HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 mai 2012

XEOMIN 50 UNITES DL50, poudre pour solution injectable
Boîte de 1 flacon de 50 unités (CIP : 580 884-7)

Laboratoires MERZ PHARMA FRANCE

Neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A (150 kD), sans protéines complexantes
Code ATC : M03AX01 (autres myorelaxants, agent à action périphérique)
Liste I

Médicament soumis à prescription restreinte : réserve hospitalière

Date de l'AMM (procédure décentralisée, pays rapporteur Allemagne) : 25 novembre 2011
La spécialité XEOMIN fait l'objet d'un plan de gestion de risque.

Motif de la demande : inscription collectivités.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique.

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 chez l'adulte pour le traitement symptomatique du blépharospasme, de la dystonie cervicale à prédominance rotationnelle (torticolis spasmodique) et de la spasticité des membres supérieurs avec flexion de poignet et fermeture de la main à la suite d'un accident vasculaire cérébral ».

XEOMIN 50U est un complément de gamme de XEOMIN 100U, commercialisé depuis 2010 et possède les mêmes indications.

1.3. Posologie
« En raison de différences d'unités des tests DL50, ces unités sont spécifiques pour XEOMIN. Par conséquent, les doses recommandées de XEOMIN ne sont pas interchangeables avec les autres préparations de toxine botulinique.
Les résultats des études cliniques comparant XEOMIN à la toxine botulinique de type A conventionnelle (900 kD) suggèrent une puissance identique quand utilisée avec un ratio de 1: 1. XEOMIN doit être administré uniquement par des médecins spécialistes ayant des qualifications adéquates, une bonne expérience de l'utilisation de la toxine botulinique et de l'utilisation de l'équipement approprié par ex: électromyographie (EMG).
La solution reconstituée de XEOMIN est destinée à la voie intramusculaire.
Les doses optimales et le nombre de sites d'injection dans le muscle traité doivent être déterminés par le médecin individuellement pour chaque patient. La dose optimale doit être déterminée par augmentation progressive des doses.
Pour les instructions sur la reconstitution/dilution des flacons, voir rubrique 6.6. Après reconstitution, XEOMIN doit être utilisé pour une seule séance d'injection et pour un seul patient.
La diminution ou l'augmentation de la dose de XEOMIN est possible en administrant un volume d'injection plus petit ou plus grand. Plus le volume d'injection est faible, moins il y a de sensation de pression et moins la toxine botulinique de type A diffuse dans les muscles injectés. Cela permet de réduire les effets sur les muscles avoisinants lorsque des groupes de petits muscles sont injectés.

Blépharospasme
Posologie
La dose initiale recommandée est de 1,25 à 2,5 U (volume: 0,05 - 0,1 ml) par site d'injection. La dose initiale ne doit pas dépasser 25 U par œil. Pour le traitement du blépharospasme, la dose totale ne doit pas dépasser 100 U toutes les 12 semaines.
L'effet du traitement apparaît dans un délai médian de quatre jours suivant l'injection. Généralement, l'effet de chaque traitement dure environ 3 à 4 mois; il peut toutefois durer plus ou moins longtemps. Le traitement peut être répété si nécessaire.
Si le résultat du traitement initial est considéré comme insuffisant (effet persistant moins de deux mois), la dose peut être au maximum doublée à la session suivante. Cependant, l'injection de plus de 5 U par site ne semble apporter aucun bénéfice supplémentaire. Normalement, un traitement plus fréquent que tous les 3 mois n'apporte aucun bénéfice supplémentaire.
Mode d'administration
La solution reconstituée de XEOMIN est injectée au moyen d'une aiguille stérile appropriée (27-30 Gauge/0,30-0,40 mm). Le guidage électromyographique n'est pas nécessaire. Un volume d'injection d'environ 0,05 à 0,1 ml est recommandé.
XEOMIN est injecté dans la partie interne et externe du muscle orbiculaire de la paupière supérieure et dans la partie externe latérale du muscle orbiculaire de la paupière inférieure. Si des spasmes gênent la vision, le produit peut être injecté dans l'arcade sourcilière, la partie latérale du muscle orbiculaire et la zone faciale supérieure.

Les injections à proximité du muscle releveur de la paupière supérieure doivent être évitées pour réduire le risque de ptosis. Une diplopie peut se développer à la suite de la diffusion de la neurotoxine botulinique de type A dans le muscle oblique inférieur. Le fait d'éviter les injections dans la partie médiane de la paupière inférieure permet de réduire ce risque.

Torticolis spasmodique

Posologie

Pour le traitement du torticolis spasmodique, la dose de XEOMIN doit être adaptée individuellement pour chaque patient selon l'orientation de la tête et du cou du patient, la localisation de la douleur éventuelle, l'hypertrophie du muscle, le poids du patient et sa réponse à l'injection.

En pratique, la dose totale injectée doit être inférieure à 200 U. Des doses jusqu'à 300 U peuvent être administrées. Ne pas administrer plus de 50 U par site d'injection.

L'effet du traitement apparaît dans un délai médian de sept jours suivant l'injection. Généralement, l'effet de chaque traitement dure environ 3 à 4 mois; il peut toutefois durer plus ou moins longtemps. Les séances de traitement doivent être espacées d'au moins 10 semaines.

Méthode d'administration

Une aiguille stérile appropriée (25-30 Gauge/0,30-0,50 mm) peut être utilisée pour l'injection dans les muscles superficiels et par exemple, une aiguille de 22 Gauge/0,70 mm pour des injections dans les muscles plus profonds. Un volume d'injection d'environ 0,1 à 0,5 ml par site d'injection est recommandé.

Pour le traitement du torticolis spasmodique, XEOMIN est généralement injecté dans le sterno-cléido-mastoïdien, le muscle élévateur de la scapula, les scalènes, le splénius et/ou les trapèzes. Cette liste n'est pas exhaustive car tous les muscles contrôlant la position de la tête peuvent être concernés et nécessiter un traitement. En cas de difficulté pour isoler les muscles, les injections doivent être réalisées sous guidage électromyographique. La masse musculaire et le degré d'hypertrophie ou d'atrophie sont des facteurs à prendre en considération dans le choix de la dose.

La multiplicité des sites d'injection permet une diffusion plus uniforme de XEOMIN dans les zones innervées du muscle dystonique et s'avère particulièrement utile dans les grands muscles. Le nombre optimal de sites d'injection dépend de la taille des muscles à dénerver chimiquement.

Le sterno-cléido-mastoïdien ne doit pas être injecté de façon bilatérale ni recevoir des doses supérieures à 100 U, en raison d'un risque accru d'événements indésirables (en particulier de dysphagie).

Spasticité des membres supérieurs suite à un accident vasculaire cérébral

Posologie

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 locale.

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.

Pour les doses initiales injectées au cours de l'étude clinique pivot dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs suite à un accident vasculaire cérébral, se reporter au RCP.

Méthode d'administration

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

Le recours à un guidage électromyographique ou à des techniques de stimulation nerveuse peut être utile pour localiser les muscles concernés. La multiplicité des sites d'injection permet un contact plus uniforme de XEOMIN avec les zones innervées des muscles et s'avère particulièrement utiles pour les grands muscles.

Toutes les indications

En l'absence d'amélioration dans le mois qui suit la première séance d'injections, il y a lieu de :

- vérifier cliniquement l'effet de la toxine sur le muscle injecté (ex: un examen électromyographique en milieu spécialisé);
- analyser les causes de non-réponse telles que: une mauvaise isolation des muscles injectés, une dose insuffisante, une technique d'injection inadaptée, une contracture fixe, des muscles antagonistes trop faibles, la formation éventuelle d'anticorps;
- réévaluer la pertinence d'un traitement par la neurotoxine botulinique de type A;
- en l'absence d'effets indésirables lors du traitement initial, une deuxième session d'injections peut être réalisée dans les conditions suivantes: 1) ajustement de la dose, en tenant compte de l'échec précédent;2) guidage électromyographique; 3) respect des intervalles de temps minimum entre les injections.

Chez l'enfant

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

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Toxine botulinique de type A :

- XEOMIN 100 UNITES DL100, poudre pour solution injectable
  - **Inscription 19/03/08 : SMR important, ASMR V/ autres toxines botuliniques,**
  - **EIT post-AVC 9/03/2011 : SMR important, ASMR V dans la stratégie.**
- BOTOX 50U, 100U et 200U, poudre pour solution injectable
  - **EIT post-AVC 22/01/03 : SMR important,**
  - **EIT hyperhydrose 22/11/03 : SMR important, ASMR III / stratégie,**
  - **EIT membres supérieurs 6/09/06 : SMR important, ASMR V dans la stratégie,**
  - **EIT pied en équin 13/01/10 : SMR important, ASMR IV dans la prise en charge.**
- DYSPORT 500 Unités SPEYWOOD, poudre pour solution injectable
  - **EIT membres supérieurs 6/09/06 : SMR important, ASMR V dans la stratégie.**

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,
  - **Inscription collectivités 9/05/01 : SMR important**
- DANTRIUM (dantrolène), gélule,
  - **Inscription 02/04/03 puis renouvellement le 15/02/2006 et le 08/09/2010 : SMR modéré**
- LIORESAL (baclofène) comprimé et solution injectable (voie intrathécale),
  - **Réévaluation 14/01/01 et renouvellent d'inscrption le 07/09/2011 : SMR modéré**

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

XEOMIN 50U est un complément de gamme de XEOMIN 100U, commercialisé depuis 2010.

Le dossier repose sur :

- deux études cliniques (MRZ-60201-0003 dans le blépharospasme et MRZ-60201-0013 dans les dystonies cervicales) comparatives de non-infériorité versus BOTOX qui avaient été déposé lors de la demande d'inscription de XEOMIN 100UI et pour lesquelles la Commission de la transparence avait conclu, dans son avis du 19/03/2008 :

«*Blépharospasme :*

Dans l'étude MRZ-60201-0003, l'efficacité et la tolérance de XEOMIN ont été évaluées chez 256 patients avec un blépharospasme.

Après 3 semaines de traitement, la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence observée a été de 0,22 point soit inférieure à la limite fixée dans le protocole (0,8 point) ; ainsi, la non-infériorité de XEOMIN par rapport à BOTOX a été démontrée.

Les événements indésirables observés dans cette étude ont été généralement d'intensité légère à modérée. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sous XEOMIN ont été les ptosis, les xérophtalmies, les troubles de la vision et les douleurs dorsales.

Dystonie cervicale :

Dans l'étude MRZ-60201-0013, l'efficacité et la tolérance de XEOMIN ont été évaluées chez 420 patients avec une dystonie cervicale, avec prédominance de la forme rotationnelle.

Après 28 jours de traitement, la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence observée a été de 0,38 point soit inférieure à la limite fixée dans le protocole (1,3 points) ; ainsi, la non-infériorité de XEOMIN par rapport à BOTOX a été démontrée.

Les événements indésirables observés dans cette étude ont été généralement d'intensité légère à modérée. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sous XEOMIN ont été les dysphagies, les douleurs osseuses et dorsales et les faiblesses musculaires. »

- une étude versus placebo (MRZ-60201-0410-1) et sa phase ouverte de suivi (MRZ-60201-0410-2) et une étude comparant deux dilutions de XEOMIN (MRZ-60201-0607) qui avaient été déposées lors de la demande d'extension d'indication dans le traitement de la spasticité à la suite d'un accident vasculaire cérébral et pour lesquelles la Commission de la transparence avait conclu, dans son avis du 9/03/2011 :

« Dans l'étude de phase III MRZ-60201-0410-1 (n=148), randomisée, 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 ± 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. »

- des études cliniques de phase III et leur suivi au long cours (1 an) réalisées respectivement chez des patients avec dystonie cervicale (MRZ 0408[1]) et blépharospasme (MRZ 0433[2]). Seules ces nouvelles études seront développées ci-après. L'étude MRZ 06051, réalisée chez des patients avec torticolis spasmodique, ne sera quant à elle pas décrite dans cet avis contenu de sa méthodologie (étude ouverte, non comparative).

3.1.1. Etude MRZ 0408

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de deux doses de XEOMIN (240 U et 120 U) par rapport au placebo chez des patients avec une dystonie cervicale.

Méthode : étude comparative XEOMIN 120 versus 240 U versus placebo, randomisée en double-aveugle, réalisée chez 233 patients avec une dystonie cervicale, suivis pendant 4 semaines ; une phase ouverte d'extension d'un an a ensuite été mise en place.

Critères d'inclusion : patients adultes (18 à 75 ans) ayant une dystonie cervicale à prédominance rotationnelle nécessitant des injections de toxine botulinique. La dystonie cervicale de ces patients était caractérisée sur l'échelle Toronto Western Spasmodic torticollis Rating Scale (TWSTRS[3]) par les scores suivants : score total ≥ 20, sévérité ≥ 10 points, douleur ≥ 1 points, handicap ≥ 3.

---

1 Daniel Truong. IncobotulinumtoxinA (NT 201) injections are safe and effective in adult subjects with cervical dystonia across dosing intervals in a repeated dose study. Poster presented at the 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Toronto, ON, Canada, June 5-9, 2011

2 Matthew Brodsky. IncobotulinumtoxinA (NT 201) injections are safe and effective in adult subjects with blepharospasm across dosing intervals in a repeated dose study. Poster presented at the 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Toronto, ON, Canada, June 5-9, 2011

3 Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)/sévérité

Le score global de sévérité est la somme des scores partiels A à F. Le score maximum est de 35 points. A côté de l'échelle de sévérité, le TWSTRS inclut une échelle de douleur et d'incapacité (Consky et al., 1990).

A. Mesure de la déviation de la tête (mouvement maximal)

1 Rotation de la tête (vers la droite ou vers la gauche) – échelle de 5 points
2 Latérocolis (vers la droite ou vers la gauche élévation de l'épaule non prise en compte) – échelle de 4 points
3 Antécolis/rétrocolis – échelle de 4 points
4 Glissement latéral (gauche ou droite) – oui/non
5 Glissement sagittal (vers l'avant ou vers l'arrière – oui/non

B. Facteur de durée (pondéré x2)

Estimation de la durée des symptômes dystoniques (déviation de la tête) en pourcentage – échelle de 6 points

C. Effet des gestes antagonistes

Evaluation de l'amélioration due aux gestes antagonistes – échelle de 3 points

D. Elévation de l'épaule/déplacement antérieur

Evaluation du degré de mouvement de l'épaule associé – échelle de 4 points

E. Amplitude du mouvement (sans gestes antagonistes)

Evaluation de la flexibilité des mouvements de la tête dans la direction opposée à la dystonie – échelle de 5 points

F. Temps de compensation (jusqu'à 60 secondes, sans gestes antagonistes)

Traitements :
Les patients ont été randomisés en trois groupes :

- XEOMIN 120 U, n= 78,
- XEOMIN 240 U, n=81,
- Placebo, n=74.

Dans l'indication « torticolis spasmodique », l'AMM précise que « En pratique, la dose totale injectée doit être inférieure à 200 U. Des doses jusqu'à 300 U peuvent être administrées.» ; la dose de 240 U testée dans cette étude correspond donc à une dose élevée dont l'utilisation est limitée.

Critère principal : variation du score total de l'échelle TWSTRS entre l'inclusion et 4 semaines après une injection.

RESULTATS :
Les caractéristiques des patients étaient comparables à l'inclusion.
Le score TWSTRS et ses variations 4 semaines après 1 injection sont présentés dans le Tableau 1 (analyse en intention de traiter).

Tableau 1 : Variation du score total TWSTRS

	XEOMIN 120 U N=78	XEOMIN 240U N=81	Placebo N=74
Score total à l'inclusion	42,6 ± 9,67	42,1 ± 9,3	41,8 ± 7,87
Score total à 4 semaines	32,7	31,2	39,5
Variation à 4 semaines	-9,9 ± 10.35	- 10,9 ± 11.72	-2,2 ± 7.30
Différence vs placebo [IC 95%] p	**-7.5 [-10.4; -4.6]** p<0.001	-9.0 [-12.0; -5.9] p<0.001	
Différence versus 240 U [IC 95%]	1.3 [-2.1; 4.6]		

Quatre semaines après l'injection, une amélioration significative du score total TWSTRS a été observée dans les deux groupes traités par XEOMIN (120 et 240 U) par rapport au placebo : différence -7.5 [-10.4; -4.6] et -9.0 [-12.0; -5.9], p<0,001.

La phase d'extension en ouvert d'un an, a inclus les patients nécessitant de nouvelles injections à l'issue des 4 semaines de suivi en double-aveugle. Ainsi, 214/233 patients ont été inclus dans cette phase de suivi ouverte et randomisés en deux groupes : XEOMIN 120 U et XEOMIN 240 U. Au cours de cette phase, les patients ont reçu jusqu'à 5 injections successives espacées d'au moins 6 semaines : 86/214 patients ont reçu 5 injections et 77,6% d'entres eux ont reçu des injections à des intervalles de temps supérieurs à 10 semaines.
Les variations moyennes observées, 4 semaines après chaque injection, ont été comprises entre -6,9 et -10,5 points pour le groupe 240 U, et -7,3 et -11,4 points pour le groupe 120 U ; ces variations étaient plus élevées au début de la phase de suivi et l'effet observé s'est réduit au cours du temps et avec le nombre d'injection.

Pour le traitement du blépharospasme, le RCP précise notamment que « Les séances de traitement doivent être espacées d'au moins 10 semaines ». Ainsi, l'intérêt d'injections répétées *plus rapprochées (≥ 6 semaines) n'est pas validé par l'AMM.*

3.1.2. Etude MRZ 0433
Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance d'une injection de XEOMIN 50 U par rapport au placebo chez des patients avec un blépharospasme.

Mesure du temps nécessaire pour que le patient soit capable de maintenir la tête dans une position neutre en regardant vers l'avant – échelle de 5 points

Méthode : étude de phase III, comparative XEOMIN 50 U versus placebo, randomisée en double-aveugle, réalisée chez 109 patients avec un blépharospasme, suivis pendant 6 semaines ; une phase d'extension ouverte d'un an a ensuite été mise en place.

Critères d'inclusion : patients adultes (18 à 80 ans) avec un blépharospame bilatéral caractérisé par des spasmes spontanés, intermittents ou des contractions persistantes involontaires de l'œil nécessitant des injections de toxine botulinique, ayant un score de Jankovic Rating Scale (JRS)[4] >2 et répondeurs à deux séances de traitement par la toxine botulinique avant l'étude.

Traitements :
Tous les patients ont été randomisés en deux groupes :
- XEOMIN 50 U, n= 75,
- Placebo, n=34.

Critère principal : variation du JRS entre l'inclusion et 6 semaines après une injection bilatérale.

RESULTATS :
Les caractéristiques des patients étaient comparables à l'inclusion.
Le score JRS et ses variations 6 semaines après 1 injection sont présentés dans le Tableau 2 (analyse en intention de traiter).

Tableau 2 : Variation du score de sévérité JRS

	XEOMIN 120 U N=75	Placebo N=34
Score de sévérité à l'inclusion	3,12	2,94
Score de sévérité à 6 semaines	2,29	3,15
Variation à 4 semaines	-0,8 ± 0,13	0,2 ± 0,18
Différence [IC 95%] p	**-1 [-1.4; -0,5]** p<0.001	

Six semaines après l'injection bilatérale, une amélioration significative du score de sévérité JRS a été observée dans le groupe XEOMIN 50 U par rapport au placebo : différence -1 [-1,4; -0,5], p<0,001.

4 **Echelle d'Evaluation de Jankovic (JRS pour Jankovic Rating Scale)**
Il s'agit d'une échelle de sévérité en 5 points et d'une échelle de fréquence en 5 points. Le score global est la somme des deux avec un score maximal de 8 points.
JRS – sévérité
0 Aucune
1 Augmentation des clignements seulement en cas de stimuli externes (par ex., lumière vive)
2 Tremblement modéré mais spontané de la paupière (sans spasme réel), clairement repérable, éventuellement gênant, mais non invalidant du point de vue fonctionnel
3 Spasme modéré, très visible, des paupières seulement, modérément invalidant
4 Spasme sévère, invalidant, des paupières et éventuellement des autres muscles faciaux
JRS – fréquence
0 Pas de symptôme
1 Fréquence des clignements légèrement augmentée. Battement des paupières, chaque clignement durant moins d'une seconde
2 Tremblement des paupières durant moins d'une seconde
3 Spasme des paupières durant plus d'une seconde; les yeux restent ouverts pendant plus de 50 % de la période d'éveil
4 Cécité fonctionnelle du fait de la fermeture prolongée des yeux pendant plus de 50 % de la période d'éveil

La phase d'extension en ouvert d'un an a inclus les patients nécessitant de nouvelles injections à l'issue des 6 semaines de suivi en double-aveugle. Ainsi, 96/109 patients ont été inclus dans cette phase et traités par XEOMIN 50 U ; 82/102 ont été suivis pendant 1 an. Au cours de cette phase, les patients ont reçu jusqu'à 5 injections successives espacées d'au moins 6 semaines et 56/102 patients ont reçu 5 injections successives.
Les variations moyennes du score de JRS observées, 4 semaines après chaque injection, ont été comprises entre -1,8 et -1,6 points.

Pour le traitement du blépharospasme, le RCP précise notamment que « la dose initiale ne doit pas dépasser 25 U par œil et que la dose totale ne doit pas dépasser 100 U toutes les 12 semaines ». Par ailleurs, le RCP précise que « Normalement, un traitement plus fréquent que tous les 3 mois n'apporte aucun bénéfice supplémentaire. » Ainsi, l'intérêt d'injections répétées *plus rapprochées (≥ 6 semaines) n'est pas validé par l'AMM.*

3.2. Effets indésirables

Au cours de la phase en double-aveugle de l'étude MRZ 0408, 68/233 patients (29,2%) ont présentés un événement indésirable : 29/81 patients (35,8%) dans le groupe XEOMIN 240U, 28/78 patients (35,9%) dans le groupe XEOMIN 120U et 11/74 patients (14,9%) dans le groupe placebo.
Les effets indésirables les plus fréquemment observés (>5%) ont été :
- Douleur au cou : 12,3% vs 5,1% vs 1,4%,
- Faiblesse musculaire : 9,9% vs 6,4% vs 1,4%,
- Douleur musculosquelettique : 3,7% vs 6,4% vs 0,
- Dysphagie : 16% vs 10,3% vs 2,7%,
- Douleur au site d'injection : 3,7% vs 9% vs 5,4%.

Au cours de la phase ouverte de suivi, des effets indésirables ont été observés chez 48/111 (43,2%) patients du groupe XEOMIN 240 U et 38/103 (36,9%) du groupe XEOMIN 120 U ; ces effets indésirables ont été les mêmes de ceux observés au cours de la phase en double-aveugle.

Au cours de la phase en double-aveugle de l'étude MRZ 0433, 41/108 patients (38%) ont présentés un événement indésirable : 34/74 patients (45 ,9%) dans le groupe XEOMIN et 7/34 patients (20,6%) dans le groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (>5%) ont été :
- Œil sec : 14,9% vs 8,8% ;
- Ptosis : 17,6% vs 2,9%,
- Sécheresse buccale : 9,5% vs 2,9%.

Au cours de la phase de suivi ouverte, des effets indésirables ont été observés chez 81/102 (79,4%) patients ; ces effets indésirables ont été les mêmes de ceux observés au cours de la phase en double-aveugle.

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 le cadre de :

- deux études cliniques (MRZ 003 et MRZ 013) comparatives de non-infériorité versus BOTOX, l'une réalisée chez des patients avec blépharospasme, la seconde chez des patients avec dystonie cervicale, détaillées lors de la demande d'inscription de XEOMIN 100 U. La non-infériorité de XEOMIN avait été démontrée.
- une étude versus placebo (MRZ 0410-1) et sa phase de suivi ouverte (MRZ 0410-2) et une étude comparant deux dosages de XEOMIN (120 et 240 U) (MRZ 0607) qui avaient été déposées lors de la demande d'extension d'indication dans le traitement de la spasticité à la suite d'un accident vasculaire cérébral. La supériorité de XEOMIN 120 et 240 U versus placebo avait été démontrée.
- deux nouvelles études cliniques de phase III et leur suivi sur 1 an, réalisées chez des patients avec dystonie cervicale (MRZ 0408) et blépharospasme (MRZ 0433).

Dans l'étude dans la dystonie cervicale, 4 semaines après l'injection, une amélioration significative du score total TWSTRS a été observée dans les deux groupes traités par XEOMIN (120 et 240 U) par rapport au placebo : différence -7.5 [-10.4; -4.6] et -9.0 [-12.0; -5.9], p<0,001.
La phase d'extension en ouvert d'un an, a inclus les patients nécessitant de nouvelles injections à l'issue des 4 semaines de suivi en double-aveugle. Ainsi, 214/233 patients ont été inclus dans cette phase de suivi ouverte et randomisés en deux groupes : XEOMIN 120 U et XEOMIN 240 U. Au cours de cette phase, les patients ont reçu jusqu'à 5 injections successives espacées d'au moins 6 semaines : 86/214 patients ont reçu 5 injections et 77,6% d'entres eux ont reçu des injections à des intervalles de temps supérieurs à 10 semaines.
Les variations moyennes observées, 4 semaines après chaque injection, ont été comprises entre -6,9 et -10,5 points pour le groupe 240 U, et -7,3 et -11,4 points pour le groupe 120 U ; ces variations étaient plus élevées au début de la phase de suivi et l'effet observé s'est réduit au cours du temps et avec le nombre d'injection.
Pour le traitement du blépharospasme, le RCP précise notamment que « Les séances de traitement doivent être espacées d'au moins 10 semaines ». Ainsi, l'intérêt d'injections répétées *plus rapprochées (≥ 6 semaines) n'est pas validé par l'AMM.*

Dans l'étude dans le blépharospasme, 6 semaines après l'injection, une amélioration significative du score de sévérité JRS a été observée dans le groupe XEOMIN 50 U par rapport au placebo : différence -1 [-1,4; -0,5], p<0,001.
La phase d'extension en ouvert d'un an a inclus les patients nécessitant de nouvelles injections à l'issue des 6 semaines de suivi en double-aveugle. Ainsi, 96/109 patients ont été inclus dans cette phase et traités par XEOMIN 50 U ; 82/102 ont été suivis pendant 1 an. Au cours de cette phase, les patients ont reçu jusqu'à 5 injections successives espacées d'au moins 6 semaines et 56/102 patients ont reçu 5 injections successives.
Les variations moyennes du score de JRS observées, 4 semaines après chaque injection, ont été comprises entre -1,8 et -1,6 points.
Pour le traitement du blépharospasme, le RCP précise notamment que « la dose initiale ne doit pas dépasser 25 U par œil et que la dose totale ne doit pas dépasser 100 U toutes les 12 semaines ». Par ailleurs, le RCP précise que « Normalement, un traitement plus fréquent que tous les 3 mois n'apporte aucun bénéfice supplémentaire. » Ainsi, l'intérêt d'injections répétées *plus rapprochées (≥ 6 semaines) n'est pas validé par l'AMM.*

Les effets indésirables plus fréquents avec XEOMIN qu'avec placebo ont été : douleur cervicale (12,3% vs 1,4%, faiblesse musculaire: (9,9% vs 1,4%), douleurs musculosquelettiques, (7% vs 0),, dysphagie (16% vs 2,7%), douleur au site d'injection (3,7% vs 5,4%)., ptosis (17,6% vs 2,9%,, sécheresses buccale (9,5% vs 2,9%).et oculaire (14,9% vs 8,8%) .

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Traitement symptomatique du blépharospasme
Le blépharospasme est une forme localisée de dystonie du muscle orbiculaire qui peut constituer un handicap invalidant et altérer la fonction (en particulier la vue), la qualité de vie et dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
Il s'agit d'un traitement de première intention.
Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important

Traitement symptomatique de la dystonie cervicale
La dystonie cervicale ou torticolis spasmodique est une dystonie focale localisée au niveau du cou et des épaules qui peut constituer un handicap et altérer la qualité de vie des patients.
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
Il s'agit d'un traitement de première intention.
Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

Traitement de la spasticité des membres supérieurs avec flexion de poignet et fermeture de la main à la suite d'un accident vasculaire cérébral
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.
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

XEOMIN 50U est un complément de gamme de XEOMIN 100U qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations disponibles.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique[5,6,7,8,9,10,11]

Blépharospasme
Le blépharospasme consiste en des contractions involontaires toniques et spasmodiques du muscle orbiculaire des paupières, des muscles sourciliers et intersourciliers et du muscle frontal, entraînant la fermeture complète ou partielle des paupières, durable (de quelques

5 Fletcher D, « Spasticité et douleur », Evaluation et traitement de la douleur, SFAR 2003, p 125-133.
6 Traitements médicamenteux de la spasticité. Recommandations de bonnes Pratiques. Afssaps, juin 2009
7 Adenis JP et al. "Blépharospasme". Encycl Méd Chir Ophtalmologie 2001;21-100-A-14.
8 Tapiero B et al. "Utilisation de la toxine botulinique en ophtalmologie : concepts et problèmes actuels" J Fr Ophtalmol 1997;20(2):134-45.
9 Williams A. "Consensus statement for the management of focal dystonias". Br J Hosp Med 1993;50(11):655-9.
10 Anderson RL et al. "Blepharospasm: past, present, and future" Ophthalm Plast Reconstruct Surg 1998;14(5):305-17.
11 "Séance d'injection unilatérale ou bilatérale de toxine botulinique au niveau des paupières" HAS, Service évaluation des actes professionnels, avril 2006.

secondes à quelques minutes) et intense. C'est une forme localisée de dystonie. Le blépharospasme essentiel, limité au pourtour orbito-palpébral est le plus courant. Il est toujours bilatéral.
Cette pathologie peut rendre le patient fonctionnellement aveugle, provoquant un handicap professionnel et personnel.
Plus fréquent chez la femme, le blépharospasme débute entre 50 et 70 ans.

Dystonie cervicale
La dystonie cervicale est la forme de dystonies focales la plus fréquente chez l'adulte. Elle se caractérise par une contraction involontaire des muscles du cou et des épaules, entraînant un mouvement ou une posture anormale. Des tremblements de la tête et des douleurs au niveau du cou accompagnent ces mouvements involontaires.
Plus fréquent chez la femme, la dystonie cervicale débute entre 30 et 60 ans.

- *Traitements médicamenteux :*

Le traitement des différentes formes de dystonies focales (blépharospasme et les dystonies cervicales) est symptomatique.
L'injection de toxine botulinique est un traitement de première intention qui permet de diminuer les manifestations de la maladie, restaurer une partie de la fonction du muscle atteint et réduire la douleur liée à la contracture. Le traitement consiste en une injection directe de la toxine dans le ou les muscles concernés. Cette injection à dose adaptée, entraîne une paralysie de la contraction involontaire mais la contraction volontaire reste possible.
L'effet de la toxine botulinique se manifeste par l'apparition d'une paralysie musculaire puissante progressive qui atteint son maximum en 12 jours. Cette paralysie est transitoire et persiste en moyenne de 2 à 4 mois, mais sa durée varie en fonction de la dose injectée.

Les dystonies focales peuvent être traitées par les anticholinergiques, mais leur utilisation est limitée en raison d'une faible efficacité (20 % de chances de succès) et des complications associées. Les médicaments gabaergiques et les benzodiazépines peuvent être également proposés, mais leurs effets systémiques limitent leur utilisation.

- *Traitements chirurgicaux :*

Les traitements chirurgicaux peuvent être proposés chez les patients ne répondant pas à la thérapie médicamenteuse.

Pour le traitement du blépharospasme, deux techniques peuvent être proposées :
- la résection de l'orbiculaire,
- la suspension palpébrale au frontal par bandelettes de fascia lata ou d'aponévrose temporale.

Le traitement chirurgical, en cas d'insuffisance peut être combiné avec de nouvelles injections de toxine botulinique.

Spasticité des membres supérieurs avec flexion de poignet et fermeture de la main à la suite d'un accident vasculaire cérébral
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 spasticité musculaire nécessite une prise en charge lorsqu'elle est gênante ; En particulier sera pris en compte le bénéfice escompté en termes de réduction de la douleur et du retentissement sur la fonction motrice globale.

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[5] 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 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.
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 leurs effets indésirables.

En cas de lésion étendue, 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 (orthopédique et neurochirurgie). Dans des cas extrêmes, la neurostimulation centrale ou la chirurgie destructive (*DREZ lésion*, 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) est un traitement local réversible et adaptable qui doit être administrée par des médecins spécialistes ayant une expérience de son utilisation dans ces indications. Il représente une alternative aux autres toxines botuliniques de type A. .

4.4. Population cible[12,8]

Blépharospasme
La prévalence du blépharospasme est de 3,6 pour 100 000 personnes en Europe.
Selon l'INSEE 2007, la population française compte environ 63 millions de personnes. Ainsi, la population cible de XEOMIN dans cette indication peut être estimée à environ 2300 patients.

Dystonie cervicale
La prévalence de la dystonie cervicale est de 5.7 pour 100 000 en Europe.
Selon l'INSEE 2007, la population française compte environ 63 millions de personnes. Ainsi, la population cible de XEOMIN dans cette indication peut être estimée à environ 3600 patients.

Spasticité des membres supérieurs avec flexion de poignet et fermeture de la main à la suite d'un accident vasculaire cérébral
Selon les données du PMSI 2009, environ 145 000 hospitalisations pour maladies cérébro-vasculaires ont été observées et une spasticité serait présente chez 16[13] à 19[14]% 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.

La population cible de XEOMIN dans ces trois indications peut être estimée entre **29 000 et 34 000** patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication de l'AMM.

12 Defazio G, Livrea P. Epidemiology of primary blepharospasm. Mov Disord 2002;17(1):7-12.
13 Spasticité de l'adulte après accident vasculaire cérébral. CRMDM 2004
14 Disa et al. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. Stroke 2004; 35 :134-9.