivants, de sorte que la dose totale par cycle variait de 250 U à 1 000 U.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation, par rapport aux valeurs de base, du score TWSTRS 4 semaines après l'injection des traitements (phase à double insu) et après chaque cycle de traitement (phase ouverte). Les principaux résultats, selon l'analyse en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude de Truong (2010)

Paramètre d'évaluation	AbobotulinumtoxinA (n = 55)	Placebo (n = 61)	Valeur p
PHASE À DOUBLE INSU^a			
Variation du score total TWSTRS ^b			
À la semaine 4 ^c	-15,6	-6,7	p < 0,001
À la semaine 8 ^d	-14,7	-5,9	p < 0,001
À la semaine 12 ^d	-9,1	-4,9	p = 0,019
PHASE DE PROLONGATION^e			
Variation du score total TWSTRS ^b			
À la semaine 4 du cycle 1	-16,2 (n = 108)	s.o.	
À la semaine 4 du cycle 2	-11,4 (n = 100)	s.o.	
À la semaine 4 du cycle 3	-10,8 (n = 96)	s.o.	
À la semaine 4 du cycle 4	-11,3 (n = 88)	s.o.	

s.o : sans objet.

a Différence par rapport aux valeurs initiales (moyenne).

b La *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (Consky 1994) est un outil validé composé de 3 sous-échelles : gravité de l'atteinte fonctionnelle (score de 0 à 35), incapacité (score de 0 à 32) et douleur (score de 0 à 20). Le score total est compris entre 0 (pas de symptômes) et 87 (pires symptômes) (Jost 2013).

c Paramètre d'évaluation principal. L'analyse des données manquantes est fondée sur le report en aval des valeurs initiales (*baseline observation carried forward*, BOCF).

d L'imputation des données manquantes est fondée sur le report prospectif de la dernière observation (*last observation carried forward*, LOCF).

e Différence entre les résultats après 4 semaines et les valeurs au début du cycle (moyenne).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'essai sont les suivants :

- Cet essai est de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Le nombre de sujets est modeste, mais justifié par un calcul statistique, et l'analyse des caractéristiques initiales des patients de chaque groupe montre que la répartition aléatoire semble adéquate.
- La population est représentative de la clientèle traitée pour cette indication au Québec. En effet, les patients inclus souffrent de dystonie cervicale depuis environ 12 ans et ils ont obtenu un score total TWSTRS moyen de 44 points, dont les sous-échelles gravité, incapacité et douleur comptent respectivement pour 20 points, 13 points et 11 points.
- Au total, 71 % des patients ont terminé la phase à double insu de 12 semaines, soit 82 % des patients recevant l'abobotulinumtoxinA et 62 % des patients du groupe placebo. Ce haut taux d'attrition est déplorable.
- L'objectif d'évaluation principal, soit la variation du score TWSTRS 4 semaines après l'injection des traitements, est pertinent.
- L'utilisation d'un placebo comme traitement comparateur n'est pas idéale et il aurait été préférable de comparer l'abobotulinumtoxinA à une autre préparation de toxine botulinique de type A.

Les résultats après 4 semaines montrent que l'abobotulinumtoxinA réduit de façon plus importante les signes et les symptômes de dystonie cervicale que le placebo. Cet avantage persiste jusqu'à 12 semaines après l'injection des traitements.

Par ailleurs, les résultats de la phase de prolongation indiquent que la différence entre le score total TWSTRS mesuré au début de chaque cycle et celui mesuré 4 semaines après l'injection des traitements tend à diminuer à chaque cycle. Cependant, certaines limites méthodologiques nuisent à l'interprétation de ces résultats, notamment celles inhérentes à ce type de devis, sans insu, portant sur des patients ayant reçu, ou non, un premier cycle d'abobotulinumtoxinA. De plus, la dose d'abobotulinumtoxinA ainsi que la durée des cycles pouvaient être adaptées en fonction du besoin clinique de chaque patient, mais les conditions justifiant ces ajustements ne sont pas précisées. Or, le fait qu'on observe une amélioration du score total TWSTRS mesuré au début de chaque cycle sème le doute quant à l'objectivité du suivi à long terme. En conséquence, les données concernant l'usage à long terme de l'abobotulinumtoxinA sont jugées non concluantes.

Au chapitre de l'innocuité, on rapporte au moins un effet indésirable chez 47 % des sujets recevant l'abobotulinumtoxinA et chez 44 % des patients recevant le placebo durant l'essai à double insu. Les effets indésirables les plus souvent rapportés avec l'abobotulinumtoxinA sont la dysphagie, la faiblesse des muscles du cou et la douleur au site d'injection. À l'exception de la dysphagie, le profil d'effets indésirables était le même pour le groupe placebo. Aucun enjeu d'innocuité n'a été décelé lors des utilisations subséquentes d'abobotulinumtoxinA au cours de la phase de prolongation.

Étude comparative avec l'onobotulinumtoxinA

L'étude de Yun, réalisée dans plusieurs centres sud-coréens, a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'abobotulinumtoxinA et de l'onobotulinumtoxinA. Il s'agit d'un essai de non-infériorité, en chassé-croisé, à répartition aléatoire et à double insu, qui comporte 2 périodes de traitement de 16 semaines. Elle inclut des patients souffrant de dystonie cervicale depuis au moins 18 mois. Les patients ont été répartis pour recevoir, dans une première séquence, l'abobotulinumtoxinA ou l'onobotulinumtoxinA, puis dans une deuxième séquence, après 4 semaines de sevrage, l'autre option de traitement. Les doses

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

d'abobotulinumtoxinA et d'onabotulinumtoxinA ont été déterminées au préalable par les investigateurs selon un facteur de conversion de 2,5:1. Pour chaque patient, il est prévu que la localisation des sites d'injection, leur nombre, les volumes injectés ainsi que la personne chargée des injections soient les mêmes lors des deux séquences de traitement. Le paramètre d'évaluation principal est la variation, par rapport aux valeurs de base, du score à l'échelle de torticolis de Tsui (1986), 4 semaines après l'injection des traitements. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est inférieure à 1,5 pour la différence d'efficacité entre les traitements. Les principaux résultats, selon l'analyse en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau qui suit.

Principaux résultats de l'étude de Yun (2015)

Paramètres d'évaluation	AbobotulinumtoxinA (n = 94)	OnabotulinumtoxinA (n = 94)	Différence (IC95 %)
Variation entre les résultats à la semaine 4 et les valeurs initiales (moyenne)			
Score Tsui ^a	-3,98	-4,77	0,78 (-0,13 à 1,70)
Score total TWSTRS ^b	-9,76	-8,78	-0,97 (-3,39 à 1,45)

a Évalue l'effet de la dystonie cervicale sur la posture des patients, la gravité des mouvements anormaux (l'amplitude et la durée des mouvements toniques et phasiques, l'élévation de l'épaule) et la présence d'un éventuel tremblement. Le score varie de 0 (pas de symptômes) à 25 (pires symptômes) (Tsui 1986).

b La *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (Consky 1994) est un outil validé composé de 3 sous-échelles : gravité de l'atteinte fonctionnelle (score de 0 à 35), incapacité (score de 0 à 32) et douleur (score de 0 à 20). Le score total est compris entre 0 (pas de symptômes) et 87 (pires symptômes) (Jost 2013).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de cette étude sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique.
- L'utilisation d'un plan d'étude en chassé-croisé constitue un avantage et atténue les variables confondantes puisque chaque patient est son propre témoin. De plus, la possibilité d'observer un effet de report (*carry-over*) durant la deuxième phase du chassé-croisé est réduite par la présence d'une période de sevrage de 4 semaines entre les traitements ainsi que par l'évaluation de la présence d'effet résiduel au début de chaque séquence de traitement.
- L'analyse des caractéristiques de base des patients montre que ceux-ci sont représentatifs de la population qui reçoit ce type de traitement au Québec : les patients inclus dans l'étude souffrent de dystonie cervicale depuis environ 10 ans et 43 % d'entre eux ont déjà fait l'essai d'une préparation de toxine botulinique. Ils présentent, au départ, un score Tsui moyen de 11 points et un score total TWSTRS moyen de 35 points.
- La validité externe de cette étude n'est pas mise en doute, même si sa population est exclusivement asiatique. Hormis le fait que le poids moyen des participants de cette étude (60 kg) soit inférieur au poids auquel on s'attend avec une population caucasienne, et considérant l'utilisation conséquente de doses réduites d'abobotulinumtoxinA et d'onabotulinumtoxinA (soit une moyenne de 361 U et 144 U, respectivement), les experts sont d'avis qu'il n'y a pas de raison de croire que la réponse au traitement aurait pu être différente.
- Au total, 102 patients ont été admis dans cette étude et, de ceux-là, 94 patients ont pris part aux 2 séquences de traitement et ont été inclus dans l'analyse statistique en intention de traiter à laquelle s'ajoute une analyse *per protocole*, à titre de confirmation.
- Des réserves sont formulées quant au choix du paramètre d'évaluation principal, le score Tsui, qui n'est pas aussi complet que le TWSTRS et qui, outre les symptômes posturaux et toniques typiques à la dystonie cervicale, n'évalue pas l'incapacité ou la douleur causée par cette maladie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Le choix de l'onabotulinumtoxinA à titre de traitement comparateur est approprié et le facteur de conversion de 2,5:1 retenu est représentatif de la pratique actuelle.
- La marge de non-infériorité de 1,5 sélectionnée est adéquate.

Les traitements ont produit des améliorations comparables du score Tsui et du score total TWSTRS jusqu'à 16 semaines après leur injection. Néanmoins, l'analyse des scores Tsui mesurés après 4 semaines montre que l'abobotulinumtoxinA ne satisfait pas au critère de non-infériorité : la borne supérieure de l'IC95 % pour la différence d'efficacité entre les traitements est supérieure à 1,5 point. Les résultats de l'analyse en intention de traiter modifiée sont confirmés par les résultats de l'analyse *per protocole*. La non-infériorité de l'abobotulinumtoxinA par rapport à l'onabotulinumtoxinA n'étant pas démontrée, l'INESSS ne peut se prononcer sur la place de l'abobotulinumtoxinA par rapport aux autres préparations de toxine botulinique de type A disponibles sur les listes. Cette condition est jugée essentielle pour établir la valeur thérapeutique de l'abobotulinumtoxinA. Même si l'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de produits contenant le même principe actif, ces préparations ne sont pas interchangeables, l'activité biologique d'une unité d'abobotulinumtoxinA n'étant pas la même que celle des autres toxines botuliniques de type A. Or, les résultats de l'essai de Yun ne permettent pas de déterminer le facteur d'ajustement permettant d'obtenir une même efficacité.

En ce qui concerne l'innocuité, on rapporte au moins un effet indésirable chez 14,9 % des sujets recevant l'abobotulinumtoxinA et chez 20,2 % des patients recevant l'onabotulinumtoxinA. Le profil d'effets indésirables est le même pour les deux traitements. Les cas de faiblesse des muscles du cou, de dysphagie, de douleur au cou et aux épaules ou au site d'injection sont les plus souvent rapportés.

Comparaison indirecte

Une comparaison indirecte non publiée est fournie afin d'apprécier l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'abobotulinumtoxinA et de l'incobotulinumtoxinA. Cependant, les conclusions de cette analyse ne peuvent pas être retenues, en raison de la faiblesse de la preuve. En effet, les données d'efficacité et d'innocuité de chaque traitement proviennent d'études qui présentent des caractéristiques différentes, notamment au regard du devis et des critères d'admissibilité des patients, et, de surcroît, ces sources d'hétérogénéité n'ont pas été considérées dans l'analyse des résultats.

L'INESSS a aussi évalué les résultats d'une méta-analyse en réseau impliquant différentes préparations de toxine botulinique de type A ou B (Han 2016). Les données d'efficacité de chaque traitement proviennent d'un petit nombre d'études. La démonstration d'efficacité de l'abobotulinumtoxinA s'appuie sur les résultats de trois études, dont celles de Truong (2005) et de Ranoux, non retenues par l'INESSS en raison de failles méthodologiques importantes.

En conséquence, l'INESSS estime que les données disponibles sont insuffisantes pour comparer l'efficacité de l'abobotulinumtoxinA à celle des autres préparations de toxine botulinique de type A.

Besoin de santé

D'autres préparations de toxine botulinique de type A indiquées pour le traitement de la dystonie cervicale figurent dans les listes des médicaments, mais les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si l'abobotulinumtoxinA possède une efficacité similaire.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Néanmoins, l'ajout de l'abobotulinumtoxinA n'aurait pas comblé pas un besoin de santé, mais aurait pu constituer une option de traitement supplémentaire.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'abobotulinumtoxinA ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour la réduction des symptômes subjectifs et des signes objectifs de dystonie cervicale chez les adultes.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Un traitement avec 500 U d'abobotulinumtoxinA est plus efficace qu'un placebo pour réduire les signes et les symptômes de la dystonie cervicale.
- L'efficacité à long terme de l'abobotulinumtoxinA ne peut être reconnue en raison de la présence de limites méthodologiques.
- La non-infériorité de l'abobotulinumtoxinA par rapport à l'onabotulinumtoxinA n'est pas démontrée selon le score de Tsui à quatre semaines.
- L'abobotulinumtoxinA semble bien toléré et son profil d'effets indésirables ressemble à celui de l'onabotulinumtoxinA.
- Les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si l'abobotulinumtoxinA possède une efficacité semblable à celle des autres préparations de toxine botulinique de type A.
- L'ajout de l'abobotulinumtoxinA n'aurait pas comblé pas un besoin de santé, mais aurait pu constituer une option de traitement supplémentaire.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Consky ES, Basinki A, Belle L, et coll.** The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability. *Neurology*, 1990; 40(suppl 1):445
- **Han Y, Stevens AL, Dashtipour K, et coll.** A mixed treatment comparison to compare the efficacy and safety of botulinum toxin treatments for cervical dystonia. *J Neurol* 2016;263(4):772-80.
- **Jost WH, Hefter H, Stenner A, et coll.** Rating scales for cervical dystonia: a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy. *J Neural Transm (Vienna)* 2013;120(3):487-96.
- **Ranoux D, Gury C, Fondarai J, et coll.** Respective potencies of Botox and Dysport : a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(4):459-62.
- **Rystedt A, Zetterberg L, Burman J, et coll.** A comparison of Botox 100 U/mL and Dysport 100 U/mL using dose conversion ratio 1:3 and 1:1.7 in the treatment of cervical dystonia : a double-blind, randomized, crossover trial. *Clin Neuropharmacol* 2015;38(5):170-6.
- **Truong D, Brodsky M, Lew M, et coll.** Long-term efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16(5):316-23.
- **Truong D, Duane DD, Jankovic J, et coll.** Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia : results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2005;20(7):783-91.
- **Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, et coll.** Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986;2(8501):245-7.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Yun JY, Kim JW, Kim HT, et coll.** Dysport and Botox at a ratio of 2,5:1 units in cervical dystonia : a double-blind, randomized study. *Mov Disord* 2015;30(2):206-13.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).