

AVIS DE LA COMMISSION

22 janvier 2003

BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable
Flacon de poudre
Boîte de 1

Laboratoires ALLERGAN

Toxine botulique de type A

Liste I

Médicament soumis à prescription restreinte : réserve hospitalière

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

Motif de la demande : inscription sur la liste des spécialités agréées aux Collectivités dans l'extension d'indication thérapeutique :

« Traitement de la *spasticité du membre supérieur consécutive à un accident vasculaire cérébral chez l'adulte* »

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

Toxine botulique de type A

1.2. Indications

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

- troubles de l'oculomotricité : strabisme, paralysies oculomotrices récentes, myopathie thyroïdienne récente
- blépharospasme
- spasme hémifacial,
- torticollis spasmodique

Adultes :

Spasticité du membre supérieur consécutive à un accident vasculaire cérébral

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, médecin-rééducateur, chirurgien orthopédiste....)

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

1.3. Posologie dans l'extension d'indication (spasticité du membre supérieur consécutive à un accident vasculaire cérébral)

La posologie exacte et le nombre de sites d'injection doivent être adaptés à chaque individu d'après la 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) :

Muscle	Dose totale : Nombre de sites
- Biceps brachial (Biceps brachii) - Fléchisseur commun profond des doigts (Flexor digitorum profundus)	100 à 200 U ; jusqu'à 4 sites 15 à 50 U ; 1 à 2 sites

- Fléchisseur commun superficiel des doigts (Flexor digitorum sublimis)	15 à 50 U ; 1 à 2 sites
- Grand palmaire (Flexor carpi radialis)	15 à 60 U ; 1 à 2 sites
- Cubital antérieur (Flexor carpi ulnaris)	10 à 50 U ; 1 à 2 sites
- Adducteur du pouce (Adductor Pollicis)	20 U ; 1 à 2 sites
- Long fléchisseur propre du pouce (Flexor Pollicis Longus)	20 U ; 1 à 2 sites

Dans les essais cliniques, la dose totale administrée par séance d'injection n'a pas dépassé 360 U. La dose totale doit être répartie entre les différents muscles sélectionnés (classiquement, les muscles fléchisseurs du coude, du poignet et des doigts).

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

1.4. Mode d'administration

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'injection 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'injection. L'effet clinique maximal apparaît généralement quatre à six semaines après le traitement. Les séances d'injection pourront être répétées si besoin, mais seront toujours espacées d'au moins 2 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'injection, 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 (2002)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Toxine botulique de type A :

- DYSPORT 500 Unités SPEYWOOD, poudre pour solution injectable

2.3. 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

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Etude en double aveugle multicentrique randomisée versus PLACEBO évaluant l'efficacité et la tolérance de BOTOX chez 126 patients ayant une spasticité du membre supérieur post-AVC suivis 12 semaines.

L'étude a été poursuivie en ouvert durant 42 semaines supplémentaires avec un intervalle minimum de 12 semaines entre chaque cure (3 cures supplémentaires possibles).

Inclusion des patients ayant :

- un antécédent d'AVC d'au moins 6 mois
- un tonus de flexion :
 - pour le poignet : score d'Ashworth* ≥ 3 et
 - pour les doigts : score d'Ashworth ≥ 2
- un score d'incapacité (parmi hygiène, habillage, douleur, attitude du membre) ≥ 2

* Echelle Ashworth score de 0 (tonus normal) à 4 (rigidité maximale).

Doses injectées à chaque cure : 4 injections de 50 unités dans muscles fléchisseurs du poignet et des doigts + 2 injection de 20 unités dans les muscles propres du pouce si nécessaire (soit un total de 200 ou 240 unités).

Critères de jugement évalués 6 semaines après l'injection:

Critère principal : réduction du score d'Ashworth pour les muscles fléchisseurs du poignet. Etait considéré comme répondeur un patient ayant une diminution d'au moins 1 point sur l'échelle de tonicité.

Critères secondaires :

- réduction du score de l'échelle d'évaluation de l'incapacité
- évaluation globale de la réponse au traitement,
- réduction du score d'Ashworth pour les muscles fléchisseurs des doigts et du pouce.

3.1. Efficacité

A la 6ème semaine, 88% des patients du groupe traité par BOTOX versus 34% des patients traités par placebo sont répondeurs sur le critère principal (diminution du

tonus du poignet). Cette différence significative est maintenue à la 12^{ème} semaine (73% versus 27%) ; l'effet maximum est observé entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaine puis diminue.

Le suivi en ouvert montre que les résultats se maintiennent après la 4^{ème} cure (diminution de 1,4 point sur l'échelle Ashworth 6 semaines après la première cure et de 1,8 points 6 semaines après la quatrième cure).

La réponse au traitement a été favorable à BOTOX sur les différents critères secondaires se traduisant notamment par l'amélioration des activités de la vie quotidienne.

3.2. Tolérance

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes sur l'incidence des effets indésirables.

Des effets indésirables liés au traitement ont été rapportés pour environ 20% des patients de chaque groupe : douleur au point d'injection, douleur du bras, céphalée, vertige, faiblesse musculaire étaient les plus fréquents. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été rapporté.

Anticorps : 186 prélèvements effectués (95 avant le traitement et 91 3 à 5 mois après le traitement). Résultats : 2 prélèvements sont positifs sur les 186 effectués (1 avant traitement et 1 après traitement chez un patient ayant reçu la toxine botulique).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La spasticité constitue un handicap invalidant dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
Il s'agit d'un traitement de première intention.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses.

Le niveau de service médical rendu est important.

4.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans la spasticité du membre supérieur consécutive à un accident vasculaire cérébral :

BOTOX doit être administré par des médecins spécialistes ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ces indications. Il est recommandé de faire ces injections sous contrôle électromyographique.

L'injection de toxine botulique représente un traitement local réversible et adaptable qui peut, en fonction de l'effet observé, être une alternative à la chirurgie. L'apport thérapeutique de BOTOX dans la spasticité localisée du membre supérieur est important par rapport aux stratégies existantes.

BOTOX est utilisé dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire de la spasticité après accident vasculaire cérébral.

4.3. 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.