



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 mars 2008

**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

Médicament soumis à prescription restreinte : réserve hospitalière

Date de l'AMM : 8 janvier 2008

Motif de la demande : Inscription Collectivités.

## 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. »

### 1.3. Posologie et mode d'administration

« Les doses recommandées de XEOMIN ne sont pas interchangeables avec les autres préparations de toxine botulinique.

XEOMIN doit être administré uniquement par des médecins spécialistes ayant déjà une bonne expérience de l'utilisation de la toxine botulinique et de l'utilisation de l'équipement approprié par ex : EMG (électromyographie).

La solution reconstituée de XEOMIN est administrée par 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. Les doses optimales doivent être déterminées par augmentation progressive des doses.

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 (cf. RCP)

La solution de XEOMIN reconstituée est injectée au moyen d'une aiguille stérile de taille appropriée (27 à 30 Gauge/0.30 à 0.40 mm). Le guidage électromyographique n'est pas nécessaire. Un volume d'injection d'environ 0,05 à 0,1 ml est recommandé.

La solution de XEOMIN reconstituée est injectée dans la partie interne et externe du muscle orbiculaire de la paupière supérieure et dans la partie externe latérale du muscle orbiculaire de l'œil de la paupière inférieure. Le produit peut aussi être injecté dans d'autres sites de l'arcade sourcilière, de la partie latérale du muscle orbiculaire et de la zone faciale supérieure si des spasmes gênent la vision.

La dose initiale recommandée est de 1.25 à 2.5 unités (volume : 0.05 - 0.1 ml) dans chaque site. La dose initiale ne doit pas dépasser 25 unités par œil. Pour le traitement du blépharospasme, la dose totale ne doit pas dépasser 100 unités toutes les 12 semaines.

L'effet des injections apparaît dans un délai médian de quatre jours suivant l'injection. L'effet de chaque traitement dure généralement environ 3 à 4 mois ; il peut toutefois durer plus ou moins longtemps. Le traitement peut être répété si nécessaire.

Normalement, un traitement plus fréquent que tous les 3 mois n'apporte aucun bénéfice supplémentaire.

#### Torticolis spasmodique (cf. RCP)

La solution de XEOMIN reconstituée est généralement injectée dans le sterno-cléido-mastoïdien, le muscle angulaire de l'omoplate, 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 faites sous guidage électromyographique.

En pratique, la dose totale maximale est habituellement inférieure à 200 unités. Il est possible d'administrer jusqu'à 300 unités. Ne pas administrer plus de 50 unités par site.

Le sterno-cléido-mastoïdien ne doit pas être injecté de façon bilatérale ni recevoir des doses supérieures à 100 unités, car cela augmente le risque d'événements indésirables (en particulier de dysphagie).

L'effet des injections apparaît dans un délai médian de sept jours suivant l'injection. L'effet de chaque traitement dure généralement 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.

#### 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) ;
- d'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 l'obtention de données supplémentaires.

## **2. MEDICAMENTS COMPARABLES**

### **2.1. Classement ATC 2007**

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,

Toxine botulinique de type B :

- NEUROBLOC, solution injectable à 5000 UI/ml,

### **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Spécialités indiquées dans certaines formes de spasticité :

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

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de XEOMIN repose sur deux études de phase III comparatives versus BOTOX :

- l'étude MRZ 003, réalisée chez 256 patients avec un blépharospasme,
- l'étude MRZ 013, réalisée chez 420 patients avec une dystonie cervicale.

Le dossier comporte également :

- deux études de phase I, réalisées chez des volontaires sains,
  - une étude de phase II de recherche de doses,
- qui ne seront pas développées dans cet avis.

##### 3.1.1. Traitement symptomatique du blépharospasme : étude MRZ 003 (Roggenkämper 2005<sup>1</sup>)

**Objectif :** évaluer l'efficacité et la tolérance de XEOMIN par rapport à BOTOX (toxine botulinique A) chez des patients avec blépharospasme.

**Méthode :** étude de non-infériorité versus BOTOX, double-aveugle, randomisée, réalisée chez 256 patients avec blépharospasme, suivis pendant 16 semaines.

La non-infériorité était admise si la limite supérieure de l'intervalle de confiance de la différence sur le score de Jankovic\* ne dépassait pas une limite fixée à 0,8 point. L'analyse a été effectuée en *per protocole*.

\* échelle de 8 points (cf. annexe)

**Critères d'inclusion :** patients adultes avec un blépharospasme confirmé nécessitant des injections de toxine botulinique 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 (n=129),
- BOTOX (n=127).

**Critère principal :** variation du score de Jankovic après 3 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.

##### **RESULTATS :** analyse en *per protocole*

Les caractéristiques des patients étaient comparables à l'inclusion. Le score moyen de Jankovic à l'inclusion était respectivement de 5,3 dans le groupe XEOMIN versus 5,4 dans le groupe BOTOX.

##### *Variation du score de Jankovic par rapport à l'état initial à 3 semaines*

|                                             | <b>XEOMIN</b>                                | <b>BOTOX</b>                                 | Différence moyenne<br>[IC 95%] |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------|
|                                             | moyenne [IC 95%]                             | moyenne [IC 95%]                             |                                |
| Variation du score de Jankovic à 3 semaines | N=129<br>-2,9<br>[-3,22 ; -2,58]<br>P<0,0001 | N=127<br>-2,7<br>[-2,99 ; -2,34]<br>P<0,0001 | <b>-0,23 [-0,68 ; 0,22]</b>    |

1 Roggenkamper P et al. "Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm" J Neural Transm 2005.

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. L'analyse à 16 semaines (critère secondaire) a confirmé ces résultats : différence -0,23 [-0,68 ; 0,22].

### 3.1.2. Traitement symptomatique de la dystonie cervicale rotationnelle (torticollis spasmodique) : étude MRZ 013 (Benecke 2005<sup>2</sup>)

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de XEOMIN par rapport à BOTOX (toxine botulinique A) chez des patients avec une dystonie cervicale.

Méthode : étude de non-infériorité versus BOTOX, double-aveugle, randomisée, réalisée chez 420 patients avec une dystonie cervicale, suivis pendant 16 semaines.

La non-infériorité était admise si la limite supérieure de l'intervalle de confiance de la différence sur le score de sévérité de l'échelle TWSTRS\* (*Toronto Western Spasmodic torticollis Rating Scale*) ne dépassait pas une limite fixée à 1,3 points. L'analyse a été effectuée en *per protocole*.

\* échelle de 35 points (cf. annexe)

Critères d'inclusion : patients adultes (18 à 75 ans) avec une dystonie cervicale avec prédominance de forme rotationnelle nécessitant des injections de toxine botulinique et répondant deux séances de traitement par la toxine botulinique (doses de 70 à 300 UI) avant l'étude. La dystonie cervicale de ces patients était caractérisée sur l'échelle TWSTRS par les scores suivants : sévérité > 10 points, rotation  $\geq$  2 points.

#### Traitements :

Tous les patients ont été randomisés en deux groupes :

- XEOMIN (n=213),
- BOTOX (n=207).

Critère principal : variation du score de sévérité de l'échelle TWSTRS après  $28 \pm 7$  jours de traitement par rapport à l'inclusion.

#### RESULTATS : analyse en *per protocole*

Les caractéristiques des patients étaient comparables à l'inclusion. Le score de sévérité TWSTRS moyen à l'inclusion était respectivement de  $17,8 \pm 3,5$  dans le groupe XEOMIN versus  $17,7 \pm 3,7$  dans le groupe BOTOX.

#### *Variation du score de sévérité TWSTRS par rapport à l'état initial à $28 \pm 7$ jours*

|                                       | <b>XEOMIN</b>                             | <b>BOTOX</b>                              | Différence moyenne<br>[IC 95%] |
|---------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|
|                                       | moyenne (SD)                              | moyenne (SD)                              |                                |
| Variation du score de sévérité TWSTRS | N=213<br><br>-6,95 $\pm$ 0,31<br>P<0,0001 | N=207<br><br>-6,62 $\pm$ 0,32<br>P<0,0001 | <b>-0,33 [-1,06 ; 0,38]</b>    |

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.

L'analyse à 16 semaines (critère secondaire) a confirmé ces résultats : différence - 0,35 [-0,62 ; 0,77].

2 Benecke R et al. "A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia" *Neurology* 2005;64:1949-51.

### **3.2. Effets indésirables**

#### **Blépharospasme : Etude MRZ 003**

Au cours de cette étude, 118 événements indésirables ont été observés : 56 dans le groupe XEOMIN et 62 dans le groupe BOTOX.

Les événements indésirables ont été généralement d'intensité légère à modérée.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été des :

- ptosis : 6,1% (n=9) versus 4,5% (n=7),
- xérophtalmies : 2% (n=3) versus 0,
- troubles de la vision : 1,4% (n=2) versus 3,2% (n=5),
- douleurs dorsales : 1,4% (n=2) versus 2,6% (n=4).

#### **Dystonie cervicale : Etude MRZ 013**

Au cours de cette étude, 197 événements indésirables ont été observés : 110 chez 65/231 patients (28,1%) dans le groupe XEOMIN et 87 chez 56/232 patients (24,1%) dans le groupe BOTOX.

Les événements indésirables ont été généralement d'intensité légère à modérée.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été des :

- dysphagies : 10,8% (n=25) versus 8,2% (n=19),
- douleurs osseuses : 3,5% (n=8) versus 2,2% (n=5),
- douleurs dorsales : 2,2% (n=5) versus 0,9% (n=2).
- « faiblesses musculaires » : 1,7% (n=4) versus 0,4% (n=1).

### **3.3. Conclusion**

#### **Blépharospasme :**

Dans l'étude MRZ 003, l'efficacité et la tolérance de XEOMIN ont été évaluées chez les 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 013, l'efficacité et la tolérance de XEOMIN ont été évaluées chez les 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.

## 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.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement du blépharospasme et de la dystonie cervicale rotationnelle (torticolis spasmodique) chez l'adulte, XEOMIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de toxine botulinique de type A.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>345678</sup>

#### Blépharospasme

Le blépharospasme est un désordre acquis, consistant 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 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.

3 Adenis JP et al. "Blépharospasme". Encycl Méd Chir Ophtalmologie 2001;21-100-A-14.

4 Tapiero B et al. "Utilisation de la toxine botulinique en ophtalmologie : concepts et problèmes actuels" J Fr Ophtalmol 1997;20(2):134-45.

5 Williams A. "Consensus statement for the management of focal dystonias". Br J Hosp Med 1993;50(11):655-9.

6 Anderson RL et al. "Blepharospasm: past, present, and future" Ophthalm Plast Reconstruct Surg 1998;14(5):305-17.

7 "Séance d'injection unilatérale ou bilatérale de toxine botulinique au niveau des paupières" HAS, Service évaluation des actes professionnels, avril 2006.

8 "La dystonie focale" Orphanet, décembre 2006.

### 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.

### **4.4. Population cible<sup>98</sup>**

#### 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.

### **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 les indications et aux posologies de l'AMM.

---

9 Defazio G, Livrea P. Epidemiology of primary blepharospasm. Mov Disord 2002;17(1):7-12.

## ANNEXE : LES ECHELLES DE DIAGNOSTIC

### **BLEPHAROSPASME**

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

### **DYSTONIE CERVICALE**

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 Latérocotis (vers la droite ou vers la gauche élévation de l'épaule non prise en compte) – échelle de 4 points
- 3 Antécotis/rétrocotis – 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)

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