



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 septembre 2006

BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable
Flacon de poudre , Boîte de 1 (CIP : 562 088-8)

Laboratoires ALLERGAN

Toxine botulinique de type A

Liste I

Médicament soumis à prescription restreinte : réserve hospitalière

Date de l'AMM (nationale) : 22/08/2000

Dernier rectificatif clinique (extension d'indication) : 01/08/2005

Motif de la demande : inscription sur la liste des spécialités agréées aux Collectivités dans l'extension d'indication thérapeutique : « *Traitement symptomatique de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs* »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

toxine botulinique de type A

1.2. Indications :

Adultes :

Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) du membre supérieur et/ou inférieur

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

- troubles de l'oculomotricité : strabisme, paralysies oculomotrices récentes, myopathie thyroïdienne récente,
- blépharospasme,
- spasme hémifacial,
- torticolis spasmodique,
- Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important.

Enfants de 2 ans et plus :

Traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale. Ce traitement médicamenteux doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire (associant neurologue, pédiatre, de médecine physique et de réadaptation, chirurgien orthopédiste....)

N.B : BOTOX doit être administré par des médecins spécialistes ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ces indications.

1.3. Posologie dans l'extension d'indication

La posologie exacte et le nombre de sites d'injections doivent être adaptés à chaque individu d'après sa taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité, la présence d'une faiblesse musculaire localisée et la réponse du patient au traitement précédent.

Posologies moyennes par muscle injecté (d'après les essais cliniques contrôlés) : cf. RCP

Dans les essais cliniques, la dose totale administrée par séance d'injections n'a pas dépassé 360 U. La dose totale doit être répartie entre les différents muscles sélectionnés.

En général, la dose totale maximale est fixée à 6 U/kg.

Mode d'administration

Utiliser une aiguille de 25, 27 ou 30 gauges pour les muscles superficiels et une aiguille plus longue pour les muscles profonds.

Afin d'isoler 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'injections par muscle permet de répartir plus uniformément BOTOX et s'avère particulièrement utile pour les gros muscles.

L'amélioration clinique de l'hypertonie musculaire s'observe généralement au cours des deux semaines qui suivent la séance d'injections. L'effet clinique maximal apparaît généralement quatre à six semaines après le traitement. Les séances d'injections pourront être répétées si besoin, mais seront toujours espacées d'au moins 3 mois.

Dans les essais cliniques, l'intervalle entre les 2 séances d'injections était compris entre 12 et 16 semaines.

Lors d'une nouvelle séance d'injections, l'intensité et le type de spasticité musculaire peuvent conduire à modifier la dose de BOTOX administrée et le choix des muscles injecter.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2006 :

- M : Muscle et squelette
- 03 : Myorelaxants
- A : Myorelaxants à action périphérique
- X : Autres relaxants à action périphérique
- 01 : toxine botulinique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison :

Toxine botulinique de type A :

- DYSPORT 500 Unités SPEYWOOD, poudre pour solution injectable (demande concomitante d'inscription aux collectivités),

Toxine botulinique de type B :

- NEUROBLOC, solution injectable à 5000 UI/ml,

2.2.2 Médicaments à même visée thérapeutique :

Spécialités indiquées dans certaines formes de spasticité :

- DANTRIUM (dantrolène), gélule,
- LIORESAL (baclofène) comprimé et solution injectable pour voie intrathécale,
- Benzodiazépines (sans AMM).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni :

- quatre études de phase II (non prises en compte dans l'avis),
- une revue de la littérature comprenant 50 publications de 1990 à 2004 sur les données d'efficacité de BOTOX dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs et supérieurs d'étiologies diverses : post-AVC (14 études), sclérose en plaques (6 études), troubles médullaires ou traumatisme crânien (8 études) et d'origines diverses (22 études).

Sur les 50 publications, 6 études étaient contrôlées, randomisées et concernaient la prise en charge de la spasticité consécutive à un AVC ou une sclérose en plaque ou une population de patients ayant une spasticité d'origines diverses. Ces études présentaient des limites méthodologiques liées notamment au faible nombre de patients inclus et à la multiplicité des critères de jugement.

Elles ont été réalisées sur un total de 129 patients avec des méthodologies différentes :

- 4 études ont comparé plusieurs doses de Botox à un placebo,
- 1 étude a comparé Botox à du phénol à 5%,
- 1 étude a comparé Botox + bandage de la cheville à des injections de Botox standard.

Toutes les études étaient en double aveugle (exception Reiter, 1998) avec une durée de suivi allant de 2 semaines à 3 mois.

Dans ces études, le tonus musculaire a été mesuré par l'échelle d'Ashworth ou l'échelle d'Ashworth modifiée (MAS)¹.

Dans 6 études, le degré d'amplitude (*Range of motion : ROM*) catégorisé comme passif ou actif a également été mesuré par goniomètre. Une analyse de la longueur du pas ou de la démarche a été également réalisée afin d'identifier les mouvements anormaux.

Spasticité dans le post AVC (Cf. tableau 1) : deux études randomisées ont analysé l'efficacité de la toxine botulinique chez ces patients.

La première (Kirazli, 1998), en double aveugle, a comparé l'efficacité du BOTOX (n=10) à celle du phénol 5% (n=10) dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez des patients en post AVC. Sur le score MAS, critère de jugement principal de cette étude, une diminution significative de la spasticité sous BOTOX a été observée par rapport au phénol 5% :

- diminution du score MAS à 2 semaines : $1,5 \pm 0,5$ sous BOTOX versus $0,7 \pm 0,7$ sous phénol ($p < 0,05$),
- diminution du score MAS à 4 semaines : $1,4 \pm 0,5$ sous BOTOX versus $0,7 \pm 0,7$ sous phénol ($p < 0,05$),

Aucune différence par rapport au phénol n'a été observée à 8 et 12 semaines.

La deuxième étude (Reiter, 1998), randomisée, en simple aveugle, a comparé l'efficacité du BOTOX administré à la dose de 100 UI associé au strapping de la cheville (n=9) à celle du BOTOX seul administré à la dose usuelle (190 à 320 UI) sur les scores MAS et ROM. Le schéma expérimental de cette étude ne permet pas de quantifier l'effet du traitement. En conséquence, ces résultats ne seront pas pris en compte par la Commission de la Transparence.

Spasticité dans le cadre de la SEP (Cf. tableau 2) : une étude croisée (Snow, 1990), en double aveugle, a comparé l'efficacité du BOTOX à celle du placebo chez 10 patients avec spasticité des membres supérieurs et inférieurs dans le cadre d'une SEP. Une amélioration significative du score MAS a été observé sous BOTOX par rapport au placebo : variation de 7.9 ± 4.87 à 4.87 ± 4.31 versus $6,8 \pm 5.26$ à 7.1 ± 4.77 ($p = 0.009$).

Spasticité d'origines diverses (Cf. tableau 3) : trois études (Richardson, 2000 ; Childers, 1996 ; Grazko, 1995), randomisées, en double aveugle, ont analysé l'efficacité du BOTOX versus placebo chez des patients présentant une spasticité des membres supérieurs ou inférieurs d'origines diverses. Les pathologies en cause étaient l'AVC, la SEP, le traumatisme crânien, les tumeurs cérébrales, la maladie de Parkinson, le traumatisme médullaire...

Différents critères et échelles mesurant la spasticité ont été utilisés. Malgré des insuffisances méthodologiques, deux de ces études montrent une amélioration significative du score de MAS avec un $p < 0,02$ dans l'étude Richardson et avec un gain de 2 points avec « p » non précisé dans l'étude Grazko. La troisième étude (Childers, 1996) ne montre pas de différence significative entre les deux modes d'administration utilisés et aucune analyse versus placebo n'a été effectuée.

Spasticité liée à des troubles médullaires ou traumatisme crânien : huit autres études ont été déposées, 5 études ouvertes et 3 études de cas. Compte-tenu des insuffisances méthodologiques de ces études, leurs résultats ne seront pas pris en compte par la Commission de la Transparence.

1 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 ; 3 = augmentation considérable du tonus musculaire ; 4 = membre rigide en flexion ou extension.

3.2. Effets indésirables

Au cours des études cliniques, les effets indésirables fréquents ont été : douleurs aux points d'injection, douleurs des membres injectés, ecchymose, hypertonie, faiblesse musculaire. Les effets indésirables peu fréquents ont été: arthralgie, asthénie, hémorragie, hyperesthésie, douleur, dépression, dermatite, céphalées, insomnies, malaise, nausées, prurit, éruption cutanée.

Suite à la survenue de cas de dissémination de la toxine botulinique à distance du muscle cible, un plan de gestion de risque européen va être demandé à toutes les firmes commercialisant des spécialités à base de toxine botulinique.

3.3. Conclusion

Plusieurs études ont évalué l'efficacité de BTX-A dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs (5 études) et des membres supérieurs (3 études). Une étude a évalué la spasticité des membres supérieurs et inférieurs.

Une amélioration statistiquement significative sur les différentes scores de spasticité a été observée dans les groupes traités par BTX-A par rapport au placebo ou au phénol 5%.

Aucune étude versus autres comparateurs actifs (alcool, dantrolène, baclofène,...) n'est disponible.

La Commission de la Transparence regrette le peu de données permettant d'apprécier l'apport de BTX-A par rapport ou en complément de la rééducation fonctionnelle.

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.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses. Il existe un besoin thérapeutique.

Intérêt de santé publique :

La gravité de la spasticité tient au handicap fonctionnel et psychosocial qu'elle engendre.

Le retentissement de la spasticité étant variable et compte tenu du manque de données épidémiologiques concernant cette pathologie, le fardeau de santé publique n'est pas quantifiable.

L'amélioration des handicaps est une priorité de santé publique. Les résultats des traitements existants n'étant pas satisfaisants, il existe un besoin thérapeutique qui revêt une importance en termes de santé publique.

Cependant, les données disponibles sont insuffisantes pour quantifier l'impact attendu de la toxine botulinique sur la qualité de vie des patients spastiques, même à court terme.

De plus, l'impact attendu de ce traitement à long terme ne peut être prédit du fait de l'absence d'études effectuées sur des durées prolongées.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour BOTOX dans cette indication.

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 :

Les données disponibles ne permettent pas de situer et d'estimer l'avantage d'un traitement par BOTOX dans le cadre de la prise en charge thérapeutique actuelle de la spasticité du membre supérieur et/ou inférieur.

Par conséquent, La Commission de la Transparence estime que la spécialité BOTOX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans cette nouvelle indication.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique²

La spasticité musculaire est une augmentation de la réponse de contraction à l'étirement et un accroissement pathologique du tonus musculaire (hypertonie) dû à l'hyperactivité des fibres afférentes. Elle peut être à l'origine de douleurs et de spasmes et provoquer une impotence fonctionnelle des membres supérieurs ou inférieurs.

Les causes 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. Du point de vue fonctionnel, elle peut constituer un handicap ou, chez certains patients, un moyen de compenser un déficit moteur. Le thérapeute doit peser le bénéfice escompté en termes de réduction de la douleur et de conséquences sur la fonction motrice globale. La prise en charge dépend du bilan clinique, des conséquences et des possibilités thérapeutiques, en fonction du caractère diffus ou local et de l'importance du handicap fonctionnel.

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 en première intention.

Lorsqu'il est envisagé, le traitement médicamenteux 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,
- les blocs nerveux (alcool, phénol),
- l'administration intrathécale de baclofène.

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.

Par ailleurs, en cas de lésion diffuse, l'administration de produits antispastiques comme le baclofène, le dantrolène, la tizanidine (ATU) ou les benzodiazépines (hors AMM) peut être proposée. Dans des cas extrêmes, la neurostimulation centrale ou la chirurgie destructive (*DREZ lesion*, cordotomie) est envisageable.

La toxine botulinique (BOTOX) doit être administrée par des médecins spécialistes ayant une expérience de son utilisation dans ces indications. L'injection de toxine botulinique représente un traitement local réversible et adaptable.

4.4. Population cible

La population cible est représentée par les patients avec une spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs d'origines diverses (AVC, SEP, traumatismes crâniens, atteintes médullaires, maladie de Parkinson ...).

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer la population cible.

4.5. 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 à la posologie de l'AMM.

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

ANNEXE

Tableau 1 : Spasticité post AVC

Auteur - Année	Objectifs	Méthodologie	Efficacité	Tolérance
Kirazli ³ et al 1998	Evaluation de l'efficacité de BTX-A par rapport au phénol dans le traitement de la spasticité des muscles fléchisseurs plantaires et inverseurs chez des patients post-AVC	- Randomisée, double aveugle - N= 20 (3 à 12 mois après AVC) 12 semaines - BTX-A 400U (n=10) Phénol 5%(n=10) <u>Critères principaux</u> : - ROM amplitude active et passive de cheville, - Brace Wear scale, - MAS, - Vélocité de la démarche, - Durée de clonus - Échelle d'évaluation globale de spasticité	- ROM et Brace wear scale : aucune donnée statistique disponible. - MAS : diminution spasticité sous BTX-A vs Phénol à S2 et S4 (p<0,05), NS à S8 et S12. - Vélocité de la démarche : amélioration significative sous BTX-A vs phénol - Durée du clonus : diminution sous BTX-A vs Phénol à S2 (p<0,05), NS à S4, S8 et S12. - Spasticité globale : amélioration sous BTX-A vs Phénol à S2, S4 et S8 (p<0,05), NS à S12.	2 patients sous BTX-A ont rapporté un inconfort modéré à l'injection et 30% des patients sous phénol 5% ont présenté une dysesthésie interrompant la marche
Reiter ⁴ et al 1998	Evaluation de l'efficacité combinée de BTX-A à faible dose et du strapping de la cheville comparé au traitement classique par BOTOX chez des patients post-AVC présentant un équinovarus	- Randomisée simple aveugle contrôlée : - N=18 (délai moyen 22 mois entre AVC et traitement) 3 mois - groupe A : 190 à 320U BTX-A dans les gastrocnémiens, soléaire, tibial postérieur et longs fléchisseurs des orteils et de l'hallux (n=9) - groupe B : BTX-A 100U dans le tibial postérieur + strapping de la cheville en éversion pendant 3 semaines (n=9) <u>Critères principaux</u> : - ROM amplitude active et passive de cheville, - MAS, - vélocité de démarche et longueur du pas	- ROM : différence en faveur du groupe A observée en dorsiflexion (p<0,05). - Aucune différence n'a été observée sur les autres paramètres : - MAS : diminution d'au moins 1 point sur l'échelle dans les 2 groupes par rapport à l'état initial.	Douleur au site d'injection chez deux patients du groupe A et un patient du groupe B. Aucun effet indésirable systémique.

BTX-A : toxine botulinique A

3 Kirazli et al., "Comparaison of phenol block and botulinus toxin type A in the treatment of spstic foot after stroke", Am. J. Phys. Rehabil 1998 nov-dec ; 77(6) : 510-515.

4 Reiter et al., "Low-dose botulinum toxin with ankle taping for the treatment of spastic equinovarus foot after stroke", Arch. Phys. Med. Rehabil 1998 may ; 79(5) : 532-535.

Tableau 2 : Spasticité dans la sclérose en plaques

Auteur - Année	Objectifs	Méthodologie	Efficacité	Tolérance
Snow ⁵ et al. 1990	Evaluation de l'efficacité et la tolérance du traitement de la spasticité des membres inférieurs (adducteurs) par BTX-A chez des patients avec sclérose en plaque	• Randomisée, double aveugle contrôlée contre Placebo et croisée - N= 10 (durée moyenne de la maladie 18.2 ans) - 12 semaines • Injection intramusculaire de : - BTX-A dans l'adducteur court (100U), l'adducteur long (100U) et l'adducteur majeur (200U) - solution saline • <u>Critères principaux</u> : - MAS adducteurs, - Score de la fréquence des spasmes - Score d'hygiène et de soin	• MAS : amélioration sous BTX-A (moyenne 7.9±4.87 à 4.87±4.31) vs placebo (6,8±5.26 à 7.1±4.77) p=0.009 . • Fréquence des spasmes : différence NS • Score d'hygiène et de soin : amélioration sous BTX-A vs placebo (p=0.02)	Aucun effet secondaire observé sous BTX-A pendant le traitement.

Tableau 3 : Spasticité d'origines diverses

Auteur - Année	Objectifs	Méthodologie	Efficacité	Tolérance
Richardson ⁶ et al., 2000	Evaluation de l'efficacité du traitement par BTX-A sur l'hypertonie des membres supérieurs et inférieurs chez des patients présentant des pathologies variées : suite à un AVC (n=23), un traumatisme crânien (n=12), un traumatisme médullaire incomplet (n=6), une tumeur (n=5), IMC (n=3), des épisodes anoxiques (n=3)	• Randomisée en double aveugle contrôlée contre Placebo : - N=52 (délai post-trauma : 35 mois), - 12 semaines • Injection intramusculaire de BTX-A dans les membres supérieurs (moyenne 141U ; doses 30-305U, n=16)) et membres inférieurs (moyenne 285U ; doses de 75-500U, n=11) ou Placebo (n=16 et n=9) • <u>Critères principaux</u> : - MAS, - PROM, - évaluation subjective de la sévérité des gênes,	• Les tests statistiques ont été effectués sur la sommes des scores moyens observés aux semaines 3 à 12. Aucun test n'est disponible pour chacun des temps d'analyse. • MAS : amélioration sous BTX-A vs placebo sur le score moyen (p<0.02) • ROM : amélioration sous BTX-A vs placebo sur le score moyen (p<0.03)	Douleur au site de l'injection chez 4 patients du groupe BTX-A

5 Snow et al., "Treatment of spasticity with botulinum toxin : A double-blind study", Ann. Neurol 1990 ; 28 : 512-515.

6 Richardson et al. " Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonia in adults", J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2000 ; 69 : 499-506.

		(Rivermead), - temps de marche sur 10mètres, - test du but atteint		
Childers ⁷ et al., 1996	Comparaison de deux techniques d'injection de BOTOX® dans le membre inférieur des patients hémiplégiques suite à un AVC (n=12), une tumeur cérébrale (n=1) ou traumatisme crânien (n=2)	• Etude randomisée, en double aveugle contrôlée contre Placebo : - 17 patients spastiques - 5 semaines. • Injection intramusculaire de BOTOX® 50U dans le chef des gastrocnémiens (groupe I) ou sa portion proximale (groupe II). Placebo injecté au site alternatif afin de respecter l'étude en aveugle • <u>Critères d'évaluation</u> : - Fugl-Meyer, - MAS, - ROM, - temps de marche sur 15 mètres	• Aucune différence significative entre les 2 groupes n'a été observée sur : - le score Fugl-Meyer - le score de MAS, - le temps de marche, • Résultats ROM non disponibles	Aucun effet indésirable n'a été rapporté.
Grazko ⁸ et al., 1995	Evaluation de l'efficacité de BTX-A chez des patients spastiques des membres supérieurs (n=4) et inférieurs (n=8) suite à un AVC (n=3), SEP (n=5), hypoxie périnatale (n=1) et traumatisme crânien (n=3)	• Randomisée, en double aveugle et croisée, BTX-A vs placebo - N = 12 - examen 2 semaines post-injection et suivi jusqu'à retour à l'état initial • BTX-A dose 25 à 250U (moyenne 138U) ou Placebo • <u>Critère principal</u> : - MAS	• MAS : amélioration significative (p = ND) de 2 points	Pas de données disponibles.

7 Childers et al., "Comparaison of two injection techniques using botulinum toxin in spastic hemiplegia", Am. J. Phys. Med. Rehabil. 1996 nov-dec ; 75(6) : 462-469.

8 Grazko et al. "Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity" Neurology 1995; 45(4) : 712-717.