

AVIS DE LA COMMISSION

9 mai 2001

NEUROBLOC 5000U/ml, solution injectable

Flacon de 0,5ml - Boîte de 1

Flacon de 1ml - Boîte de 1

Flacon de 2ml - Boîte de 1

Toxine Botulique de type B

Laboratoires ELAN Pharma

Liste 1

Médicament réservé à l'usage hospitalier

AMM : 22 janvier 2001

Motif de la demande : Inscription Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif : Toxine Botulique de type B.

Originalité : neurotoxine de type B obtenue à partir de cultures de Clostridium Botulinum. Cette neurotoxine est antigéniquement distincte des sérotypes A actuellement disponibles.

Propriétés pharmacodynamiques : relaxant musculaire à action périphérique.

NEUROBLOC est un agent bloquant neuromusculaire. Le mécanisme d'action de NEUROBLOC pour bloquer la conduction neuromusculaire comporte 3 étapes :

1. Fixation extracellulaire de la toxine sur des récepteurs spécifiques situés sur les terminaisons des nerfs moteurs.
2. Internalisation et libéralisation de la toxine dans le cytosol des terminaisons nerveuses.
3. Inhibition de la libération d'acétylcholine provenant des terminaisons nerveuses à la jonction neuromusculaire.

Injecté directement dans le muscle, NEUROBLOC entraîne une paralysie locale qui disparaît progressivement. Le mécanisme entraînant la disparition progressive de la paralysie musculaire reste inconnu, mais il pourrait être lié au cycle de reconstitution intraneuronale de la protéine affectée et/ou au bourgeonnement de la terminaison nerveuse.

Propriétés pharmacocinétiques :

NEUROBLOC après injection intramusculaire produit une faiblesse musculaire localisée par énervation chimique. Il est improbable que les quantités de neurotoxine entraînent des effets cliniques manifestes, distants et systémiques.

Après une injection aux doses recommandées, il est improbable que NEUROBLOC soit présent dans le sang périphérique à des taux mesurables.

Indications thérapeutiques :

NEUROBLOC est indiqué dans le traitement de la dystonie cervicale (**torticolis spasmodique**).

Posologie :

Les unités utilisées sont spécifiques à NEUROBLOC et ne sont pas interchangeables avec celles utilisées pour quantifier les doses d'autres produits à base de toxine botulique.

NEUROBLOC doit être administré uniquement par injection intramusculaire par un médecin spécialiste ayant l'expérience du traitement de la dystonie cervicale et de l'emploi des toxines botuliques.

La posologie et la fréquence d'administration doivent être adaptées à chaque patient en fonction de la réponse clinique. La dose initiale est de 10.000U et doit être répartie entre les deux à quatre muscles les plus touchés. Les données issues des essais cliniques indiquent que l'efficacité est dose-dépendante mais ces essais non prévus pour une comparaison n'ont pas montré de différence significative entre 5000U et 10.000U. Par conséquent, une dose initiale de 5000U peut être envisagée, mais une dose de 10.000U pourrait accroître la probabilité d'un bénéfice clinique.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

M	:	Muscle et squelette
O3	:	Myorelaxant
A	:	Myorelaxant à action périphérique
X	:	Autres myorelaxants à action périphérique
01	:	Toxine botulique

Classement dans la nomenclature ACP

M	:	Système locomoteur
C2	:	Contraction du muscle strié
P4	:	Autres

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique et le cas échéant à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Spécialités dont le principe actif est la toxine botulique de type A :

BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable
DYSPORE 500 Unités SPEYWOOD, lyophilisat pour usage parentéral

Spécialités à même visée thérapeutique : Les myorelaxants.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

L'efficacité et les effets indésirables de la toxine botulique de type B ont été étudiés dans le traitement du torticolis spasmodique au cours de deux essais principaux, l'un chez des patients répondeurs à la toxine A (BRASHEAR.A, LEWM.F American Academy of Neurology, 1999 ; 53 ; 1439-1446) et l'autre chez patients résistants à la toxine A. (BRIN. M.F, LEW.M.F, American Academy of Neurology, 1999 ; 53 ; 1431-1438)

U Description des études :

- Etude chez les sujets répondeurs à la toxine A :
Cent neuf patients ont été répartis en trois bras : placebo (n= 36), toxine B à 5 000 U (n=36), toxine B à 10 000 U (n= 37).

- Etude chez les sujets résistants à la toxine A :
77 patients étaient répartis en deux bras recevant soit le placebo (38 patients) soit la toxine botulique à la dose de 10 000 U (39 patients).

Pour les deux études réalisées versus placebo, le critère d'évaluation principal était une amélioration du score global sur la Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) à la quatrième semaine suivant l'injection. L'évaluation a porté sur 16 semaines avec des évaluations à la 4^{ème}, 8^{ème}, 12^{ème} et 16^{ème} semaine.

La TWSTRS est composée de trois sous-échelles évaluant la sévérité de l'affection (score de 0 à 35) , la douleur (score de 0 à 20) et l'incapacité engendrée dans les activités quotidiennes (score de 0 à 32).

Le score global varie de 0 à 87.

Critères secondaires : évaluation de l'amélioration globale par le patient et l'investigateur à la 4^{ème} semaine.

Critères tertiaires d'évaluation : scores de chaque sous-échelle et évaluation de la douleur par le patient sur une échelle analogique.

U Résultats :

Efficacité :

- Etude chez les sujets répondeurs à la toxine A :

L'amélioration du score global sur l'échelle TWSTRS à la quatrième semaine est de :

- . 11,7 pour les patients recevant 10 000 U de toxine B,
- . 9,3 pour les patients recevant 5 000 U de toxine B
- . 4,3 pour le groupe placebo.

L'effet est moins marqué à la huitième semaine mais la différence reste significative. La différence n'est plus significative à la douzième semaine. L'amélioration jugée par le patient et l'investigateur étaient également significatifs à la 4^{ème} semaine (critères secondaires) .

Les scores individuels des sous-échelles (critères tertiaires) montrent une différence significative à 4 semaines :

- Sur la sous-échelle sévérité : pour le dosage à 10 000 U uniquement
- Sur la sous-échelle douleur : pour les 2 dosages
- Sur la sous-échelle incapacité : pour aucun des deux dosages

- Etude chez les sujets résistants à la toxine A :

L'amélioration moyenne du score observée quatre semaines après l'injection était significativement supérieure chez les patients recevant l'injection de toxine B à 10 000 U par rapport au placebo : amélioration de 11,1 points sur l'échelle TWSTRS versus 2 points pour le groupe placebo. La différence est significative jusqu'à la 12^{ème} semaine mais ne l'est plus à la seizième.

A la quatrième semaine, la différence était statistiquement significative entre placebo et toxine à 10 000 U sur les critères secondaires et tertiaires.

Dans les deux populations, résistants ou répondeurs à la toxine A, étudiées dans les deux études, le pourcentage de sujets répondeurs à la toxine B, (définis comme ayant obtenu une amélioration d'au moins 20% sur l'échelle TWSTRS) est d'environ 50%.

A partir de données agrégées, la durée de l'effet observée a pu être évaluée comme suivant :

Dose	Durée d'effet (% de répondeurs)			
	4 semaines	8 semaines	12 semaines	16 semaines
5000 U	43	22	16	19
10 000 U	38	34	16	11
Total	40	30	16	14

Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents sont des effets de proximité : dysphagie et sécheresse buccale. Ils semblent dose-dépendants.

Service médical rendu

Le torticolis spasmodique est une pathologie invalidante et souvent douloureuse.

Le rapport efficacité/effets indésirables de NEUROBLOC est important.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Chez les sujets résistants à la toxine A, les alternatives médicamenteuses sont décevantes. Les alternatives chirurgicales sont utilisées en recours.

Le niveau de SMR de NEUROBLOC est important.

Amélioration du service médical rendu

La Commission ne dispose que de données versus placebo. Une étude visant à comparer la toxine B et la toxine A chez des patients naïfs a été demandée par l'EMA au Laboratoire au moment de l'octroi de l'AMM.

L'efficacité de la toxine B après réadministration n'est pas connue.

Chez les patients résistants à la toxine A, NEUROBLOC apporte une Amélioration du Service Médical Rendu importante.

Stratégie thérapeutique recommandée

L'injection de NEUROBLOC doit être réalisée par un médecin spécialiste ayant l'expérience du traitement de la dystonie cervicale et de l'emploi des toxines botuliques.

NEUROBLOC peut être utilisée en première intention ou chez les patients résistants à la toxine A.

Population cible :

Le torticolis spasmodique constitue la dystonie focale la plus fréquente, avec environ 8 à 10 cas pour 100 000 habitants (soit 4 800 à 6 000 patients).

Sur la base de données françaises et européennes, le pourcentage de patients présentant une résistance secondaire à la toxine botulique de type A serait de l'ordre de 2 à 5% (soit 100 à 300 patients).

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription de NEUROBLOC solution injectable sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication de l'AMM.

Conditionnement :

NEUROBLOC se présente en solution prête à l'emploi en flacon de 0,5ml, 1ml et 2ml.
Boîte de 1.