



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 SEPTEMBRE 2020

toxine botulinique de type A
DYSPOORT 300 et 500 UNITES SPEYWOOD, poudre pour solution injectable

Extension d'indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à BOTOX.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge thérapeutique conventionnelle de l'hyperactivité musculaire des membres supérieurs chez l'enfant et l'adolescent inclut de la rééducation fonctionnelle (étirements passifs, facilitation de la posture et du mouvement, pose d'orthèses), des traitements pharmacologiques, et des traitements chirurgicaux (neurochirurgie et/ou chirurgie orthopédique) en particulier lorsque les contractures fixes progressent et entravent la fonction.

Place du médicament

L'injection intramusculaire de DYSPOORT guidée par électrostimulation ou échographie en association avec des techniques de rééducation est une option thérapeutique chez les enfants et les adolescents atteints de spasticité focale du membre supérieur lorsque celle-ci entrave la motricité fine, compromet les soins de rééducation et d'hygiène, est source de douleurs, ou empêche l'instauration d'autres traitements tels que la pose d'orthèses.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration d'un effet-dose de DYSPORT sur la réduction du tonus musculaire à 6 semaines de l'injection intramusculaire chez des patients âgés de 2 à 17 ans atteints de paralysie cérébrale, pris en charge par kinésithérapie ou par ergothérapie pour la plupart ; - de l'absence de démonstration d'efficacité en termes d'amélioration fonctionnelle et de qualité de vie de ces patients, critères de jugement pertinents ; - du risque d'effets indésirables liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'injection et des incertitudes sur le degré de récupération morphologique et fonctionnelle du muscle squelettique à plus long terme ; - de l'absence de comparaison à la spécialité BOTOX ; la Commission considère que DYSPORT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) versus BOTOX dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans.
ISP	DYSPORT n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	L'injection intramusculaire de DYSPORT guidée par électrostimulation ou échographie en association avec des techniques de rééducation est une option thérapeutique chez les enfants et les adolescents atteints de spasticité focale du membre supérieur lorsque celle-ci entrave la motricité fine, compromet les soins de rééducation et d'hygiène, est source de douleurs, ou empêche l'instauration d'autres traitements tels que la pose d'orthèses.
Population cible	La population cible de DYSPORT dans la prise en charge de la spasticité du membre supérieur peut être estimée à environ 11 500 enfants atteint de PC au maximum.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de DYSPORT 300 U SPEYWOOD et DYSPORT 500 U SPEYWOOD, poudre pour solution injectable (abobotulinum toxine A) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs » chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans. DYSPORT a obtenu l'AMM dans cette extension d'indication le 19/12/2019.

Ces spécialités ont déjà une AMM dans le « traitement symptomatique de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs chez l'adulte »¹ et dans le « traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant » à partir de l'âge de 2 ans². La Commission de la Transparence considère que le service médical rendu (SMR) de ces spécialités est important dans ces indications.

Les toxines botuliniques sont des neurotoxines produites par un bacille anaérobie sporulé à Gram positif, *Clostridium botulinum*. Parmi les sept sérotypes principaux identifiés (A, B, C1, D, E, F, G), seuls les types A et B sont utilisés en thérapeutique. L'injection de toxine botulinique A dans un muscle produit une chimio-dénervation locale par inhibition de la libération présynaptique d'acétylcholine à la jonction neuromusculaire. La perte sélective de la fonction musculaire ainsi provoquée a pour effet de réduire la spasticité.

Dès les premiers jours suivant l'injection, il se produit un bourgeonnement de nouvelles terminaisons nerveuses à partir de l'axone terminal qui régressent après environ 3 mois. On observe ensuite une reprise du fonctionnement synaptique.

Les unités de toxine botulinique ne sont pas interchangeables d'une préparation à l'autre.

02 INDICATIONS

« Adultes

- Blépharospasme,
- Spasme hémifacial,
- Torticollis spasmodique,
- Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs.

Enfants à partir de 2 ans

- Traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs.

Ce traitement médicamenteux doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire (associant neurologue, pédiatre, médecin de médecine physique et de réadaptation, chirurgien orthopédiste...). »

NB : DYSPORT DOIT ETRE ADMINISTRE PAR DES MEDECINS AYANT DEJA UNE BONNE EXPERIENCE DE L'UTILISATION DE LA TOXINE DANS CES INDICATIONS.

La demande d'inscription concerne l'extension d'indication suivante : Traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans.

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/dysport_500u_-_eit_-_avis_2_ct-2918.pdf

² https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/dysport_07112012_avis_ct12379.pdf

03 POSOLOGIE

Recommandations générales

Les doses recommandées de DYSPORT 300 et 500 UNITES SPEYWOOD sont spécifiques de la préparation et ne sont pas interchangeables avec les autres préparations de toxines botuliniques A. Elles sont exprimées en unités SPEYWOOD (voir rubrique 4.4).

Un intervalle minimum de 12 semaines entre deux séances d'injection doit être respecté.

DYSPORT doit être uniquement administré par des médecins ayant été formés de façon appropriée.

Une aiguille stérile de 23 ou 25 gauge doit être utilisée pour réaliser l'injection.

En cas d'antécédents d'atteinte neurogène de la face, il est recommandé de réduire la posologie (voir rubrique 4.4).

Les instructions pour la reconstitution sont spécifiques à chaque dosage de DYSPORT (DYSPORT 300 Unités Speywood et DYSPORT 500 Unités Speywood). Les volumes de dilution correspondent à des concentrations qui sont spécifiques à chaque indication.

Concentration en unités Speywood par ml	Volume de solution injectable NaCl 0,9%* à ajouter par flacon de DYSPORT 300 Unités
500 Unités/ml	0,6 ml
200 Unités/ml	1,5 ml
100 Unités/ml	3 ml

*stérile, sans conservateur

Concentration en unités Speywood par ml	Volume de solution injectable NaCl 0,9%* à ajouter par flacon de DYSPORT 500 Unités
500 Unités/ml	1 ml
200 Unités/ml	2,5 ml
100 Unités/ml	5 ml

*stérile, sans conservateur

« Pour la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant, la dose étant déterminée en fonction du poids corporel, une dilution supplémentaire peut être nécessaire afin d'atteindre le volume final pour l'injection.

[...]

Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance de DYSPORT dans le traitement de la spasticité affectant les membres supérieurs seulement ou à la fois les membres supérieurs et inférieurs chez l'enfant n'ont pas été démontrées.

Mode d'administration

A l'aide d'une aiguille stérile, introduire dans le flacon 0,6 ml, 1,5 ml ou 3 ml (fonction du volume du muscle cible) d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 pour cent (voir rubrique 6.6). On obtient ainsi une solution limpide contenant **500, 200 ou 100 UNITES SPEYWOOD/ml** de substance active.

Utiliser une seringue de 1 ml ou de 5 ml en fonction du volume total à injecter.

Le produit doit être injecté par voie intra musculaire.

Bien que la localisation des sites d'injection puisse être déterminée par la palpation manuelle, il est recommandé de recourir à des techniques de guidage électromyographique ou de stimulation nerveuse ou d'échographie pour localiser les muscles concernés.

Toutefois en raison de la difficulté technique de ces méthodes de guidage, l'injection du jambier postérieur nécessite une formation et une compétence particulière du médecin injecteur.

L'amélioration clinique survient généralement au cours des deux semaines qui suivent la séance d'injection.

Les séances d'injections pourront être répétées si besoin pour maintenir l'effet clinique recherché, mais seront toujours espacées d'au moins 12 semaines.

Traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs chez l'enfant à partir de 2 ans

Posologie

La dose à l'initiation ou lors d'une nouvelle séance d'injection doit être adaptée à chaque patient en fonction de la taille, du nombre et de la localisation des muscles concernés, de la sévérité de la spasticité, de l'existence d'une faiblesse musculaire localisée, de la réponse du patient au traitement précédent et/ou d'antécédents d'événements indésirables avec la toxine botulinique.

Spasticité du membre inférieur chez l'enfant à partir de 2 ans

La dose totale maximale de DYSPORT administrée par séance d'injection ne doit pas dépasser 15 unités/kg en cas d'injections unilatérales ou 30 unités/kg en cas d'injections bilatérales. De plus, la dose totale de DYSPORT par séance d'injection ne doit pas dépasser la dose la plus faible entre les deux doses suivantes : 1 000 unités ou 30 unités/kg. La dose totale doit être répartie entre les différents muscles spastiques des membres inférieurs. Dans la mesure du possible, la dose doit être répartie sur plus d'un site d'injection par muscle. Le volume injecté ne doit pas dépasser 0,5 ml par site d'injection. Voir le tableau ci-dessous pour les doses recommandées par muscle.

Muscle	Dose par muscle et par jambe (Unités Speywood par kg de poids corporel)	Nombre de site d'injection par muscle
<u>Distal</u>		
Gastrocnemius (gastrocnémien)	5 à 15 U/kg	Jusqu'à 4
Soleus (soléaire)	4 à 6 U/kg	Jusqu'à 2
Tibialis posterior (tibial postérieur)	3 à 5 U/kg	Jusqu'à 2
<u>Proximal</u>		
Biceps femoris, semitendinosus, semimembranosus (ischio jambiers)	5 à 6 U/kg	Jusqu'à 2
Sartorius (sartorius)	3 à 15 U/kg	Jusqu'à 2
Adductor magnus/longus/brevis (adducteurs)	3 à 10 U/kg	Jusqu'à 2
Rectus femoris, vastus medialis, vastus intermedius, vastus lateris (quadriceps)	3 à 15 U/kg	Jusqu'à 2
Dose totale	Jusqu'à 15 U/kg/jambe si l'injection concerne uniquement les muscles distaux, uniquement les muscles proximaux ou multiniveaux (muscles proximaux et distaux). Ne doit pas dépasser la dose la plus faible entre les deux doses suivantes par séance d'injection : 1 000 unités ou 30 unités/kg.	

Le renouvellement de l'injection doit être réalisé lorsque l'effet clinique lié à la précédente injection diminue mais en respectant un intervalle minimum de 12 semaines après la précédente injection. Dans les études cliniques, la majorité des patients ont été réinjectés entre 16 et 22 semaines après la précédente injection. Cependant, chez certains patients l'effet clinique recherché a duré plus longtemps par exemple jusqu'à 28 semaines.

Au moment du renouvellement de l'injection, l'évaluation du degré et du type de spasticité peut conduire à une modification de la dose et du choix des muscles injectés.

La posologie devra être réduite chez les enfants :

- . présentant des comorbidités associées notamment troubles pré-existants de la déglutition ou respiratoires,
- . dont les muscles à traiter sont peu développés,
- . qui nécessitent une injection multisite,
- . qui bénéficient d'injections sous anesthésie générale.

Dans tous les cas, lors du choix de la dose, une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque devra être envisagée, afin de réduire le risque d'effets indésirables notamment le risque de diffusion de la toxine à distance du site d'administration (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Spasticité du membre supérieur chez l'enfant à partir de 2 ans

En cas d'injection unilatérale, la dose maximale de DYSPORT administrée par séance ne doit pas dépasser la plus faible des doses suivantes : 16 U/kg ou 640 U.

En cas d'injection bilatérale, la dose maximale de DYSPORT par séance ne doit pas dépasser la plus faible des doses suivantes : 21 U/kg ou 840 U.

La dose totale doit être répartie entre les différents muscles spastiques du ou des membres supérieurs.

Le volume injecté ne doit pas dépasser 0,5 ml par site d'injection.

Voir le tableau ci-dessous pour les doses recommandées par muscle.

Dose de DYSPORT par muscle dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez l'enfant

Muscle	Dose recommandée par muscle du membre supérieur (en U/kg de poids corporel)	Nombre de site d'injection par muscle
Brachialis (brachial)	3 à 6 U/kg	Jusqu'à 2
Brachioradialis (bracho-radial)	1,5 à 3 U/kg	1
Biceps brachii (biceps brachial)	3 à 6 U/kg	Jusqu'à 2
Pronator Teres (rond pronateur)	1 à 2 U/kg	1
Pronator quadratus (muscle carré pronateur)	0,5 à 1 U/kg	1
Flexor carpi radialis (fléchisseur radial du carpe)	2 à 4 U/kg	Jusqu'à 2
Flexor carpi ulnaris (fléchisseur ulnaire du carpe)	1,5 à 3 U/kg	1
Flexor digitorum profundus (fléchisseur profond des doigts)	1 à 2 U/kg	1
Flexor digitorum superficialis (fléchisseur superficiel des doigts)	1,5 à 3 U/kg	Jusqu'à 4
Flexor pollicis brevis/opponens pollicis (court fléchisseur du pouce/muscle opposant du pouce)	0,5 à 1 U/kg	1
Adductor Pollicis (adducteur du pouce)	0,5 à 1 U/kg	1
Dose totale	Jusqu'à 16 U/kg pour chaque membre supérieur (sans dépasser 640 U par membre) Jusqu'à 21 U/kg en cas d'injection dans les deux membres supérieurs (sans dépasser 840 U)	

Le traitement par DYSPORT doit être renouvelé lorsque l'effet de la précédente injection a diminué, mais en respectant un intervalle minimum de 16 semaines après la précédente injection. Dans l'étude clinique, la majorité des patients ont été réinjectés entre 16 et 28 semaines après la précédente injection. Cependant, certains patients ont eu une réponse plus longue, à savoir 34 semaines ou plus. Au moment du renouvellement de l'injection, l'évaluation du degré et du type de spasticité peut conduire à une modification de la dose et du choix des muscles injectés.

Spasticité des membres supérieurs et inférieurs chez l'enfant à partir de 2 ans

En cas de traitement de la spasticité affectant à la fois les membres supérieurs et les membres inférieurs au cours de la même séance d'injection, la dose de DYSPORT à injecter dans chaque membre doit être adaptée à chaque patient et définie conformément à la rubrique posologie des membres correspondants (membres supérieurs et membres inférieurs), sans dépasser la dose

maximale totale la plus faible entre les deux doses suivantes de 30 U/kg ou 1000 U par séance d'injection.

Le traitement ne doit pas être renouvelé avant 12 à 16 semaines après la précédente séance d'injection. Le délai avant le renouvellement du traitement sera défini pour chaque patient en fonction de son évolution et de la réponse au traitement. »

04 BESOIN MEDICAL

La spasticité est définie par Lance³ comme un trouble moteur caractérisé par « une augmentation vitesse-dépendante du réflexe tonique d'étirement (tonus musculaire), associée à des saccades tendineuses, résultant d'une hyperexcitabilité du réflexe d'étirement ». La spasticité constitue l'un des symptômes du syndrome pyramidal, qui se caractérise par l'association de signes déficitaires (traduisant directement l'atteinte du faisceau cortico-spinal) et de signes de spasticité (traduisant la libération d'activités motrices réflexes normalement inhibées par la voie cortico-spinale).

Les muscles du membre supérieur les plus souvent concernés par la spasticité sont les adducteurs de l'épaule, les fléchisseurs du coude, les fléchisseurs du poignet, les fléchisseurs des doigts et le fléchisseur du pouce.

Une analyse clinique rigoureuse de la spasticité sur le plan neurologique et sur le plan fonctionnel est indispensable à la mise en place d'un traitement et la détermination d'objectifs raisonnables. Le traitement doit avoir pour objectif de corriger la gêne fonctionnelle occasionnée par la spasticité et non la spasticité. Si la spasticité a souvent un retentissement fonctionnel délétère, son traitement peut parfois conduire à une perte de fonction chez un patient ayant une commande motrice trop déficitaire.

Chez l'enfant, la paralysie cérébrale (PC) est la cause la plus fréquente de difficultés motrices. Elle résulte de lésions cérébrales survenues lors du développement du fœtus ou du nourrisson, non progressives, qui provoquent un ensemble de troubles permanents de la posture ou du mouvement et de la fonction motrice. La PC est initialement caractérisée par des anomalies primaires des différentes voies motrices (système pyramidal, extra-pyramidal, cérébelleux, etc.). Au cours de la croissance apparaissent des anomalies secondaires (rétractions musculaires, déformations osseuses, troubles de la statique rachidienne) ; les anomalies tertiaires sont des compensations volontaires des anomalies primaires et secondaires. Le taux de prévalence en Europe varie de 1,5 à 3 pour 1000 naissances vivantes.⁴

Selon les recommandations du NICE⁵, un programme de rééducation évolutif (kinésithérapie et/ou ergothérapie) adapté au développement physique et cognitif de l'enfant est une composante essentielle de la prise en charge de la spasticité. Les objectifs visés par la rééducation fonctionnelle peuvent inclure : le développement des capacités fonctionnelles, la prévention de douleurs ou de contractures, la prévention du développement de rétractions musculo-tendineuses ou de déformations du squelette, la participation de l'enfant ou de l'adolescent à des activités adaptées à son stade de développement.

Parmi les traitements pharmacologiques administrés par voie orale chez l'enfant et l'adolescent, diazépam et baclofène sont à envisager lorsque la spasticité contribue à l'inconfort ou la douleur, aux spasmes musculaires, au handicap fonctionnel. Aucune recommandation n'est formulée pour les autres traitements per os utilisés.

L'injection intramusculaire de toxine botulinique de type A guidée par électrostimulation ou échographie en association avec des techniques de rééducation est adaptée à la prise en charge

³ Lance JW. Symposium synopsis. In: Koella WP, editor. Spasticity. Disordered motor control. Chicago: Year Book Medical publishers;1980. p485-94.

⁴ SCPE. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). Dev Med Child Neurol 2000; 42: 816–24.

⁵ NICE Clinical Guideline (« Spasticity in children and young people with non-progressive brain disorders. Management of spasticity and co-existing motor disorders and their early musculoskeletal complications. Issued: July 2012): Royal College Paediatrics and Child Health.

d'une spasticité localisée et à l'origine d'une gêne fonctionnelle spécifique. Il ne doit pas être proposé en cas de faiblesse musculaire sévère, d'antécédents d'effet indésirable ou de réaction allergique survenus lors d'une précédente administration, ou en cas de traitement par aminoglycosides. Il doit être envisagé avec prudence en cas de risque hémorragique, de spasticité généralisée, de contractures musculaires fixes ou de déformation osseuse marquée.

Les traitements rééducatifs et médicamenteux par voie orale peuvent être insuffisants chez les enfants et adolescents atteints de spasticité sévère. Un traitement par administration continue de baclofène intrathécal au moyen d'une pompe implantée peut alors être envisagé. Une surveillance attentive de la croissance du rachis est recommandée.

Chez les enfants et adolescents atteints de spasticité sévère, les objectifs d'une prise en charge chirurgicale de la spasticité du membre supérieur incluent l'optimisation de la posture et de la fonction du membre ainsi que des aspects esthétiques. La neurochirurgie peut permettre la reprise de soins et la kinésithérapie (indication de confort) ; la correction des troubles spastiques peut faciliter l'utilisation des capacités fonctionnelles restantes et prévenir ou limiter l'aggravation des déformations orthopédiques (indications d'ordre fonctionnel). Une intervention orthopédique peut prévenir la détérioration ou favoriser l'amélioration de la fonction limitée par une posture défavorable ou des douleurs en raison de rétractions musculo-tendineuses, de contractures fixes ou de déformations osseuses.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives thérapeutiques (kinésithérapie/ergothérapie, traitements pharmacologiques per os ou injectable, prise en charge chirurgicale). Il persiste un besoin médical dans l'indication lié aux effets indésirables des traitements pharmacologiques utilisés et/ou à leur efficacité souvent faible.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de DYSPORT (abobotulinum toxine A) sont les traitements utilisés dans le traitement de la spasticité des enfants et adolescents âgés de 2 ans et plus.

05.1 Médicaments

Médicaments administrés par voie intra-musculaire, à base de toxine botulinique A

Seule la spécialité BOTOX (onabotulinum toxine A) a l'AMM dans la même indication.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	SMR	ASMR Libellé
BOTOX 50, 100 et 200 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable (onabotulinum toxine A) <i>Allergan</i>	<u>Adultes et enfants de 2 ans et plus</u> Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs. (AMM 24/09/2009)	Important (13/01/2010)	ASMR mineure (niveau IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs.

Médicaments administrés par voie orale

Diazépam, clonazépam, tétrazépam (hors AMM)

Baclofène - LIORESAL 10 mg comprimé et génériques

Le baclofène est indiqué chez l'enfant (6 à 18 ans) comme traitement symptomatique :

- des contractures spastiques d'origine cérébrale (infirmité motrice cérébrale infantile, accident cérébro-vasculaire, maladie cérébrale néoplasique ou dégénérative).

- de la spasticité musculaire survenant dans les maladies de la moelle épinière d'origine infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique ou secondaire à une sclérose en plaques, une paralysie spinale spastique, une sclérose latérale amyotrophique, une syringomyélie, une myélite transverse.

Dantrolène - DANTRIUM, gélule

« Traitement des formes évoluées de spasticités d'origine pyramidale associées aux hémipariés, aux parapariés et à la sclérose en plaques. Le dantrolène est particulièrement utile aux patients dont la motricité résiduelle est bonne et chez lesquels la spasticité est un obstacle important à la réadaptation fonctionnelle. »

Médicament administré par voie intrathécale

Baclofène - LIORESAL, solution pour perfusion et gériques

Le baclofène intrathécal est indiqué chez l'enfant âgés de 4 à 18 ans dans le traitement de la spasticité chronique sévère d'origine cérébrale ou médullaire lorsque les traitements anti-spastiques administrés par voie orale (y compris le baclofène oral) sont sans effet et/ou sont responsables d'effets indésirables trop importants aux doses orales efficaces.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

- Rééducation fonctionnelle (kinésithérapie et/ou ergothérapie) - thérapie d'utilisation active axée sur la tâche (thérapie de mouvement induit par la contrainte et thérapie bimanuelle) ; interventions de renforcement musculaire ; étirements musculo-tendineux (moulage et étirements passifs) ; contrôle postural
- Orthèses
- Chirurgie musculo-tendineuse ou ostéo-articulaire - transfert et allongement tendineux, arthrodèse, ostéotomie
- Neurochirurgie - neurotomie, rhizotomie dorsale sélective

► Conclusion

Dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs de l'enfant, les comparateurs cliniquement pertinents des spécialités DYSPORT (toxine botulinique A) sont les traitements pharmacologiques utilisés dans la prise en charge de la spasticité focale ou multifocale. L'injection intra-musculaire de toxine botulinique A, en association avec des techniques de rééducation fonctionnelle, est un traitement symptomatique local et réversible de la spasticité. BOTOX (même principe actif) est indiqué et recommandé dans les mêmes situations cliniques que DYSPORT.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les spécialités DYSPORT (toxine botulinique A) sont prises en charge dans l'indication aux Pays-Bas.

La demande de prise en charge est en cours au Royaume-Uni, en Irlande, en Allemagne, en Belgique, en Espagne et en Italie.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis Motif de la demande	CT du 7 novembre 2006 - Extension d'indication DYSPORT 500 U
Indication	<u>Adultes et enfants de plus de 12 ans</u> : Traitement symptomatique de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs, <u>Enfant de 2 ans et plus</u> : Traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale.
SMR	Important
ASMR	Les données disponibles ne permettent pas de situer et d'estimer l'avantage d'un traitement par DYSPORT dans le cadre de la prise en charge thérapeutique actuelle de ces affections. Par conséquent, La Commission de la Transparence estime que la spécialité DYSPORT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement symptomatique local de la spasticité du membre supérieur et/ou inférieur, ni dans le traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale

Date de l'avis Motif de la demande	CT du 7 novembre 2012 - Inscription Collectivités DYSPORT 300 et 500 U
Indication	<u>Enfant à partir de 2 ans</u> : Traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs. Ce traitement médicamenteux doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire (associant neurologue, pédiatre, médecin de médecine physique et de réadaptation, chirurgien orthopédiste...).
SMR	Important
ASMR	Sur la base des données disponibles, DYSPORT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR inexistante, V) par rapport à BOTOX dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant à partir de 2 ans.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription aux Collectivités, le laboratoire a fourni :

- les données d'efficacité de l'étude de phase III (NCT02106351) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de DYSPORT (toxine botulinique A) à la posologie de 8 U/kg et 16 U/kg versus la posologie de 2 U/kg dans la spasticité du membre supérieur chez l'enfant ayant une paralysie cérébrale ;
- les données de tolérance de l'étude de phase III et les données de pharmacovigilance post-commercialisation du produit.

Les données succinctes (synopsis IPSEN 2015) d'un sous-groupe de 21 patients ayant reçu un traitement par DYSPORT au niveau d'un/des membre(s) supérieur(s) ne seront pas décrites dans l'avis. Ces patients sont issus du suivi de l'étude Y-55-52120 141 réalisée chez 207 enfants dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs.

08.1 Efficacité - Etude NCT02106351⁶

Référence	
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02106351
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de DYSPORT 8 U/kg et 16 U/kg versus 2 U/kg dans la spasticité du membre supérieur chez l'enfant ayant une paralysie cérébrale
Type de l'étude	Étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, stratifiée sur l'âge (2 à 9 ans et 10 à 17 ans) et le statut des patients à l'inclusion (naïf ou non d'un traitement par toxine botulinique).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 10 avril 2014 Dernier patient ayant complété la dernière visite : 4 septembre 2018 Etude conduite dans 33 centres (32 centres actifs) - 8 pays (pas de centre en France)
Principaux critères d'inclusion	- Age ≥ 2 ans et ≤ 17 ans - poids corporel ≥ 10 kg à l'inclusion - diagnostic de paralysie cérébrale, défini selon Rosenbaum⁷ - augmentation du tonus musculaire/spasticité dans au moins un membre supérieur - score sur l'échelle d'Ashworth modifiée (MAS) ≥ 2 dans le principal groupe musculaire ciblé (PTMG) (muscles fléchisseurs du coude ou du poignet) du membre supérieur étudié - niveau 1 à 4 selon la classification Gross Motor Function Classification System (GMFCS)⁸ - si le patient est traité par kinésithérapie, ergothérapie, attelles et/ou orthèses, cette prise en charge devra avoir été instaurée au moins 30 jours avant l'inclusion et être poursuivie au cours de l'étude (au minimum pendant les 16 semaines qui suivent la 1^{ère} administration du traitement).
Principaux critères de non-inclusion	Parmi les critères de non-inclusion figurent : - contracture musculaire fixe au niveau du principal groupe musculaire ciblé du membre étudié, définie par une amplitude de mouvement initiale $< 40^\circ$ (X_{v1}) à l'échelle de Tardieu quels que soient les angles de départ et d'arrivée - traitement par toxine botulinique, quelle que soit son indication : . dans le membre étudié, au cours des 6 mois précédant l'inclusion . quelle que soit la partie du corps, au cours des 3 mois précédant l'inclusion - mouvements sévères athétoïdes ou dystoniques du membre étudié - chirurgie antérieure ou planifiée dans le PGMCM du membre étudié - injection d'alcool et/ou de phénol dans les fléchisseurs du poignet et/ou du coude du membre étudié sélectionnés pour l'injection au cours de l'année précédant l'inclusion - traitement par un médicament interférant avec la fonction neuromusculaire (ex : aminosides) ou par un agent anesthésique utilisé en chirurgie (ex : curare) au cours des 30 jours précédant l'inclusion - altération clinique (ou infraclinique) marquée de la transmission neuromusculaire (ex : syndrome de Lambert Eaton ou myasthénie grave) ou troubles neuromusculaires persistants cliniquement significatifs ; - rhizotomie effectuée moins de six mois avant l'inclusion ou planifiée dans la période de l'étude - patient traité par baclofène intrathécal au cours des 30 jours précédant l'inclusion ou susceptible de l'être au cours de l'étude

⁶ Rapport IPSEN GROUP - 20 février 2019

⁷ Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. Dev Med Child Neurol Suppl 2007;109:8-14.

⁸ Gross Motor Function Classification System. Le système de classification de la fonction motrice globale (GMFCS) pour la Paralysie Cérébrale est basé sur les mouvements volontaires, en mettant l'accent sur la station assise, les transferts et la mobilité. Le système de classification à 5 niveaux : Niveau I : Marche sans restriction de mouvements, Niveau II : Marche avec restriction de mouvements, Niveau III : Marche avec aide technique à la marche, Niveau IV : Mobilité autonome avec restriction des mouvements ; peut utiliser une aide motorisée, Niveau V : Déplacement en fauteuil roulant manuel. CanChild Centre for Childhood Disability Research, McMaster University Robert Palisano, Peter Rosenbaum, Stephen Walter, Dianne Russell, Ellen Wood, Barbara Galuppi (Reference: Dev Med Child Neurol 1997;39:214-223).

Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	- réduction de dose requise par l'investigateur chez les patients recevant Dysport 2 U/kg au cours du cycle 1 - plus de deux réductions de doses consécutives requises par l'investigateur au cours du cycle 2, 3 et 4
Schéma de l'étude	Le schéma illustre le déroulement de l'étude sur une période de 64 semaines. Les cycles sont divisés en 'Cycle 1' (semaines 0 à 16) et 'Cycles 2 à 4' (semaines 16 à 64). Les injections sont effectuées toutes les 16 semaines. Les doses administrées sont indiquées par des barres horizontales : 2 U/kg (semaines 0 à 16), 8 U/kg (semaines 0 à 32), et 16 U/kg (semaines 0 à 64). Les événements 'Inclusion' et 'Randomisation' sont marqués à la semaine 0. Une note précise : 'Injection dans le membre supérieur étudié uniquement' pour le groupe 2 U/kg, et '+ injection autorisée dans le membre supérieur non-étudié et dans les membres inférieurs' pour les groupes 8 U/kg et 16 U/kg.
Traitements étudiés	Au cours du cycle 1, les patients ont été randomisés (ratio 1:1:1) pour recevoir DYSPOORT par voie injectable à la dose de 2U/kg, 8 U/kg ou 16 U/kg, sans dépasser les doses de 320 U dans le groupe 8 U/kg et 640 U dans le groupe 16 U/kg. La totalité d'un volume fixe de 1,6 mL était injecté dans le groupe musculaire ciblé et des muscles supplémentaires du membre étudié sélectionnés par l'investigateur. Le volume et le nombre de sites à injecter par muscle était spécifiés dans le protocole. Au cours des cycles ultérieurs, les patients du groupe 2U/kg étaient répartis de manière équilibrée entre les groupes 8 U/kg et 16 U/kg. L'investigateur pouvait modifier la nature et le nombre de muscles injectés. Les doses administrées pouvaient être modifiées par l'investigateur. L'intervalle minimum entre deux injections était de 16 semaines. Le patient n'était pas éligible à une nouvelle injection si l'un des critères suivants était vérifié : • score MAS⁹ de 0 in the PTMG (fléchisseurs du coude ou du poignet) à la visite, à moins que le PTMG ne soit modifié lors du prochain traitement • score GAS de +2 (objectif principal) à la visite (l'investigateur pouvait déroger à ce critère si l'intention du retraitement était de maintenir le bénéfice du traitement ou de changer l'objectif du traitement, à condition qu'il n'y ait pas de risque prévisible pour le patient). • l'injection est à différer selon l'investigateur • toute raison de tolérance. La durée totale de la période de suivi dépendait de l'intervalle de traitement comme suit : • Tous les patients dont les trois premiers intervalles de traitement se situaient entre 16 et 22 semaines ont reçu quatre injections et sont sortis de l'étude dès qu'une nouvelle injection a été nécessaire, au plus tard 22 semaines après la dernière injection (jusqu'à un maximum d'un an et 9 mois de durée de l'étude). • Tous les autres sujets ne devaient plus recevoir de traitement après la semaine 52 et sont sortis de l'étude après 16 semaines de suivi du dernier traitement. Les données des patients qui ne recevaient pas de nouvelle injection étaient censurées à la date de leur dernière visite. <u>Traitements concomitants :</u> Les injections concomitantes au niveau du membre inférieur et du membre supérieur non étudié étaient autorisées au cours des cycle 2, 3 et 4.

Critère de jugement principal	Variation du score sur l'échelle d'Ashworth modifiée⁹ (score MAS) au niveau du principal groupe musculaire ciblé (PTMG), choisi parmi les muscles fléchisseurs du coude ou du poignet, à la semaine 6. L'investigateur devait évaluer le tonus musculaire dans le PTMG sur une échelle à 6 points : de 0 (Tonus musculaire normal) à 4 (L'articulation concernée est fixée en flexion ou extension, abduction ou adduction).
Critères de jugement secondaires	<u>Deux critères de jugement secondaires (non hiérarchisés) :</u> - Variation du score Physician Global Assessment (PGA) à S6 Une évaluation globale de la réponse au traitement a été effectuée en posant à l'investigateur la question suivante : Comment évalueriez-vous la réponse au traitement dans le membre supérieur du sujet depuis le début de l'étude ? Les réponses ont été données sur une échelle à 9 points : -4 : nettement moins bien, -3 : beaucoup moins bien, -2 : pire, -1 : légèrement pire, 0 : aucun changement, +1 : légèrement amélioré, +2 : amélioré, +3 : beaucoup améliorée et +4 : nettement améliorée. - Variation du score Goal Attainment Scale (GAS) à S6 Le GAS est une échelle fonctionnelle utilisée pour mesurer l'avancement vers les objectifs thérapeutiques individuels. Les objectifs individuels ont été définis pour chaque sujet par l'investigateur et les parents/tuteurs/responsables des enfants avant chaque traitement. Entre un et trois objectifs individuels ont été sélectionnés. Chacun des objectifs sélectionnés a été évalué en fonction de son importance et de sa difficulté. L'un des objectifs sélectionnés constituait l'objectif principal. Le(s) objectif(s) sélectionné(s) et l'objectif principal pouvait changer à chaque cycle. Après chaque traitement, la réalisation de chacun des objectifs était évaluée par l'investigateur (+2 : beaucoup plus que le résultat attendu, +1 : un peu plus que le résultat escompté, 0 : résultat escompté, -1 : un peu moins que le résultat escompté et -2 : beaucoup moins que le résultat attendu). Le score total du GAS a été calculé sur la base de l'importance, la difficulté et le niveau de réalisation de tous les objectifs sélectionnés. <u>Parmi les multiples critères tertiaires définis (> 10), les critères de jugements suivants ont été jugés d'intérêt :</u> - <u>Échelle de Tardieu</u>¹⁰ Le score à l'échelle de Tardieu a été utilisé pour évaluer la spasticité des fléchisseurs du coude et du poignet dans le membre étudié. L'investigateur devait évaluer les réactions du muscle testé à l'étirement passif à une vitesse lente (V1) et à vitesse rapide (V3). L'angle de spasticité, défini comme la différence en degrés entre l'angle maximal de déplacement d'une articulation à vitesse lente (angle d'arrêt, XV1) et l'angle sous lequel un clonus a été ressenti lorsque l'articulation a été déplacée aussi vite que possible (angle de ressaut, XV3), a été enregistré. L'angle X de spasticité est la différence (XV1-XV3) entre les deux angles. Le grade de spasticité (Y) était évalué : par le degré de spasticité : score 0 (absence de résistance tout au long du mouvement passif) à score 4 (articulation non mobile). [Ressaut sans relâchement : gradé 0 si XV1=XV3, « Spasticité non évaluable » dans les autres cas ; Ressaut avec léger relâchement : gradé 2 si XV3 cohérent et régulièrement inférieur à XV1 ; Angle 0 = position d'étirement minimal du muscle évalué ; Pour les Grades 0 and 1, angle de spasticité X = 0 par définition]

⁹ L'échelle d'Ashworth modifiée (MAS) est une échelle à 6 points qui mesure la quantité de tonus musculaire en mesurant résistance du muscle à l'allongement ou à l'étirement passif. Bohannon RW and Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Phys Ther 1987;67(2):206-7. Echelle à 6 points : 0 Tonus musculaire normal ; 1 Augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'un relâchement ou par une résistance minime en fin de mouvement ; 1+ Augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'une résistance minime perçue sur moins de la moitié de l'amplitude articulaire ; 2 Augmentation plus marquée du tonus musculaire touchant la majeure partie de l'amplitude articulaire, l'articulation pouvant être mobilisée facilement ; 3 Augmentation importante du tonus musculaire rendant la mobilisation passive difficile ; 4 L'articulation concernée est fixée en flexion ou extension, abduction ou adduction.

¹⁰ L'échelle de Tardieu modifiée (MTS) évalue la qualité de la réaction musculaire à l'étirement passif et mesure la composante dynamique de la spasticité musculaire. Le MTS est considéré comme une amélioration substantielle et d'une plus grande utilité que le MAS.

	- <u>Passive range of motion (PROM)</u> L'amplitude du mouvement passif a été mesurée en flexion et en abduction pour le muscle de l'épaule, en supination de l'avant-bras pour le pronateur de l'avant-bras, - <u>Assisting Hand Assessment (AHA)</u>¹¹ L'évaluation de la main d'appoint (AHA) mesure l'efficacité avec laquelle un enfant qui a une atteinte unilatérale utilise sa main atteinte (la main d'appoint) lors d'activités bimanuelles filmées. L'évaluation contient 22 items cotés sur une échelle de 4 points. - <u>Qualité de vie (évaluée sur l'échelles PedQL)</u>¹² - <u>Tolérance</u>
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence une différence entre les groupes DYSPORT 8 U/kg et 16 U/kg et le groupe DYSPORT 2 U/kg avec une puissance de 80% et un risque alpha de 0,05, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 57 patients. Les moyennes des variations MAS PTMG à S6 par rapport à valeur initiale attendues ont été supposées égales à 0,5 dans les groupes 8 U/kg et 16 U/kg et de -0,1 dans le groupe 2 U/kg avec un écart-type de 0,5. Afin d'évaluer la tolérance des injections de toxine sur 12 mois, ce nombre, établi à partir des recommandations ICH, a été évalué à 210 patients (70 patients par groupe).
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u> Analyse principale de la variation du score MAS du PTMG à la semaine 6 du cycle 1 par rapport à la valeur initiale : Ce paramètre a été analysé à l'aide d'une analyse de covariance (ANCOVA) sur le rang des changements moyens, ajusté sur le groupe de traitement, la valeur à l'inclusion, les deux facteurs de stratification (tranche d'âge [2-9 ans et 10-17 ans] et statut naïf ou non de traitement par la toxine) et le centre comme effets fixes. Les groupes DYSPORT 8 U/kg et 16 U/kg ont été comparés au groupe DYSPORT 2 U/kg. Afin de faciliter l'interprétation des résultats, ces différences moyennes de rang ont été retransformées pour correspondre aux scores de l'échelle MAS. Un contrôle du risque α pour comparaisons multiples a été appliqué à l'aide d'une procédure hiérarchisée en 2 étapes : Si la supériorité de DYSPORT 16 U/kg était démontrée sur le critère principal par rapport à DYSPORT 2 U/kg au seuil de significativité bilatéral de 0,05, l'analyse pouvait être poursuivie afin de tester la supériorité de DYSPORT 8 U/kg par rapport à DYSPORT 2 U/kg au même seuil de significativité. Parmi les différents amendements au protocole, on note le passage à une analyse non paramétrique du critère principal de l'étude MAS et du critère PGA : les analyses de covariance du critère principal MAS et PGA ont été remplacées par des tests non paramétriques, analyse de variance basés sur les rangs <u>Population d'analyse</u> Population en intention de traiter modifiée (ITTm) : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins 1 injection du traitement étudié et pour lesquels le score MAS au niveau du principal groupe musculaire ciblé (PTMG) était disponible à l'inclusion et à la semaine 6 du cycle 1. Population per protocole : patients de la population ITTm au cours du cycle 1 (visite semaine 6 incluse) n'ayant pas eu de violation majeure au protocole Population de tolérance : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement

¹¹ Krumlinde Sundholm L, Holmefur M, Kottorp A and Eliasson AC. The Assisting Hand Assessment: current evidence of validity, reliability, and responsiveness to change. Dev Med Child Neurol 2007;49(4):259-64.

¹² L'inventaire des parents PedsQL mesure les concepts de soins de santé pour les enfants/adolescents de 2 à 18 ans. Les échelles de base génériques couvrent quatre échelles multidimensionnelles comprenant les aspects physiques, émotionnels, sociaux et scolaires avec trois échelles récapitulatives du score total, du score récapitulatif de santé physique et du score récapitulatif de santé psychosociale. Les parents/tuteurs ont également complété un module spécifique de la paralysie cérébrale (dans les pays où la traduction était disponible), complément de l'échelle générique de base PedsQL. Varni JW, Seid M and Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. Med Care 2001;39(8):800-12.

Données manquantes

Les données correspondant à la semaines 6 étaient remplacées par l'évaluation initiale (approche conservative). Les données initiales manquantes étaient remplacées par la moyenne des valeurs dans la population randomisée.

Résultats :

► Effectifs

La figure 1 décrit les différentes populations analysées :

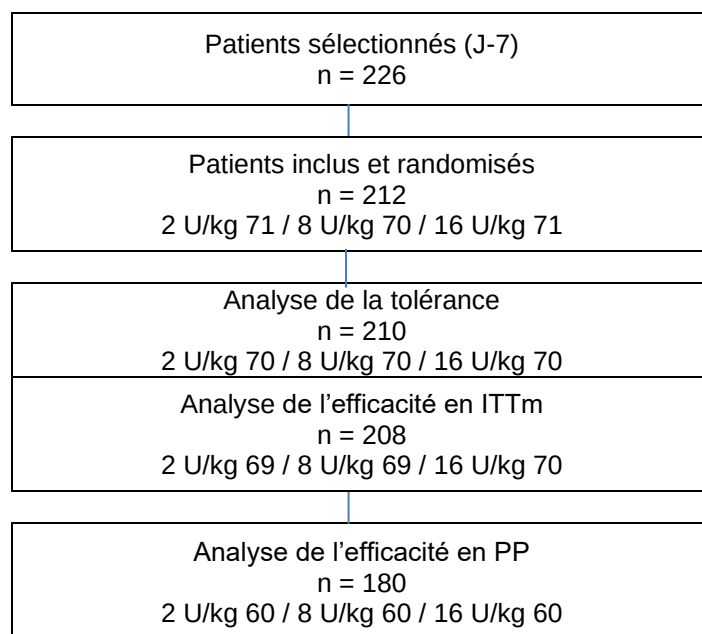


Figure 1. Flow chart de l'étude

Au total 212 patients ont été randomisés dans l'étude : 2 U/kg (n=71), 8 U/kg (n=70), 16 U/kg (71) ; 210 patients ont reçu au moins une dose de traitement (70 patients dans chacun des groupes).

Dix patients ont arrêté prématurément le traitement au cours du cycle 1 : événement indésirable (n=2), retrait de consentement (n=3) ; perdus de vue (n=1) ; autre (n=4).

Le nombre de patients ayant reçu au moins 2 doses est de 178 (cycle 2) ; 107 patients ont reçu au moins 3 doses (cycle 3), 55 au moins 4 doses (cycle 4). Compte tenu de la durée de suivi maximale des patients de 52 semaines prévue au protocole, près de 51% des patients n'ont pas été évalués dans le cadre de l'étude après les 16 semaines qui ont suivi la deuxième injection de toxine.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total 208 patients ont été inclus dans l'analyse en ITTm : 2 U/kg (n=69), 8 U/kg (n=69), 16 U/kg (70).

L'âge moyen des patients était de 9 ans ($\pm 4,37$) ; 118 patients (57%) étaient âgés entre 2 et 9 ans, 60 % était de genre masculin. 77% des patients avait une hémiparésie spastique. Les enfants ne présentaient pas de mouvements athétosique ou dynamique sévères au niveau du membre supérieur étudié. 76,9% des patients avaient une hémiplégié, 19,2% une tétraplégié.

Le score GMFCS était de 1 pour 45,2% des patients, de 2 pour 29,8% d'entre eux. La spasticité ne concernait que le membre supérieur chez 36,1% des enfants ; elle était mixte chez 34,6% d'entre eux. 33,7% des enfants n'avaient pas reçu antérieurement de traitement par toxine botulinique.

Il existait une prise en charge par kinésithérapie ou ergothérapie chez 88% des patients, par orthèses chez 59% d'entre eux. Un traitement médicamenteux concomitant de la spasticité (le plus souvent du baclofène) a été administré chez 23 patients (11,1%).

Parmi les traitements concomitants administrés au cours de l'étude, 23,1% des patients avaient reçu du midazolam, 33,2% un antiépileptique, 41,8% un anesthésique.

► Critères de jugement principal

À l'inclusion, 88,5% des patients avaient un score MAS de 2 (augmentation plus marquée du tonus musculaire touchant la majeure partie de l'amplitude articulaire, l'articulation pouvant être mobilisée facilement) et 10,6% un score MAS de 3 (augmentation importante du tonus musculaire rendant la mobilisation passive difficile)

Les scores moyens MAS au niveau du PTMG à l'inclusion et à la semaine 6 sont décrits dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1. Variation des scores MAS (écart-type) à S6 du cycle 1 (ITTm)

	DYSPORT 2 U/kg N=69	DYSPORT 8 U/kg N=69	DYSPORT 16 U/kg N=70
Inclusion	3,1 (0,3)	3,1 (0,3)	3,1 (0,5)
Semaine 6	1,6 (1,0)	1,2 (1,0)	0,9 (0,9)
Variations ordinales* [IC95%]	125,8 (6,6) [112,7 ; 138,9]	102,5 (6,6) [89,5 ; 115,6]	85,4 (6,6) [72,3 ; 98,5]
p**		0,0118	< 0,0001
Variations retransformée	-1.6	-2.0	-2.3
Répondeurs (réduction ≥ 1)	n=56 (81,2%)	n=61 (88,4%)	n=66 (94,3%)

* Moyenne des moindres carrés (écart-type)

** ANCOVA = analyse de covariance (ajustée sur traitement, tranche d'âge, statut naïf ou non BTX, centre)

Il n'a pas été mis en évidence d'interactions entre l'effet du traitement et la classe d'âge ou le statut des patients (naïfs ou non de traitement antérieur par toxine botulinique).

Les variations de scores MAS observés à 6 semaines de l'injection au niveau du PTMG dans les groupes DYSPORT 16 U/kg et DYSPORT 8 U/kg ont différé de celles observées dans le groupe DYSPORT 2 U/kg.

► Critères de jugement secondaires et tertiaires, évalués par l'investigateur, non hiérarchisés

En l'absence de méthodes de gestion de l'inflation du risque alpha, les critères de jugement secondaires et tertiaires n'ont qu'une valeur exploratoire.

Parmi ces critères, les variations des scores PGA, GAS, Tardieu, PROM et HAH à la semaine 6 sont décrits dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2. Scores PGA, GAS, variations des scores Tardieu, PROM, HAH à S6 du cycle 1 (ITTm)

	DYSPORT 2 U/kg N=69	DYSPORT 8 U/kg N=69	DYSPORT 16 U/kg N=70
PGA	n=68	n=69	n=70
Score moyen (écart-type)	1,7 (0,9)	2,0 (0,9)	2,0 (0,9)
Répondeurs* n (%)	64 (94,1%)	67 (97,1%)	67 (95,7%)
GAS	n=68	n=66	n=70
Score moyen total (écart-type)	51,3 (9,9)	52,6 (10,1)	52,0 (9,6)
Répondeurs** (objectif principal)	48 (70,6%)	50 (75,8)	52 (74,3)
Tardieu	n=69	n=66	n=70
Fléchisseurs du coude	n=41	n=43	n=35
Angle d'arrêt (X _{v1})			
Inclusion	172,2 (10,8)	171,9 (11,5)	173,3 (11,8)
Variation moy.	-0,2 (9,8)	4,0 (7,8)	3,3 (5,5)
Angle de ressaut (X _{v3})			
Inclusion	88,7 (15,0)	92,2 (16,7)	91,3 (16,3)
Variation moy.	35,5 (37,1)	55,0 (35,3)	65,0 (31,4)
Angle de spasticité X			
Inclusion	83,5 (15,8)	79,7 (15,8)	82,0 (16,5)
Variation moy.	-35,8 (36,0)	-51,0 (38,3)	-61,7 (33,1)
Grade spasticité Y			
Inclusion	2,0 (0,2)	2,0 (0,0)	2,0 (0,0)
Variation moy.	-0,6 (0,8)	-0,9 (0,9)	-1,3 (0,9)
Poignet	n=28	n=26	n=35
Angle d'arrêt (X _{v1})			
Inclusion	254,6 (26,2)	248,5 (29,2)	256,0 (22,9)
Variation moy.	2,3 (9,3)	2,9 (19,8)	4,7 (10,6)
Angle de ressaut (X _{v3})			
Inclusion	161,6 (37,4)	140,6 (30,0)	155,9 (36,8)
Variation moy.	52,3 (38,0)	63,3 (33,9)	79,4 (44,0)
Angle de spasticité X			
Inclusion	93,0 (27,6)	107,9 (30,2)	100,1 (31,4)
Variation moy.	-50,0 (37,8)	-60,4 (38,5)	-74,7 (45,7)
Grade de spasticité Y			
Inclusion	2,0 (0,2)	2,1 (0,4)	2,1 (0,4)
Variation moy.	-0,5 (0,8)	-0,5 (0,8)	-0,9 (1,0)
PROM pronateur avt bras	n=40	n=39	n=44
Inclusion	148,5 (34,3)	145,9 (37,7)	154,7 (26,3)
Variation moy.	2,8 (25,4)	3,3 (27,1)	14,2 (20,8)
HAH	n=29	n=31	n=32
Inclusion	43,8 (20,5)	46,2 (16,7)	49,3 (17,1)
Semaine 6	5,9 (9,2) n=25	5,4 (6,6) n=30	5,1 (9,0) n=31

* score ≥ 1 ; ** score ≥ 0

Les résultats sur le MAS à la semaine 16 sont résumés dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3. Variation des scores MAS à S16 du cycle 1 (ITTm)

	DYSPORT 2 U/kg N=68	DYSPORT 8 U/kg N=68	DYSPORT 16 U/kg N=68
Inclusion	3,1 (0,3)	3,1 (0,3)	3,1 (0,5)
Semaine 16	2,0 (1,0)	1,7 (1,2)	1,5 (1,1)
Variations ordinales* [IC95%]	123,5 (6,4) [110,8 ; 136,3]	105,4 (6,5) [92,6 ; 118,2]	89,9 (6,5) [77,0 ; 102,8]
Variations retransformée	-0,9	-1,2	-1,5
Répondeurs (réduction ≥ 1)	n=42/68 (61,8)	n=51/68 (75,0%)	n=57/68 (83,8%)

* Moyenne des moindres carrés (écart-type)

Les variations de scores MAS observés à 16 semaines de l'injection au niveau du PTMG suggèrent l'existence d'une différence entre les groupes DYSPORT 16 U/kg et DYSPORT 8 U/kg et le groupe DYSPORT 2 U/kg.

Les scores PGA et GAS et les variations de scores Tardieu, PROM à la semaine 16 sont décrits dans le tableau 4 ci-après :

Tableau 4. Scores PGA, GAS et variations de scores Tardieu, PROM à S16 du cycle 1 (ITTm)

	DYSPO RT 2 U/kg N=69	DYSPO RT 8 U/kg N=69	DYSPO RT 16 U/kg N=70
PGA	n=68	n=67	n=68
Score moyen (écart-type)	1,7 (1,0)	1,6 (1,1)	1,9 (1,2)
Répondeurs* n (%)	60 (88,2%)	59 (88,1%)	58 (85,3%)
GAS	n=66	n=67	n=69
Score moyen total (écart-type)	54,7 (9,8)	54,2 (9,7)	55,1 (10,1)
Répondeurs** (objectif principal)	57 (86,4%)	55 (82,1%)	56 (81,2%)
Tardieu	n=69	n=66	n=70
Fléchisseurs du coude	n=40	n=42	n=33
Angle d'arrêt (X _{V1})			
Inclusion	172,2 (10,8)	171,9 (11,5)	173,3 (11,8)
Variation moy.	1,9 (5,4)	1,9 (8,8)	3,2 (5,3)
Angle de ressaut (X _{V3})			
Inclusion	88,7 (15,0)	92,2 (16,7)	91,3 (16,3)
Variation moy.	20,7 (31,2)	37,7 (35,1)	48,6 (34,8)
Angle de spasticité X			
Inclusion	83,5 (15,8)	79,7 (15,8)	82,0 (16,5)
Variation moy.	-18,9 (31,6)	-35,8 (36,7)	-45,5 (36,0)
<i>Grade spasticité Y</i>			
Inclusion	2,0 (0,2)	2,0 (0,0)	2,0 (0,0)
Variation moy.	-0,2 (0,6)	-0,6 (0,9)	-0,8 (1,0)
Poignet	n=28	n=26	n=35
Angle d'arrêt (X _{V1})			
Inclusion	254,6 (26,2)	248,5 (29,2)	256,0 (22,9)
Variation moy.	3,0 (7,4)	0,0 (21,6)	4,1 (12,9)
Angle de ressaut (X _{V3})			
Inclusion	161,6 (37,4)	140,6 (30,0)	155,9 (36,8)
Variation moy.	45,2 (42,7)	47,7 (32,9)	55,3 (46,4)
Angle spasticité X			
Inclusion	93,0 (27,6)	107,9 (30,2)	100,1 (31,4)
Variation moy.	-42,1 (42,3)	-47,7 (36,0)	-51,1 (48,6)
<i>Grade de spasticité Y</i>			
Inclusion	2,0 (0,2)	2,1 (0,4)	2,1 (0,4)
Variation moy.	-0,4 (0,8)	-0,3 (0,6)	-0,7 (0,9)
PROM pronateur avt bras	n=39	n=38	n=43
Inclusion	148,5 (34,3)	145,9 (37,7)	154,7 (26,3)
Variation moy.	5,3 (14,9)	8,6 (26,5)	11,6 (22,5)

* score ≥ 1 ; ** score ≥ 0

La réduction du tonus musculaire observé après la deuxième injection de toxine semble du même ordre que celle observée lors de la première injection. Les résultats suggèrent une réduction plus importante dans le groupe DYSPO

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients était un critère tertiaire. Les parents/tuteurs ont été invités à remplir des questionnaires PedQL sur la qualité de vie de leur enfant à chaque visite post-traitement (excepté à S6).

Les données sur le score générique total et sur le module paralysie cérébrale à S16 suggèrent des résultats similaires entre les groupes DYSPO

08.3 Tolérance

8.3.1 Etude NCT02106351

Au total, 210 patients ayant reçu au moins une injection de toxine ont été inclus dans l'analyse des données de tolérance.

La dose moyenne de DYSPORT administrée dans le membre supérieur pour l'ensemble des cycles 1 à 4 (N=550 traitements) a été de 10,8 U/kg (2,0 à 16,0). La dose corporelle totale moyenne administrée du cycle 2 au cycle 4 (lorsque l'injection dans d'autres membres était autorisée ; N=340 traitements) a été de 16,9 U/kg (4,0 à 30,1).

Les intervalles de retraitement moyen (ET) et médian pour le cycle 1 toutes doses confondues ont été respectivement de 24,0 (9,8) semaines et de 20,1 (14,1 à 52,1) semaines, soit environ 5 à 6 mois.

Les fréquences des événements indésirables (EI) rapportés au cours du cycle 1 sont données Tableau 5.

Tableau 5. Événements indésirables rapportés au cours du cycle 1

N (%)	DYSPORT 2 U/kg (N=70)	DYSPORT 8 U/kg (N=70)	DYSPORT 16 U/kg (N=70)
Toutes causes	45 (64,3)	40 (57,1)	33 (47,1)
En fonction de l'intensité			
Légère	38 (54,3)	34 (48,6)	25 (35,7)
Modérée	14 (20,0)	13 (18,6)	15 (21,4)
Sévère	2 (2,9)	4 (5,7)	1 (1,4)
EI liés au traitement	2 (2,9)	6 (8,6)	6 (8,6)
EI graves	3 (4,3)	2 (2,9)	2 (2,9)
EI entraînant une sortie d'étude	2 (2,9)	0	0

Au cours de ce cycle, les EI ont été le plus souvent signalés dans les classes d'organe suivantes : infections et infestations (30 à 37%), troubles gastro-intestinaux (7 à 11%). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été des infections respiratoires hautes (7 à 11%) et des infections respiratoires hautes virales (9 à 14%). La majorité de ces EI correspondaient à des maladies infantiles courantes et à des comorbidités fréquemment rencontrées dans la paralysie cérébrale.

Le seul EI relié au traitement rapporté chez plus d'un patient était la faiblesse musculaire, avec une fréquence plus élevée dans les groupes DYSPORT 8 U/kg (4,3%) et 16 U/kg (5,7%) que dans le groupe 2 U/kg (1,4%). A l'exception d'un cas de faiblesse musculaire généralisée d'intensité légère suggérant une diffusion à distance des effets de la toxine, les autres cas de faiblesse musculaire étaient localisés à proximité de la zone d'injection.

Les autres EI signalés par plus de 5% des patients étaient la pharyngite, la faiblesse musculaire, les maux de tête, la rhinorrhée et la pyrexie.

Deux EI suggérant une diffusion à distance des effets de la toxine ont été rapportés chez deux enfants dans le groupe 8 U/kg : faiblesse musculaire généralisée pendant 22 jours, constipation d'une durée d'environ 36 jours.

Une adaptation de dose et le traitement d'autres membres était autorisées à partir du cycle 2. Une réduction de la dose a été demandée chez 11 patients pendant l'étude : de 16 U/kg à 8 U/kg pour 5 patients (due à un EI pour 3 d'entre eux, non renseignée pour les deux autres), de 8 U/kg à 4 U/kg pour 5 patients (raison non renseignée) et de 16 U/kg à 2 U/kg pour un sujet (raison non renseignée). Au cours de l'étude, la faiblesse musculaire localisée a conduit à diminuer la dose de toxine chez trois sujets, au cours du cycle 1 (un patient), au cours du cycle 2 (2 patients).

L'incidence des EI au cours du cycle 1 et 2 ont été respectivement de 57,1% et 47,7%, dans le groupe DYSPORT 8 U/kg et de 47,1% et 31,1% dans le groupe 16 U/kg. Les EI ont été moins fréquents dans le groupe 16 U/kg par rapport au groupe 8 U/kg. Le pourcentage de patients ayant eu un EI relié au traitement a été de 8,6% dans les deux groupes de 8 U/kg et 16 U/kg au cours du cycle 1 et respectivement de 7,0% et 6,7% au cours du cycle 2.

Les EI les plus fréquemment signalés (>5% des sujets) dans les groupes DYSPORT 8 U/kg ou 16 U/kg tout cycle confondus (C2 à C4) étaient les infections des voies respiratoires supérieures (IVRS), les IVRS virales, la pharyngite, les vomissements, les convulsions, la pyrexie et la faiblesse musculaire.

Conformément au cycle 1, la faiblesse musculaire localisée était le seul EI relié au traitement signalé chez plus d'un patient dans les cycles 2 à 4.

L'incidence de la faiblesse musculaire au cours des cycles 1 et 2 a été respectivement de 3 (4,3%) et 0 (0%) dans le groupe 8 U/kg, de 4 (5,7%) et 5 (5,6%) dans le groupe 16 U/kg. Les EI évalués comme étant reliés au traitement ont été signalés dans une proportion similaire dans la classe d'âge de 2 à 9 ans (7,5 %) et chez les patients âgés de 10 à 17 ans (5,6 %), toutes doses confondues au cours du cycle 1.

Des EI graves ont été signalés avec la même fréquence dans les deux classes d'âge (3,3%), toutes doses confondues. Aucun des EI graves n'a été rapporté comme étant lié au traitement. Aucun EI d'issue fatale n'a été observé au cours de l'étude.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le PGR de DYSPORT en vigueur (version n° 6.1 en date du 10 mai 2017) mentionne les risques importants identifiés et les risques importants potentiels suivants :

Risques importants identifiés	- Diffusion des effets de la toxine à distance du site d'injection - Troubles oculaires (événements oculaires, indications en médecine esthétique uniquement)
Risques importants potentiels	- Sans objet
Informations manquantes	- Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement - Utilisation chez l'enfant < 2 ans dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs ou inférieurs - Utilisation chez l'enfant < 18 ans dans les autres indications

8.3.3 Données issues du dernier PSUR

Les données du dernier PSUR portant sur la période du 01/01/2016 au 31/12/2018 ont été analysées. Le laboratoire a reçu les notifications de 18 922 EI non graves et 1 263 EI graves. DYSPORT (toxine botulinique A) a été enregistré en 1990 en Europe. Le produit est enregistré depuis 2009 aux États-Unis sous le nom commercial AZZALURE. Ces spécialités sont actuellement approuvées dans plus de 85 pays dans différentes indications.

L'exposition cumulée de DYSPORT du 6 décembre 1990 au 31 décembre 2018 est estimée à 5 386 717 traitement-années, 2 229 667 traitement-années pour AZZALURE. Le nombre d'années de traitement est calculé sur la base d'un flacon tous les 3 mois (soit 4 flacons par an).

Du 6 décembre 1990 au 30 septembre 2018 (date de clôture de l'analyse des données), 1 715 événements toutes sources confondues ont été rapportés chez 981 enfants :

- Dans la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs : 1 246 événements dont 293 graves (742 cas) ont été rapportés ; les plus fréquemment rapportés ont été : utilisation hors AMM (n=372), inefficacité du médicament (n=47) et inefficacité du médicament dans une indication non approuvée (n=46). Les effets les plus fréquemment rapportés sont la faiblesse musculaire (n=37) et l'asthénie (n=37).
- Dans les autres indications : 467 événements dont 71 graves (238 cas) ont été rapportés ; les plus fréquemment rapportés ont été : utilisation hors AMM (n=69), médicament inefficace pour une indication non approuvée (n=29) et inefficacité du médicament (n=27). Les effets les plus fréquemment rapportés ont été la ptose des paupières (n=19) et la dysphagie (n=19).

Diffusion à distance des effets de la toxine post-commercialisation

Au total, 56 cas correspondant à 86 événements dont 45 graves indiquant une diffusion à distance ont été identifiés.

Trente-deux cas ont été considérés comme dus à un surdosage car les patients avaient reçu plus de 30 U/kg ou 1000 U de DYSPORT. Les EI graves rapportés ont été les suivants : faiblesse musculaire (9), dysphagie (4), toxicité neuromusculaire (4), dysarthrie (2), dyspnée (2), ptose des paupières (1), hypotonie (1) et constipation (1).

Parmi les 24 autres cas (36 événements dont 19 graves), les EI graves rapportés (dont un cas d'issue fatale) ont été les suivants : ptose des paupières (5), dysphagie (4), toxicité neuromusculaire (4), faiblesse musculaire (2), hypotonie (2) et pneumonie d'aspiration (2).

Hypersensibilité

Au total, 8 cas d'hypersensibilité potentiellement liés à l'administration de DYSPORT ont été rapportés : éruption cutanée (6), urticaire (1) et éruption érythémateuse (1). Leur délai de survenue allait de quelques heures à 7 jours après l'injection.

Surdosage

Au total, 78 cas de surdosage dont 34 graves ont été rapportés correspondant à 188 événements. Les plus fréquemment rapportés ont été : faiblesse musculaire (17 événements, dont 10 à distance), asthénie (12), ptose des paupières (12) et dysphagie (10). La majorité de ces événements sont survenus dans un contexte de diffusion à distance de la toxine.

El d'issue fatale

Depuis sa commercialisation, 13 cas (16 événements) d'issue fatale ont été rapportés en pédiatrie : spasticité des membres inférieurs (3 cas), spasticité des membres inférieurs et supérieurs (1 cas), spasticité des membres inférieurs et d'autres sites et/ou des membres supérieurs (2 cas), sialorrhée (2 cas) ; site d'injection non mentionné (5 cas). DYSPORT était utilisé dans des indications non approuvées, à des doses supérieures aux doses autorisées ou chez des enfants de moins de 2 ans. Ces patients présentaient de multiples comorbidités.

8.3.4 Données supplémentaires issues des données de la base VigiBase

En 2016, une étude a été publiée à partir des données de la base de données VigiBase du Rapport mondial sur la sécurité des cas individuels (ICSR individual case safety report) de l'OMS.¹³ Entre 1995 et 2015, 162 ICSR ont été enregistrés dans VigiBase chez l'enfant, 287 événements indésirables. La moyenne d'âge des enfants était de 8 ans ; 67% des événements étaient graves. L'événement indésirable le plus fréquent était une dysphagie (n = 27, 17%), suivi par une asthénie (n = 25, 16%), une faiblesse musculaire (n = 25, 16%). Dix-neuf décès ont été enregistrés suite à l'injection de toxine botulinique A, pneumonie (n=16, 10%), botulisme (n=11, 7%). Ces événements semblent principalement liés à une diffusion systémique de la toxine. Cette étude suggère un risque plus élevé d'événements indésirables chez l'enfant que chez l'adulte.

8.3.5 Données supplémentaires issues du RCP

► Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP

« Étant donné l'absence d'harmonisation des systèmes d'unités pour les différentes toxines botuliniques commercialisées, il est nécessaire de faire preuve d'une extrême prudence au cas où le passage d'une toxine botulinique d'un laboratoire pharmaceutique à la toxine botulinique d'un autre laboratoire pharmaceutique s'avèrerait nécessaire.

Des effets indésirables, liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration, ont été rapportés (cf. 4.8 Effets indésirables). Les patients traités à dose thérapeutique peuvent présenter une faiblesse musculaire excessive. Le risque de survenue de tels effets indésirables peut être réduit en ayant recours à la plus faible dose efficace et en ne dépassant pas la dose maximale recommandée.

De très rares cas de décès faisant parfois suite à une dysphagie, une pneumopathie (incluant de façon non limitative : dyspnée, insuffisance respiratoire, arrêt respiratoire) et/ou chez des patients ayant une asthénie significative ont été rapportés après traitement par la toxine botulinique de type A ou B.

DYSPORT doit être administré avec précaution chez les patients présentant des antécédents de troubles de la déglutition ou de troubles respiratoires car la diffusion de la toxine dans les muscles impliqués peut aggraver ces troubles. Une pneumopathie d'inhalation a été observée dans de rares cas et représente un risque chez les patients présentant des troubles respiratoires chroniques.

¹³ Montastruc J. Adverse drug reactions of botulinum neurotoxin type A in children with cerebral palsy: a pharmaco-epidemiological study in VigiBase. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2017;59:329-334.

DYSPOORT doit être utilisé uniquement avec prudence et sous étroite surveillance médicale chez les patients présentant un déficit marqué de la transmission neuromusculaire (exemple : myasthénie grave) clinique ou infraclinique. Ces patients peuvent présenter une sensibilité accrue aux produits tels que DYSPOORT pouvant conduire à une faiblesse excessive des muscles.

Les patients et leur entourage doivent être avertis de la nécessité d'une prise en charge médicale immédiate en cas de troubles de la déglutition, de troubles du langage ou de troubles respiratoires.

La posologie et la fréquence d'administration recommandées ne doivent pas être dépassées.

DYSPOORT ne doit pas être administré pour traiter la spasticité d'un patient présentant une contracture fixe. »

► Rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP

« Population pédiatrique

[...]

Pour le traitement de la spasticité associée à une paralysie cérébrale chez les enfants, DYSPOORT ne doit être utilisé que chez les enfants de 2 ans ou plus. Après la commercialisation, des signalements concernant une éventuelle diffusion de la toxine à distance du site d'injection ont été très rarement rapportés chez les patients pédiatriques présentant des comorbidités, principalement en cas de paralysie cérébrale. En général, la dose utilisée dans ces cas était supérieure à celle recommandée (voir rubrique 4.8).

De rares signalements spontanés de décès, parfois associés à une pneumonie d'inhalation, ont été rapportés chez des enfants atteints de paralysie cérébrale grave après un traitement par la toxine botulinique, y compris après une utilisation non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (par exemple au niveau du cou). Le traitement des patients pédiatriques présentant des troubles neurologiques graves, une dysphagie ou ayant des antécédents de pneumonie d'inhalation ou de maladie des poumons nécessite une extrême prudence. Chez les patients présentant un mauvais état général, le traitement doit être administré uniquement si le bénéfice potentiel pour le patient est supérieur aux risques.

Traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs chez l'enfant à partir de 2 ans

Spasticité des membres inférieurs chez l'enfant

[...]

Spasticité des membres supérieurs chez l'enfant

Les effets indésirables suivants ont été observés chez les enfants traités par DYSPOORT pour une spasticité affectant les muscles des membres supérieurs. »

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	Faiblesse musculaire Extrémités douloureuses	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Syndrome grippal Asthénie Fatigue Réactions au site d'injection (telles que douleur, rash, contusion, gonflement, eczéma...)	-
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Rash	-

08.4 Résumé & discussion

Le laboratoire demande l'inscription aux collectivités des spécialités DYSPORT 300 U SPEYWOOD et DYSPORT 500 U SPEYWOOD, poudre pour solution injectable (abobotulinum toxine A) dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs chez l'enfant âgé de 2 à 12 ans.

► Efficacité

Les données d'efficacité des spécialités DYSPORT (toxine botulinique A) dans le traitement symptomatique local de la spasticité du membre supérieur chez l'enfant sont issues de l'étude de phase III, randomisée, en double aveugle réalisée chez des patients âgés de 2 à 17 ans atteints de paralysie cérébrale (PC) qui a comparé 2 doses de traitement. 57% des patients étaient âgés entre 2 et 9 ans. Le score GMFCS était de 1 (Marche sans restriction de mouvements) à 2 (Marche avec restriction de mouvements) pour 75% d'entre eux. Au total, 212 patients ont été randomisés dans les trois groupes de doses suivants : DYSPORT 2 U/kg (n=71), 8 U/kg (n=70), 16 U/kg (n=71). 210 patients ont reçu au moins une dose de traitement. Une prise en charge par kinésithérapie ou ergothérapie était associée à l'administration de ces injections chez 88% des patients, avec pose d'orthèses dans 59% des cas.

Le critère principal d'évaluation était la réduction du tonus musculaire au niveau du PTMG défini par la variation du score à l'échelle d'Ashworth modifiée (échelle à 6 points) à la semaine 6 de traitement. Les variations des scores moyens MAS au niveau du PTMG entre l'inclusion des patients et la semaine 6 ont différé entre les groupes 8 U/kg et 16 U/kg et le groupe 2 U/kg, avec des variations retransformées respectivement de -2, -2,3 et -1,6. Ces résultats sont cohérents avec les résultats des scores à l'échelle de Tardieu évaluant la spasticité au niveau des fléchisseurs du coude et du poignet du membre étudié.

Les différences de scores observées à la semaine 16 sont du même ordre. Près de 51% des patients n'ont pas été évalués dans le cadre de l'étude après les 16 semaines qui ont suivi la deuxième injection de toxine.

Les analyses exploratoires des scores d'évaluation globale de la réponse au traitement évaluée par le médecin (PGA) et des scores à l'échelle GAS, mesure subjective de la progression vers les objectifs thérapeutiques individuels, n'ont pas mis en évidence de différence entre les groupes. De même, l'évaluation de la main aidante (AHA) et les données de qualité de vie des patients suggèrent l'absence de différence entre les groupes.

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces données.

► Tolérance

Le profil de tolérance de DYSPORT observé au cours de l'étude NCT02106351 est cohérent avec le profil de tolérance décrit en post-commercialisation.

Les EI qualifiés comme étant reliés au traitement ont été signalés dans des proportions similaires chez les patients âgés de 2 à 9 ans (7,5 %) et les patients âgés de 10 à 17 ans (5,6 %) toutes doses confondues au cours du cycle 1.

Des EI graves ont été signalés avec la même fréquence dans les deux classes d'âge (3,3%) toutes doses confondues. Aucun des EI graves n'a été qualifié comme étant relié au traitement.

► Discussion

L'étude comparant 2 doses de traitement a montré chez des patients âgés de 2 à 17 ans atteints de paralysie cérébrale que l'injection intramusculaire de DYSPORT aux doses de 8 U/kg et 16 U/kg permettait une réduction du tonus musculaire à 6 et 16 semaines supérieure à celle observée à la dose de 2 U/kg. Ces injections étaient associées à une prise en charge par kinésithérapie ou par ergothérapie dans la très grande majorité des cas. L'analyse des scores des échelles fonctionnelles, des résultats de l'évaluation subjective de la réponse au traitement et des scores de l'échelle de qualité de vie n'a qu'une valeur exploratoire.

Les mesures génériques de l'hypertonie et de la spasticité telles que le score MAS et le score de Tardieu sont largement utilisées dans l'évaluation de la spasticité des membres supérieurs chez les enfants atteints de paralysie cérébrale. Néanmoins, ces deux échelles présentent toutes deux des

limites en termes de validité et de fiabilité et ne sont pas des critères de substitution de la fonction active.

Concernant la tolérance de l'injection de toxine botulinique A, des événements tels que des douleurs au site d'injection, une faiblesse du muscle injecté ou des muscles voisins, des chutes, des trébuchements, des syndromes grippaux et une détérioration fonctionnelle à court terme ont été signalés dans des études randomisées ou des études de cohorte. Le principal risque associé à l'injection chez l'enfant ou l'adolescent est le risque d'effets indésirables liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'injection (faiblesse musculaire excessive, dysphagie et pneumopathie d'inhalation). Les effets indésirables systémiques se produisent chez les enfants ambulants à une fréquence comprise entre 1 et 5%. L'événement indésirable le plus grave est la paralysie du sphincter pharyngé ou du sphincter œsophagien inférieur, avec hypoxie, pneumonie et, dans les cas extrêmes, arrêt cardiaque et décès. Une forte association entre les effets indésirables graves nécessitant une hospitalisation et le niveau de GMFCS a été constatée dans une étude rétrospective d'un grand nombre d'épisodes d'injection chez des enfants atteints de PC.¹⁴

Au cours des quinze dernières années, un nombre croissant de publications ont décrit les risques d'atrophie musculaire et de fibrose iatrogènes de l'injection de toxine botulinique A au niveau du muscle injecté. Des données suggèrent que la récupération est incomplète 12 mois après l'injection. À ce jour, les études n'ont pas permis de mesurer le degré de récupération morphologique et fonctionnelle du muscle squelettique à plus long terme. Une surveillance non invasive de la structure et de la fonction musculaires tout au long du traitement par toxine paraît nécessaire.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des enfants traités par DYSPORT n'est pas démontré.

En conséquence, DYSPORT (abobotulinum toxine A) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical identifié.

08.5 Programme d'études

Etudes en cours :

- Etude de phase II, multicentrique, en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de DYSPORT chez les patients atteints de vulvodynie.
- Etude de phase II multicentrique, en double aveugle, randomisée et contrôlée versus placebo visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de DYSPORT dans le traitement de la douleur associée à l'Hallux Abducto Valgus.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique de la spasticité est fondée sur une approche multidisciplinaire et des objectifs personnalisés, adaptés au contexte étiologique. Elle vise l'amélioration de la motricité, le soulagement des douleurs et de la gêne fonctionnelle induites par la spasticité. Le traitement proposé dépend de la localisation et de la répartition de la spasticité (focale, multifocale ou diffuse).

La prise en charge thérapeutique conventionnelle de l'hyperactivité musculaire des membres supérieurs chez l'enfant et l'adolescent inclut de la rééducation fonctionnelle (étirements passifs, facilitation de la posture et du mouvement, pose d'orthèses), des traitements pharmacologiques, et des traitements chirurgicaux (neurochirurgie et/ou chirurgie orthopédique) en particulier lorsque les contractures fixes progressent et entravent la fonction.

La chimio-dénervation par injection intramusculaire d'agents neurolytiques (phénol, alcool) était largement utilisée dans la prise en charge de la spasticité focale et régionale avant l'introduction de la toxine botulinique. L'objectif principal d'un traitement avec injection de toxine botulinique A dans

¹⁴ Naidu K, Smith K, Sheedy M, Adair B, Yu X, Graham HK. Systemic adverse events following botulinum toxin A therapy in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2010; 52: 139-44.

le membre supérieur des enfants ou adolescents atteints de PC est une amélioration fonctionnelle. Les autres objectifs sont la diminution du tonus musculaire et l'augmentation de l'amplitude du mouvement afin de prévenir les contractures et de retarder la nécessité d'une intervention chirurgicale.

En association avec des techniques thérapeutiques appropriées, la réduction de la spasticité et du tonus musculaire engendrée par la toxine aide à établir un équilibre entre les muscles spastiques et les muscles antagonistes. Elle vise à offrir aux cliniciens une fenêtre d'opportunité pour faciliter l'étirement musculaire, améliorer la commande motrice et les capacités fonctionnelles et retarder la nécessité d'une intervention chirurgicale.

L'existence d'un tableau clinique complexe (dystonie, faiblesse musculaire, déficience sensorielle, déficience du contrôle moteur sélectif) peut limiter le bénéfice de l'injection de toxine botulinique A et mener à des résultats de plus courte durée.¹⁵

Une évaluation du tonus musculaire, de l'amplitude des mouvements et de la fonction motrice doit être réalisée entre 6 et 12 semaines après les injections pour évaluer la réponse au traitement. Le renouvellement de l'injection tiendra compte de l'appréciation du bénéfices obtenus, des effets secondaires et des contraintes du traitement. Il est recommandé de surveiller la progression de la contracture dynamique vers la contracture fixe, afin d'arrêter les injections lorsque le muscle ne répond plus.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour identifier les enfants ou adolescents les plus susceptibles de répondre aux injections de toxine, évaluer les résultats à long terme, préciser les schémas de dosage les plus efficaces et améliorer la sécurité de l'injection (protocoles d'injection, mesures auxiliaires pour atténuer les effets de l'atrophie induite par la toxine).

Place de DYSPORT 300 et 500 UNITES SPEYWOOD, poudre pour solution injectable dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu des données de l'étude déposée, l'injection intramusculaire de DYSPORT guidée par électrostimulation ou échographie en association avec des techniques de rééducation est une option thérapeutique chez les enfants et les adolescents atteints de spasticité focale du membre supérieur lorsque celle-ci entrave la motricité fine, compromet les soins de rééducation et d'hygiène, est source de douleurs, ou empêche l'instauration d'autres traitements tels que la pose d'orthèses.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► La spasticité peut être une cause majeure de gêne fonctionnelle, en particulier lorsqu'elle affecte le membre supérieur. Elle peut être directement responsable de douleurs et être à l'origine d'un retentissement sur le squelette en croissance chez l'enfant. L'altération de la fonction des membres supérieurs peut avoir un impact sur les capacités d'auto-soins, les activités de la vie quotidienne et la participation sociale.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste ; il reste à établir à long terme.

► Il existe peu d'alternatives médicamenteuses à visée thérapeutique locale de la spasticité.

► L'injection intramusculaire de DYSPORT guidée par électrostimulation ou échographie en association avec des techniques de rééducation est une option thérapeutique chez les enfants et les adolescents atteints de spasticité focale du membre supérieur lorsque celle-ci entrave la motricité

fine, compromet les soins de rééducation et d'hygiène, est source de douleurs, ou empêche l'instauration d'autres traitements tels que la pose d'orthèses.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gêne fonctionnelle que peut engendrer la spasticité,
 - de la fréquence du symptôme dans le cadre de troubles neurologiques déficitaires,
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - de l'absence de données permettant de démontrer un impact sur le parcours de soins et/ou de vie du patient,
 - de l'absence d'impact documenté sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...),
 - de la réponse supplémentaire au besoin médical identifié,
- DYSPOORT n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DYSPOORT 300 et 500 UNITES SPEYWOOD, poudre pour solution injectable est important dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'un effet-dose de DYSPOORT sur la réduction du tonus musculaire à 6 semaines de l'injection intramusculaire chez des patients âgés de 2 à 17 ans atteints de paralysie cérébrale, pris en charge par kinésithérapie ou par ergothérapie pour la plupart ;
- de l'absence de démonstration d'efficacité en termes d'amélioration fonctionnelle et de qualité de vie de ces patients, critères de jugement pertinents ;
- du risque d'effets indésirables liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'injection et des incertitudes sur le degré de récupération morphologique et fonctionnelle du muscle squelettique à plus long terme ;
- de l'absence de comparaison à la spécialité BOTOX ;

la Commission considère que DYSPOORT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) versus BOTOX dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans.

010.3 Population cible

La population cible de DYSPOORT (toxine botulinique A) est représentée par les enfants et adolescents âgés de 2 ans et plus ayant une spasticité des membres supérieurs d'origines diverses (PC, traumatismes crâniens, tumeurs du SNC, lésions cérébrales anoxiques, lésions médullaires acquises). Les données disponibles ne permettent pas d'estimer cette population cible.

Seule la population des patients atteints de paralysie cérébrale nécessitant un traitement pour une gêne fonctionnelle due à une spasticité focale ou multifocale au niveau d'un membre supérieur et/ou inférieur peut être estimée.

Le taux de prévalence de la PC en Europe varie de 1,5 à 3 pour 1000 naissances vivantes. Ce taux est d'environ 1,8 pour 1000 naissances vivantes en France.¹⁶

¹⁶ Sellier E. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. Developmental Medicine & Child Neurology. 2016;58: 85-92.

Selon les données de l'INSEE, environ 753 000 naissances ont été recensées en 2019. Le nombre de naissances d'enfants atteints de PC est estimé à 1 350 par an en France.

La PC spastique représente 60 à 85 % de l'ensemble des formes cliniques de PC dans les pays développés¹⁷, soit au maximum 1 150 enfants en France.

En considérant une période de traitement s'étendant de l'âge de 2 ans à l'âge de 12 ans, soit d'une durée de 10 ans, la population cible de DYSPORT dans la prise en charge de la spasticité du membre supérieur peut être estimée à environ 11 500 enfants atteint de PC au maximum.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 8 juillet 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>DYSPORT 300 UNITES SPEYWOOD, poudre pour solution injectable</u> 1 flacon en verre (CIP : 34009 577 649 0 6) <u>DYSPORT 500 UNITES SPEYWOOD, poudre pour solution injectable</u> 1 flacon en verre (CIP : 34009 558 105 9 9)
Demandeur	IPSEN PHARMA
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : DYSPORT 500 UNITES SPEYWOOD : 11/10/1993 DYSPORT 300 UNITES SPEYWOOD : 30/07/2010 Rectificatif d'AMM du 30/03/2015 : Harmonisation du RCP avec le Company Core Data Sheet Rectificatif d'AMM du 28/09/2017 (reprise de stock par l'ANSM des variations déposées et non évaluées) : Intégration des données issues des études Y-52-52120-14, Y-52-52120-140 et Y-52-52120-142 Rectificatif d'AMM du 05/09/2018 : Intégration des données de suivi en ouvert de l'étude Y-52-52120-148 Rectificatif d'AMM du 16/10/2018 : Intégration des données issues des études Y-55-52120 141 et Y-55-52120 147 Rectificatif d'AMM du 16/10/2018 et du 02/04/2019 : Mise à jour des données de tolérance Rectificatif d'AMM du 19/12/2019 : extension d'indication (traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs chez l'enfant âgé de 2 à 12 ans, associé ou non au traitement des membres inférieurs) Rectificatif d'AMM du 08/01/2020 : Mise à jour de la rubrique « Surdosage »
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier
Code ATC	M03AX01

¹⁷ Cans C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Dev Med Child Neurol. 2000;42(12):816-24.