



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

9 mars 2011

**XEOMIN 100 UNITES DL50, poudre pour solution injectable**  
**Boîte de 1 (CIP : 571 886-0)**

**Laboratoires MERZ PHARMA FRANCE**

Neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes  
Liste I  
Code ATC : M03AX01

Médicament soumis à prescription restreinte : réserve hospitalière

Date de l'AMM (reconnaissance mutuelle, pays rapporteur Allemagne) : 8 janvier 2008

Date de l'extension d'indication : 20 janvier 2010

La spécialité XEOMIN fait l'objet d'un plan de gestion de risque.

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans l'extension d'indication « Traitement de la spasticité des membres supérieurs avec flexion de poignet et fermeture de la main à la suite d'un accident vasculaire cérébral chez l'adulte ».

# 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif :

Neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes

## 1.2. Indications

« XEOMIN est indiqué dans le traitement symptomatique du blépharospasme et de la dystonie cervicale rotationnelle (torticolis spasmodique) chez l'adulte.

*Avis CT du 19/03/2008 : SMR important, ASMR V / aux autres toxines botulinique de type A*

### Nouvelle indication :

**Traitement de la spasticité des membres supérieurs avec flexion de poignet et fermeture de la main à la suite d'un accident vasculaire cérébral chez l'adulte»**

## 1.3. Posologie et mode d'administration (dans la nouvelle indication)

### « Spasticité des membres supérieurs suite à un accident vasculaire cérébral

La solution de XEOMIN reconstituée est injectée au moyen d'une aiguille stérile de taille appropriée (ex : 26G/0,45mm de diamètre/37mm de longueur, pour les muscles superficiels et une aiguille plus longue ex : 22G/0,7mm de diamètre/75mm de longueur, pour les muscles plus profonds).

Afin de localiser les muscles concernés, le recours à un guidage électromyographique ou à des techniques de stimulation nerveuse peut être utile. Le choix de plusieurs sites d'injection peut permettre à XEOMIN d'être plus uniformément en contact avec les zones innervées des muscles et s'avère particulièrement utile quand des muscles plus gros sont injectés.

La posologie exacte et le nombre de sites d'injection doivent être adaptés à chaque patient d'après la taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité et la présence d'une faiblesse musculaire.

Dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs suite à un accident vasculaire cérébral, les doses initiales suivantes (Unités) ont été injectées au cours de l'étude clinique pivot.

Tableau clinique	Unités
Muscle	
<b>Fléchisseurs du poignet</b>	
<i>Flexor carpi radialis</i>	50
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	40
<b>Fléchisseurs des doigts</b>	
<i>Flexor digitorum superficialis</i>	40
<i>Flexor digitorum profundus</i>	40
<b>Fléchisseurs du coude</b>	
<i>Brachioradialis</i>	60
<i>Biceps</i>	80
<i>Brachialis</i>	50
<b>Pronateurs de l'avant-bras</b>	
<i>Pronator quadratus</i>	25
<i>Pronator teres</i>	40
<b>Fléchisseurs propres du pouce</b>	
<i>Flexor pollicis longus</i>	20
<i>Adductor pollicis</i>	10
<i>Flexor pollicis brevis/Opponens pollicis</i>	10

Dans l'étude clinique pivot, les doses minimales et maximales injectées étaient respectivement de 170 U et 400 U.

Pour des traitements répétés, les posologies doivent être adaptées à chaque patient. Les gammes de posologie par muscle et le nombre de sites d'injection par muscle recommandés sont les suivants :

<b>Tableau clinique</b> Muscles	<b>Unités</b> (Gamme)	<b>Nombre de sites d'injection par muscle</b>
<b>Fléchisseurs du poignet</b>		
<i>Flexor carpi radialis</i>	25-100	1-2
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	20-100	1-2
<b>Fléchisseurs des doigts</b>		
<i>Flexor digitorum superficialis</i>	40-100	2
<i>Flexor digitorum profundus</i>	40-100	2
<b>Fléchisseurs du coude</b>		
<i>Brachioradialis</i>	25-100	1-3
<i>Biceps</i>	75-200	1-4
<i>Brachialis</i>	25-100	1-2
<b>Pronateurs de l'avant-bras</b>		
<i>Pronator quadratus</i>	10-50	1
<i>Pronator teres</i>	25-75	1-2
<b>Fléchisseurs propres du pouce</b>		
<i>Flexor pollicis longus</i>	10-50	1
<i>Adductor pollicis</i>	5-30	1
<i>Flexor pollicis brevis/Opponens pollicis</i>	5-30	1

La posologie totale maximale par session de traitement est 400 unités.

Les patients ont rapportés le début de l'effet clinique 4 jours après le traitement. L'effet maximum, tel que l'amélioration du tonus musculaire, a été observé dans les 4 semaines. En général l'effet du traitement persiste 12 semaines. Les réinjections ne doivent pas être pratiquées avant 12 semaines.

#### **Toutes les indications :**

En l'absence d'amélioration un mois après la première séance d'injections, il y a lieu de :

- vérifier cliniquement (par un examen électromyographique en milieu spécialisé) l'action de la toxine sur le(s) muscle(s) injecté(s);
- analyser les causes de l'échec qui peuvent être diverses: mauvaise isolation des muscles injectés, dose insuffisante, technique d'injection inadaptée, apparition d'une contracture fixée, muscles antagonistes trop faibles, formation d'anticorps;
- réévaluer la pertinence du traitement par la neurotoxine botulinique de type A;
- en l'absence d'effets indésirables lors de la première injection, pratiquer une deuxième injection dans les conditions suivantes: 1) ajuster la dose, en tenant compte de l'échec précédent; 2) guidage électromyographique; 3) respecter l'intervalle minimal entre la première et la deuxième injection.

En l'absence d'amélioration après une première injection, le patient doit être considéré comme un non-répondeur primaire. Aucune étude n'a été menée pour savoir si une non-réponse secondaire liée au développement d'anticorps est moins fréquente sous XEOMIN qu'avec des préparations conventionnelles de complexes de toxine botulinique de type A. En cas de non-réponse, d'autres traitements doivent être envisagés.

XEOMIN n'a pas été étudié dans la population pédiatrique et n'est donc pas recommandé dans cette population jusqu'à obtention de données supplémentaires. »

## 2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2010)

M	: Muscle et squelette
M03	: Myorelaxants
M03A	: Myorelaxants à action périphérique
M03AX	: Autres relaxants à action périphérique
M03AX01	: Toxine botulinique

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Toxine botulinique de type A :

- BOTOX 50U, 100U et 200U, poudre pour solution injectable
- DYSPORT 500 Unités SPEYWOOD, poudre pour solution injectable

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Spécialités indiquées dans certaines formes de spasticité :

- NEUROBLOC (Toxine botulinique de type B), solution injectable à 5000 UI/ml,
- DANTRIUM (dantrolène), gélule,
- LIORESAL (baclofène) comprimé et solution injectable (voie intrathécale),

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance de XEOMIN ont été évaluées au cours de 2 études randomisées en double-aveugle (1 étude versus placebo et une étude comparant deux doses de XEOMIN différentes) et une étude de suivi ouverte non comparative :

- l'étude MRZ 0410-1, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de XEOMIN par rapport au placebo en termes d'amélioration de la spasticité du poignet à la semaine 4, réalisée chez 148 patients avec spasticité des membres supérieurs suite à un accident vasculaire cérébral constitué (AVC).
- L'étude MRZ 0410-2 qui a consisté en un suivi en ouvert des patients de l'étude MRZ 0410-1,
- l'étude MRZ 0607 dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de deux dilutions de XEOMIN en termes d'amélioration de la spasticité, réalisée chez 192 patients avec spasticité des membres supérieurs d'étiologies diverses.

La rééducation n'a pas été évaluée spécifiquement dans ces études ; les patients inclus pouvaient poursuivre leur rééducation si celle-ci était considérée comme « stabilisée » au moins deux semaines avant l'inclusion mais cette rééducation ne devait pas avoir lieu les jours où l'efficacité de la toxine étaient évalués de façon à ne pas interférer avec les résultats.

##### 3.1.1. Etude MRZ 0410-1<sup>1</sup>

Méthode : étude de phase III, comparative XEOMIN versus placebo en double-aveugle, randomisée, réalisée chez 148 patients avec spasticité des membres supérieurs suite à un AVC.

Critères d'inclusion : Patients adultes avec antécédents d'AVC de plus de six mois avec :

- une spasticité focale des muscles fléchisseurs du poignet et des doigts objectivée par un score  $\geq 2$  sur l'échelle d'Ashworth<sup>2</sup>,
- un score  $\geq 2$  (modéré) sur l'échelle d'évaluation d'invalidité (Disability Assessment Scale – DAS<sup>3</sup>) dans un des 4 domaines suivants : hygiène, habillement, positionnement des membres et douleur.

Traitements : les patients ont été randomisés en deux groupes :

- XEOMIN, dose moyenne 307 U [80 ; 435] \*, n=73,
- Placebo, n=75.

\* Selon le RCP, « la posologie totale maximale par session de traitement est 400 unités ».

Critère principal : pourcentage de patients répondeurs après 4 semaines de traitement au niveau des fléchisseurs du poignet ; les patients répondeurs étaient définis par une réduction d'au moins un point du score d'Asworth<sup>1</sup> par rapport à l'inclusion.

Critères secondaires, notamment : pourcentage de répondeurs (poignet) à la visite finale (entre 13 et 21 semaines), pourcentage de patients répondeurs (doigt, pouce, coude et pronateur de l'avant-bras).

1 Kanovsky et al. « Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. Clin Neuropharm 2009;259-65.

2 Définition de l'échelle d'Ashworth : 0 = pas d'augmentation du tonus musculaire ; 1 = augmentation légère du tonus musculaire ; 2 = augmentation marquée du tonus musculaire durant toute la course musculaire mais le segment de membre reste facilement mobilisable ; 3 = augmentation considérable du tonus musculaire. Le mouvement passif est difficile ; 4 = membre rigide en flexion ou extension.

3 Définition de l'échelle DAS : 0 = aucune invalidité, 1 = légère invalidité, 2 = invalidité modérée, 3 = handicap grave

**RESULTATS** : analyse en *intention de traiter* (cf. tableau 1)

Les caractéristiques des patients étaient globalement comparables à l'inclusion à l'exception de l'âge moyen des patients (58,1 ans dans le groupe XEOMIN versus 53,3 ans dans le groupe placebo) et de l'ancienneté de la spasticité (60,9 mois versus 49,2 mois), analyse statistique non disponible.

*Tableau 1 : Pourcentage de répondeurs après 4 semaines de traitement : analyse de la flexion du poignet*

	<b>XEOMIN</b> N=73	Placebo N=75	Odds Ratio [IC 95%] p
Pourcentage de patients répondeurs (Amélioration d'au moins de 1 point du score de Ashworth au niveau du poignet)	68,5%	37,3%	<b>3,97</b> <b>[1,90 ; 8,30]</b> <b>&lt;0,001</b>

Après 4 semaines de traitement, le pourcentage de patients répondeurs au niveau du fléchisseur du poignet a été significativement plus important dans le groupe XEOMIN que dans le groupe placebo : 68,5% versus 37,3%, OR = 3,97 [1,90 ; 8,30], p<0,001.

L'analyse à la sortie de l'étude (entre 13 et 21 semaines, critère secondaire) a confirmé ces résultats : OR = 3,64 [1,41 ; 9,40], p=0,007.

Après 4 semaines de traitement, le pourcentage de répondeurs a également été significativement plus important dans le groupe XEOMIN que dans le groupe placebo, pour les autres groupes musculaires traités (critères secondaires), à l'exception des muscles pronateurs de l'avant bras :

- doigt : OR = 3,41 [1,62 ; 7,20], p=0,001,
- pouce : OR = 13,43 [2,28 ; 78,99], p=0,004,
- coude : OR = 3,16 [1,33 ; 7,51], p=0,009,
- pronateurs de l'avant bras : OR 3,12 [0,97 ; 10,07], NS.

A la visite finale (entre 13 et 21 semaines), aucune différence significative n'a été observée entre les groupes XEOMIN et placebo .

### 3.1.2. Etude MRZ 0410-2 : étude de suivi en ouvert

L'objectif de cette étude de suivi en ouvert était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de dose répétées de XEOMIN.

Elle a inclus 145/148 patients de l'étude MRZ 0410-1, suivis pendant 48 à 69 semaines (durée moyenne d'exposition de 63,6 semaines ± 17,6).

Au cours de cette étude, les patients ont reçu jusqu'à 5 injections (68% des patients ont reçu 4 injections) et l'efficacité a été analysée 4 semaines après chacune d'entre elles.

Le score d'Ashworth a été significativement amélioré (p<0,0001) par rapport à l'état initial pour les 4 premières injections dans les cinq localisations étudiées (poignet, doigt, pouce, coude, pronateurs de l'avant bras). Cet effet a été maintenu jusqu'à la cinquième injection pour le poignet, les doigts et les pronateurs de l'avant bras (p<0,05) et jusqu'à la quatrième pour le pouce et le coude (p<0,0001) mais n'a pas été maintenu lors de la cinquième injection (NS).

### 3.1.3. Etude MRZ 0607

**Méthode** : étude de non-infériorité XEOMIN 20 U/ml versus XEOMIN 50 U/ml, simple-aveugle, randomisée, réalisée chez 192 patients avec spasticité des membres supérieurs d'étiologies diverses.

*La non-infériorité était admise si la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la différence sur le pourcentage de répondeurs ne dépassait pas une limite fixée à -25%. L'analyse a été effectuée en per protocole.*

Critères d'inclusion : Patients de plus de 18 ans avec spasticité des membres supérieurs d'au moins 6 mois consécutive à un AVC, un traumatisme crânien, une SEP, une paralysie cérébrale ou une lésion de la moelle épinière. La spasticité était définie par :

- un score  $\geq 2$  sur l'échelle d'Ashworth<sup>1</sup> des muscles fléchisseurs du poignet seul ou associé à score  $\geq 2$  sur l'échelle d'Ashworth<sup>1</sup> des muscles du coude,
- un score  $\geq 2$  (modéré) sur l'échelle d'évaluation d'invalidité (Disability Assessment Scale–DAS<sup>2</sup>) dans un des 4 domaines suivants : hygiène, habillement, positionnement des membres et douleurs.

Traitements : les patients ont été randomisés en deux groupes :

- XEOMIN, 20 U/ml (n=97),
- XEOMIN, 50 U/ml placebo (n=95).

Critère principal : pourcentage de patients répondeurs après 4 semaines de traitement ; les patients répondeurs étaient définis par une réduction d'au moins un point du score DAS par rapport à l'inclusion pour au moins un des 4 domaines thérapeutiques principaux choisis (hygiène 7,9%, habillement 23,6%, positionnement des membres 63% et douleurs 5,5%).

RESULTATS : analyse en *per protocole*

Après 4 semaines de traitement, 63% du groupe XEOMIN 20 U/ml versus 52,4% du groupe XEOMIN 50 U/ml ont répondu au traitement (Différence 10,6%, IC 95% [-4,4 ; 24,9] ; la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence observée étant de -4,4 point soit inférieure à la limite fixée dans le protocole (-25%) la non-infériorité de XEOMIN 20 U/ml par rapport à XEOMIN 50 U/ml a été admise.

### **3.2. Effets indésirables**

Au cours de l'étude MRZ 0410-1, 41 patients ont présentés un événement indésirable : 21/73 patients (28,8%) dans le groupe XEOMIN et 20/75 patients (26,7%) dans le groupe placebo.

Au cours des 89 semaines (études MRZ 0410-1 puis 0410-2), 61,2% des patients ont présenté au moins un événement indésirable dont 12,2% étaient liés au traitement.

Au cours de l'étude 607, 73 patients ont présenté des événements indésirables : 41/95 patients (42,7%) dans le groupe XEOMIN 50U/ml et 32/97 patients (33,3%) dans le groupe XEOMIN 20U/ml.

Selon les RCP, les événements indésirables les plus fréquemment observés chez les patients après AVC ont été : douleur et hématome au point d'injection, faiblesse musculaire.

Suite à la survenue de cas de dissémination de la toxine botulinique à distance du muscle cible, un plan de gestion de risque européen a été mis en place pour toutes les firmes commercialisant des spécialités à base de toxine botulinique.

### **3.3. Immunogénicité**

XEOMIN est une spécialité à base de toxine botulinique A purifiée ou neurotoxine sans protéines complexantes.

Des études chez l'animal (Bluemel 2006, Jost 2007 et Eisele 2007) ont suggéré un moindre potentiel immunogène de XEOMIN par rapport aux toxines botuliniques « conventionnelles » (BOTOX, DYSPORT) qui n'a pas été confirmé cliniquement.

Comme pour les autres toxines botuliniques de type A disponibles sur le marché, le RCP de XEOMIN précise que « une injection trop fréquente de toxine botulinique peut entraîner la formation d'anticorps qui pourrait engendrer une résistance au traitement ».

### 3.4. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de XEOMIN ont été évaluées dans 2 études randomisées en double-aveugle et une étude de suivi non comparative (MRZ 0410-2).

Dans l'étude MRZ 0410-1, comparative versus placebo, le pourcentage de répondeurs (diminution d'au moins un point du score de spasticité d'Ashworth au niveau des fléchisseurs du poignet) après 4 semaines de traitement, a été plus élevé dans le groupe XEOMIN (à la dose maximum de 400 U) que dans le groupe placebo : 68,5% versus 37,3%, OR 3,97 [1,90 ; 8,30],  $p < 0,001$ . Ces résultats sont confirmés entre 13 et 21 semaines à la visite finale (critère secondaire): OR 3,64 [1,41 ; 9,40],  $p = 0,007$ .

Après 4 semaines de traitement, le pourcentage de répondeurs a également été plus élevé dans le groupe XEOMIN que dans le groupe placebo, pour les autres localisations (critères secondaires), à l'exception des muscles pronateurs de l'avant bras :

- doigt OR 3,41 [1,62 ; 7,20],  $p = 0,001$ ,
- pouce OR 13,43 [2,28 ; 78,99],  $p = 0,004$ ,
- coude OR 3,16 [1,33 ; 7,51],  $p = 0,009$ ,
- pronateurs de l'avant bras OR 3,12 [0,97 ; 10,07], NS.

A la visite finale (entre 13 et 21 semaines), aucune différence significative n'a été observée entre les groupes XEOMIN et placebo sur ces 4 groupes de muscles.

Dans l'étude de suivi ( $63,6 \pm 17,6$  semaines) en ouvert MRZ 0410-2 qui a inclus 145/148 patients de l'étude MRZ 0410-1, le score d'Ashworth a été significativement amélioré ( $p < 0,0001$ ) par rapport à l'état initial après les 4 premières injections de XEOMIN dans les cinq localisations étudiées (poignet, doigt, pouce, coude, pronateurs de l'avant bras). Cet effet a été maintenu jusqu'à la cinquième injection pour le poignet, les doigts et les pronateurs de l'avant bras ( $p < 0,05$ ) et jusqu'à la quatrième pour le pouce et le coude ( $p < 0,0001$ ) mais n'a pas été maintenu lors de la cinquième injection (NS).

Dans l'étude comparant en simple aveugle deux doses différentes de XEOMIN (MRZ 0607) après 4 semaines de traitement, le pourcentage de répondeurs (diminution d'au moins un point sur la "Disability Assessment Scale" – DAS) était de 63% dans le groupe XEOMIN 20 U/ml et de 52,4% dans le groupe XEOMIN 50 U/ml soit une différence de 10,6%, IC 95% [-4,4 ; 24,9]. La borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence observée de -4,4 points étant inférieure à la limite fixée dans le protocole (-25%), la non-infériorité de XEOMIN 20 U/ml par rapport à XEOMIN 50 U/ml a été admise.

Aucune étude comparant l'efficacité et la tolérance de XEOMIN à celles des autres spécialités à base de toxine botulinique de type A (BOTOX, DYSPORT) n'est actuellement disponible.

Il n'y a pas de donnée disponible permettant d'apprécier l'apport de XEOMIN par rapport ou en complément de l'approche multidisciplinaire comprenant notamment la rééducation fonctionnelle.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été : douleur et hématome au point d'injection, faiblesse musculaire.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

La spasticité constitue un handicap invalidant qui peut altérer la qualité de vie, et dont les répercussions sociales et familiales peuvent être importantes.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Il s'agit d'un traitement médicamenteux de première intention qui doit être utilisé en complément de la kinésithérapie.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

#### *Intérêt de santé publique :*

L'accident vasculaire cérébral constitue la première cause de handicap acquis chez l'adulte, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité en France<sup>4</sup>. Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur la prévalence de la spasticité en post-AVC. Il peut être estimé qu'environ 20% des patients ayant eu un AVC développeraient une spasticité<sup>5</sup>.

Le fardeau de la spasticité tient au handicap fonctionnel et à la perte d'autonomie qu'elle engendre. Ses répercussions peuvent être également notables au niveau psychosocial, familial, voire professionnel. Toutefois, compte tenu de l'hétérogénéité des patients et du degré de handicap très variable lié à la spasticité, le fardeau de santé publique peut être considéré comme modéré.

La réduction des séquelles fonctionnelles associées aux AVC et l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constitue des besoins de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique - objectif 72, Plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladie chronique, Plan d'actions national des AVC).

Cependant, les données disponibles sont insuffisantes pour quantifier l'impact attendu des toxines botuliniques sur l'amélioration de l'incapacité fonctionnelle et donc du handicap et sur l'amélioration de la qualité de vie des patients spastiques, même à court terme.

Au vu des données de l'étude MRZ 0410-1 et en l'absence d'étude versus comparateur actif, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de XEOMIN par rapport aux autres toxines déjà disponibles.

La transposabilité des résultats des études à la pratique clinique n'est pas assurée : une seule étude portant sur un nombre de patients limité, comparabilité initiale des groupes non assurée, absence d'information sur la kinésithérapie associée, aucun patient français, durée limitée des études au regard d'un traitement à long terme.

Par ailleurs, comme avec les autres toxines botuliniques, il est attendu un impact sur le système de santé en raison de la nécessité de mise en place d'une organisation multidisciplinaire médicale et paramédicale, d'une formation et de l'acquisition d'expérience des cliniciens et d'un suivi personnalisé des patients.

Au vu de ces éléments, et en cohérence avec ce qui a été proposé pour les autres toxines botuliniques, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour XEOMIN dans cette indication.

4 La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France : Synthèse du rapport présenté par le Dr Elisabeth Fery-Lemonnier- Juin 2009

5 D.K. Sommerfield et al. Spasticity after Stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. Stroke 2001 ;35: 134-139

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette nouvelle indication est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

L'absence de donnée clinique comparative ne permet pas de situer et d'estimer l'avantage de XEOMIN par rapport aux autres toxines botulinique de type A. XEOMIN n'apporte donc pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres thérapeutiques disponibles dans la prise en charge de la spasticité des membres supérieurs avec flexion de poignet et fermeture de la main à la suite d'un accident vasculaire cérébral chez l'adulte.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>6,7</sup>**

La spasticité musculaire est à l'origine de douleurs et de spasmes et provoque une impotence fonctionnelle des membres supérieurs ou inférieurs. Elle peut constituer un handicap ou, chez certains patients, un moyen de compenser un déficit moteur.

Les étiologies de la spasticité sont les atteintes du système nerveux central (cerveau ou moelle), de type vasculaire, traumatique, infectieux ou dégénératif. Une douleur neurologique centrale peut apparaître dans les mêmes affections. Il existe donc une association fréquente entre spasticité et douleur neuropathique centrale.

La prise en charge de la spasticité musculaire dépend du bilan clinique, des conséquences et des possibilités thérapeutiques, en fonction du caractère diffus ou local et de l'importance du handicap fonctionnel.

La kinésithérapie est le traitement de première intention.

Les techniques de rééducation qui favorisent l'étirement musculaire et peuvent être associées à des positionnements par des attelles ou des plâtres sont à privilégier. Ces immobilisations transitoires doivent être faire l'objet d'une surveillance attentive, notamment cutanée.

Lorsqu'un médicament est envisagé, il doit toujours être associé à la kinésithérapie. En cas de spasticité localisée, il est préférable de traiter localement les muscles impliqués. Les différentes techniques sont :

##### L'injection musculaire de toxine botulinique :

- La toxine botulinique de type A est recommandée<sup>5</sup> car il existe une preuve établie de son effet sur la réduction locale de la spasticité après injection intramusculaire (Grade A) ; la plupart des résultats proviennent d'études concernant des adultes ayant eu un accident vasculaire cérébral. Elle peut être utilisée en première intention d'une spasticité focale ou multifocale (Accord professionnel).
- La toxine botulinique B pourrait avoir les mêmes effets mais il n'y a pas assez d'études disponibles permettant de rapporter des résultats fiables. Elle est disponible sur le marché (NEUROBLOC) n'a pas l'AMM dans cette indication .

##### L'administration de baclofène ou de tinazidine :

Le baclofène a fait la preuve de son action sur la réduction de la spasticité évaluée par le score d'hypertonie musculaire d'Ashworth.

---

6 Fletcher D, « Spasticité et douleur », Evaluation et traitement de la douleur, SFAR 2003, p 125-133.

7 Traitements médicamenteux de la spasticité. Recommandations de bonnes Pratiques. Afssaps, juin 2009

La tizanidine, qui fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), est recommandée en cas d'inefficacité, d'effet indésirable ou de contre-indication au baclofène (Accord professionnel).

Ces traitements ne sont pas recommandés en première intention après AVC récent en raison de leur efficacité insuffisante et des effets indésirables.

En cas de lésion diffuse, l'administration de produits antispastiques comme le dantrolène, ou les benzodiazépines (clonazépam, tétrazépam, hors AMM) peut être proposée, malgré des niveaux de preuve faible.

#### Les blocs nerveux (alcool, phénol) :

L'alcool et le phénol ont une action sur la spasticité évaluée par le score d'Ashworth de réduction de la spasticité par neurolyse chimique (destruction irréversible du nerf).

Ils ne représentent pas le traitement local de première intention sauf dans certains cas de spasticité particulièrement diffuse et gênante où ils peuvent parfois être utilisés en complément d'un autre traitement local (toxine botulinique) (Accord professionnel).

L'inefficacité du traitement bien conduit doit faire envisager les approches chirurgicales. Dans des cas extrêmes, la neurostimulation centrale ou la chirurgie destructive (*DREZ lesion*, cordotomie) est envisageable.

Dans tous les cas, l'objectif thérapeutique est d'induire une diminution localisée de l'activité musculaire afin d'améliorer le fonctionnement moteur, de réduire le handicap et la gêne fonctionnelle induits par la spasticité.

La toxine botulinique (XEOMIN) doit être administrée par des médecins spécialistes ayant une expérience de son utilisation dans ces indications qui représente une alternative aux autres toxines botuliniques de type A. Il s'agit d'un traitement local réversible et adaptable.

### **4.3. Population cible**

La population cible de XEOMIN dans cette extension d'indication est représentée par les patients présentant une spasticité des membres supérieurs avec flexion de poignet et fermeture de la main consécutive à un accident vasculaire cérébral chez l'adulte.

Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

- selon les données du PMSI 2009, environ 145 000 hospitalisations pour maladies cérébro-vasculaires ont été observées,
- une spasticité serait présente chez 16<sup>8</sup> à 19<sup>9</sup>% des patients en post-AVC.

Considérant ces données, la population cible de XEOMIN dans cette indication peut être estimée entre 23 000 et 28 000 patients par an.

### **4.4. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription de la spécialité sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

---

8 Spasticité de l'adulte après accident vasculaire cérébral. CRMDM 2004

9 Disa et al. Spasticity after stroke : its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. Stroke 2004; 35 :134-9.