

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**XEOMIN 50 U** (toxine botulique de type A)**Pas d'avantage clinique démontré par rapport à XEOMIN 100 U, déjà disponible****L'essentiel**

- ▶ XEOMIN 50 U a l'AMM chez l'adulte dans :
 - le blépharospasme et la dystonie cervicale à prédominance rotationnelle (torticolis spasmodique) ;
 - la spasticité des membres supérieurs avec flexion du poignet et fermeture de la main faisant suite à un accident vasculaire cérébral.
- ▶ Il s'agit d'un complément de gamme qui n'a pas démontré d'avantage par rapport à XEOMIN 100 U, commercialisé depuis 2010 et qui a les mêmes indications.

Stratégie thérapeutique

- Blépharospasme et dystonie cervicale
 - La toxine botulique est un traitement de première intention qui diminue les manifestations de la maladie, restaure une partie de la fonction du muscle atteint et réduit la douleur liée à la contracture. L'injection de la toxine dans le ou les muscles concernés provoque une paralysie musculaire progressive, maximale en 12 jours et qui persiste entre 2 et 4 mois, en fonction de la dose injectée.
 - Les dystonies focales peuvent être traitées par des médicaments administrés par voie systémique et qui entraînent des effets indésirables propres qui limitent leur utilisation : les anticholinergiques (de faible efficacité), les médicaments gabaergiques et les benzodiazépines.
 - Les traitements chirurgicaux peuvent être proposés chez les patients ne répondant pas aux médicaments.
- Spasticité des membres supérieurs avec flexion du poignet et fermeture de la main à la suite d'un accident vasculaire cérébral
 - La kinésithérapie est le traitement de première intention. La rééducation qui favorise l'étirement musculaire est à privilégier. Elle peut être associée à des positionnements par des attelles ou des plâtres, mais ces immobilisations transitoires doivent faire l'objet d'une surveillance attentive, notamment cutanée.
 - Lorsqu'un médicament est envisagé, il doit toujours être associé à la kinésithérapie.
 - La toxine botulique de type A par injection intramusculaire est recommandée, car elle réduit la spasticité. Elle peut être utilisée en première intention devant une spasticité focale ou multifocale.
 - Le baclofène par voie systémique réduit la spasticité mais a des effets sédatifs (sommolence).
 - La tizanidine par voie orale, qui fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), est recommandée lorsque le baclofène ne peut pas être utilisé.
 - En cas de lésion étendue, les antispastiques par voie systémique comme le dantrolène ou les benzodiazépines (clonazépam, tétrazépam, hors AMM) peuvent être proposés, malgré des niveaux de preuve faible de la démonstration de leur efficacité.
 - L'alcool et le phénol ont une action sur la spasticité par destruction irréversible du nerf.
 - L'inefficacité d'un traitement médicamenteux doit faire envisager les approches chirurgicales (orthopédique et neurochirurgie). Dans des cas extrêmes, la neurostimulation centrale ou la chirurgie destructive (DREZ lésion, cordotomie) est envisageable.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

XEOMIN est un traitement local réversible et adaptable qui doit être administré par des médecins spécialistes ayant une expérience de son utilisation dans ces indications. Il représente une alternative aux autres toxines botuliniques de type A.

Données cliniques

- La non-infériorité de XEOMIN *versus* BOTOX avait été démontrée dans la dystonie cervicale et dans le blépharospasme.
 - Deux nouvelles études *versus placebo* en double aveugle ont été réalisées, l'une dans la dystonie cervicale, l'autre dans le blépharospasme. Elles ont été suivies d'une phase ouverte d'un an, ayant inclus les patients nécessitant de nouvelles injections à l'issue de la phase en double aveugle.
 - Dans la dystonie cervicale, 4 semaines après l'injection, le score TWSTRS évaluant la douleur et l'incapacité a été amélioré avec XEOMIN par rapport au placebo : différence -7.5 [-10.4 ; -4.6] avec 120 U et -9.0 [-12.0 ; -5.9] avec 240 U ($p < 0,001$)).
Les 214/233 patients inclus dans la phase ouverte de suivi ont été randomisés en deux groupes de doses (120 et 240 U). Au cours de cette phase, 86/214 patients ont reçu 5 injections à des intervalles de temps supérieurs à 10 semaines. La variation moyenne du score TWSTRS 4 semaines après chaque injection a été comprise entre -6,9 et -10,5 avec 240 U, et entre -7,3 et -11,4 avec 120 U. L'effet observé s'est réduit au cours du temps et avec le nombre d'injections.
 - Dans le blépharospasme, 6 semaines après l'injection, le score de sévérité JRS a été amélioré avec XEOMIN 50 U par rapport au placebo : différence -1 [-1,4; -0,5] ($p < 0,001$)).
Les 96/109 patients inclus dans la phase de suivi ouverte ont été traités par XEOMIN 50 U. Au cours de cette phase, les patients ont reçu jusqu'à 5 injections successives espacées d'au moins 6 semaines. Les variations moyennes du score de JRS 4 semaines après chaque injection ont été comprises entre -1,8 et -1,6.
 - Les effets indésirables plus fréquents avec XEOMIN 240 U qu'avec placebo ont été : douleur cervicale (12,3 % vs 1,4 %), faiblesse musculaire (9,9 % vs 1,4 %), douleurs musculosquelettiques (7 % vs 0), dysphagie (16 % vs 2,7 %), douleur au site d'injection (3,7 % vs 5, %), ptosis (17,6 % vs 2,9 %), sécheresse buccale (9,5 % vs 2,9 %) et sécheresse oculaire (14,9 % vs 8,8 %).
- Dans la spasticité, une étude clinique a montré la supériorité de XEOMIN vs placebo après 4 semaines de traitement pour une dose maximale de 400 U.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ce nouveau dosage de XEOMIN est important.
- XEOMIN 50 U est un complément de gamme de XEOMIN 100 U ; il n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport aux autres présentations disponibles.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

