

AVIS DE LA COMMISSION

26 novembre 2003

BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable

Flacon de poudre

Boîte de 1

Laboratoires ALLERGAN

Toxine botulique de type A

Liste I

Médicament soumis à prescription restreinte : réserve hospitalière

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

Rectificatif pour extension : 18/07/2003

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

« Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important. »

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Toxine botulique de type A

1.2. Originalité

Première spécialité indiquée dans le traitement de l'hyperhidrose

1.3. Indications

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

- Troubles de l'oculomotricité : strabisme, paralysies oculomotrices récentes, myopathie thyroïdienne récente,
- Blépharospasme,
- Spasme hémifacial,
- Torticolis spasmodique,
- **Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important.**

Adultes :

- Spasticité du membre supérieur consécutive à un accident vasculaire cérébral,

Enfants de 2 ans et plus :

- Traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale.

Ce traitement médicamenteux doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire (associant neurologue, pédiatre, médecin-rééducateur, chirurgien orthopédiste ...).

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

1.4. Posologie dans l'indication hyperhidrose axillaire sévère

- ◆ Intervalle minimum entre 2 séances d'injections : 4 mois
- ◆ Préparation du produit, Posologie et mode d'administration

Préparer une solution contenant 100 unités pour 4 ml ou 2,5 unités pour 0,1 ml

Utiliser une aiguille de 30 gauges.

Injecter 50 unités de Botox en injection intradermique stricte, réparties uniformément en plusieurs sites de la zone d'hyperhidrose de chaque aisselle distants les uns des autres d'environ 1 à 2 cm. La zone d'hyperhidrose peut-être déterminée en utilisant des méthodes standardisées, comme la méthode de Minor (test à l'iode).

Des doses différentes de 50 U par aisselle n'ont pas été étudiées et ne peuvent donc pas être recommandées.

L'amélioration clinique survient en général au cours de la première semaine suivant la séance d'injection.

La réponse au traitement est supérieure à 4 mois et peut durer 1 an ou plus. Des injections supplémentaires peuvent être faites lorsque l'effet clinique des injections précédentes diminue, mais il est nécessaire de respecter un délai minimum de 4 mois entre 2 séances d'injections.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

Dans l'extension d'indication :

2.1. Classement ATC (2003)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les 2 autres spécialités à base de toxine botulique (DYSPORT et NEUROBLOC) ne sont pas indiquées dans l'hyperhidrose.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

BOTOX est la seule spécialité ayant cette indication.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Deux études sont présentées dans le dossier, la seconde étant une extension en ouvert de la première.

3.1. Etude multicentrique, randomisée, double aveugle (DA), en groupes parallèles évaluant l'efficacité et la tolérance de BOTOX versus placebo dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire bilatérale primaire sévère.

3.1.1 Description de l'étude

Durée de la période de double aveugle : 16 semaines

Dose injectée : 50 unités par aisselle

Nombre d'injections : 1 série de 10 à 15 injections intradermiques par aisselle dans une zone hyperhidrotique identifiée par le test à l'iode de Minor

Nombre de sujets randomisés / ayant complété l'étude : 320/307.

Critères d'inclusion :

- âge : 18-75 ans
- hyperhidrose bilatérale primaire persistante
 - o mesurée par une production de sueur par aisselle d'au moins 50 mg en 5 minutes à température ambiante
 - o gênante dans les activités de la vie quotidienne.

Aucun traitement local à base d'aluminium visant à réduire la production de sueur n'était autorisé (antiperspirant ou déodorant pas exemple) au cours de l'étude.

Parmi les patients randomisés plus de 98% avaient déjà pris ou prenaient des produits pour lutter contre leur hyperhidrose¹. Des produits à base d'aluminium (antiperspirant, déodorant) avaient déjà été utilisés par environ la moitié des patients de chaque groupe.

3.1.2 Efficacité

Critère principal : un sujet était considéré comme répondeur au traitement si sa production de sueur, mesurée par méthode gravimétrique 4 semaines après l'injection, était réduite d'au moins 50% par rapport à sa production initiale.

Une différence de 25% à 4 semaines entre les 2 groupes était considérée comme cliniquement pertinente.

La comparaison a été effectuée entre les moyennes de production des 2 aisselles dans chaque groupe.

Critères secondaires :

- réduction de surface de la zone axillaire d'hyperhidrose
- variation de la production de sueur par rapport à l'état initial (%)
- durée de l'effet
- satisfaction du patient (auto-évaluation):
 - o Subject's global assessment of Treatment satisfaction
 - o SF-12 health survey
 - o HyperHidrosis Impact Questionnaire

Résultats (population ITT):

	Groupe PLACEBO (n= 78)	Groupe BOTOX (n=242)	p
Répondeurs (%) à la 4 ^{ème} semaine	28/78 (35,9%)	227/242 (93,8%)	S
Réduction moyenne de production de sueur par rapport à l'état initial à S4	- 20%	- 83%	S

¹ Autres techniques utilisées : injection préalable de toxine (2,6%) iontophorèse (10%), chirurgie (3%) acupuncture (4%) homeopathie (8%)

	Groupe PLACEBO (n= 78)	Groupe BOTOX (n=242)	p
Quantité de sueur produite moyenne à la 4 ^{ème} semaine	153mg (valeur médiane initiale 163mg) (valeur moyenne initiale 235mg)	28mg (valeur médiane initiale 158mg) valeur moyenne initiale 215mg)	
Répondeurs (%) à la 1 ^{ère} semaine	25/78 (32%)	230/242 (95%)	S
Répondeurs (%) à la 16 ^{ème} semaine	16/78 (20,5%)	198/242 (81,8%)	S

Les résultats des 3 échelles de qualité de vie ont montré une amélioration de la qualité de vie des patients du groupe traité par BOTOX par rapport au groupe placebo.

Une analyse en sous-groupes réalisée sur les patients en fonction de la quantité de sueur initiale produite, ne montre pas de différence sur ce paramètre.

Le nombre de sujets « normalisés » définis comme ayant à 4 semaines une production de sueur inférieure au seuil d'inclusion de 50mg/5minutes est de :

- 205/242 (84,7%) des patients du groupe BOTOX
- 16/78 (20,5%) des patients du groupe placebo

3.1.3 Effets indésirables (EI)

	Groupe PLACEBO N=78	Groupe BOTOX N= 242	
Patients ayant rapporté au moins 1 EI	26/78 (33,3%)	84/242 (34,7%)	NS
EI le plus fréquent : infection locale	10/78 (12,8%)	14/242 (5,8%)	S
Hyperhidrose non axillaire compensatrice ²	1/78 (1,3%)	12/242 (5,3%)	S
Douleur au point d'injection	0	4/242 (1,7%)	

La fréquence globale et le profil des effets indésirables observés ont été comparables entre les groupes BOTOX et placebo.

Les effets indésirables observés étaient majoritairement d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables liés au traitement ont été observés par 11,2% des patients du groupe BOTOX et 5,1% des patients du groupe placebo.

Six effets indésirables graves ont été observés et considérés comme non liés au traitement.

Un patient du groupe BOTOX et 6 du groupe placebo sont sortis d'essai pour effet indésirable, ces effets n'ayant pas été considérés comme liés au traitement.

² Rapporté dans 2/3 des cas environ suite à la sympathectomie transthoracique

Des cas d'hyperhidrose compensatrice non axillaire ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe BOTOX que dans le groupe placebo. Dans la majorité des cas, le lien avec le traitement était considéré comme possible ou probable. La localisation était le plus souvent frontale et/ou faciale.

Les infections locales ont été plus fréquentes dans le groupe placebo que dans le groupe BOTOX.

3.2. Etude en ouvert³ évaluant l'efficacité et la tolérance du BOTOX sur 48 semaines (12 mois) avec possibilité de renouveler jusqu'à 3 fois les injections de BOTOX.

Deux cent sept patients (158 BOTOX + 49 Placebo) ayant terminé l'étude en double aveugle ont été inclus dans l'étude en ouvert et 174 ont terminé cette phase ouverte (25/158 groupe BOTOX et 8/49 groupe placebo sont sortis d'essai).

Parmi les 174 patients, 133 avaient été traités par BOTOX dans l'étude précédente et 41 avaient fait partie du groupe placebo.

- Renouvellement du traitement :

Une nouvelle injection était réalisée à la demande du patient et si sa production de sueur était au moins égale à 50% de la valeur basale avant entrée dans l'étude. Trois injections étaient possibles, espacées d'au moins 16 semaines entre elles. Une nouvelle injection ne pouvait avoir lieu après la 32^{ème} semaine afin de respecter un suivi du patient d'au moins 16 semaines.

Sur la période des 12 mois de l'étude en ouvert:

Sur les 174 patients inclus, 45 (25,8%) n'ont pas nécessité d'injection supplémentaire,

- 84 (48,3%) ont reçu 1 injection au cours des 12 mois
 - 44 (25,3%) ont reçu 2 injections au cours des 12 mois
- et 1 seul patient a reçu 3 injections au cours des 12 mois

Le délai moyen entre 2 injections, observé sur 123 patients, a été d'environ 23 semaines pendant l'étude en ouvert.

- Réponse au traitement :

La réponse au traitement a été évaluée 4 semaines après l'injection, selon les mêmes critères que pour la phase double aveugle.

Parmi les 158 ayant reçu BOTOX précédemment, 42 (26,5%) n'ont pas nécessité de nouvelle injection au cours des 12 mois de l'étude contre 3 patients sur 49 dans le groupe placebo.

Considérant l'ensemble des patients ayant reçu au moins 1 injection de BOTOX (n= 203) et ayant participé à l'étude en ouvert, 123 ont reçu au moins 2 injections et 30 patients ont reçu 3 injections.

L'incidence des répondeurs à la 16^{ème} semaine a été de :

³ Naumann. M "Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months" Arch Dermatol 2003 ; 139 ; 731-36.

- suivant la première injection (n= 203⁴) : 85% (IC 79,8 – 89,7%)
- suivant la deuxième injection (n= 123) : 86,2% (IC 80,1 – 92,3 %)
- suivant la troisième injection (n= 30) : 80% (IC 65,7 – 94,3 %)

Pendant la période en ouvert, le seul effet indésirable notable a concerné une hyperhidrose non axillaire compensatrice rapportée chez 9 patients sur 207 (4,3%). Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

3.3. Conclusion

BOTOX s'est montré plus efficace que le placebo sur la réduction de la production de sueur 4 semaines après l'injection. A la 16^{ème} semaine, 80% des patients étaient encore répondeurs.

Il n'a pas été mis en évidence de différence de réponse en fonction du nombre d'injections préalables reçues, mais le nombre de sujets ayant reçu 3 injections est faible (n=30). Par ailleurs le suivi maximal des patients a été de 16 mois et les effets d'injections répétées (supérieur à 3) ne sont pas connus à long terme.

Les hyperhidroses compensatrices non axillaires ont été observées chez environ 5% des patients. Les infections locales ont été rapportées chez environ 6% des patients. Comme pour les données d'efficacité, la tolérance au long cours, dans le cadre du traitement d'une pathologie chronique, n'est pas connue.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hyperhidrose axillaire primaire est une production excessive de sueur dont la cause n'est pas connue. Elle est souvent associée à une autre hyperhidrose focale, notamment palmoplantaire.

L'hyperhidrose est une pathologie chronique ne mettant pas en jeu le pronostic vital et n'entraînant pas de complications graves. Cependant, lorsqu'elle est sévère, elle peut altérer la qualité de vie des patients et entraîner des retentissements psychosociaux.

BOTOX est un traitement symptomatique temporaire « suspensif ».

Dans la population de l'essai, le rapport efficacité/effets indésirables a été important. A quatre semaines après l'injection, entre 80 et 90% des sujets sont répondeurs.

Après échec des traitements locaux (topiques à base d'aluminium principalement), les alternatives sont chirurgicales : sympathectomie, excision des glandes sudoripares.

BOTOX dans cette indication ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

⁴ 203 patients correspondant à 287 patients totaux ayant reçu 1 injection moins 76 de l'étude initiale non entré dans la seconde et 8 ayant arrêté l'essai initial groupe Botox.

La Commission attire l'attention sur le fait que l'absence de critères diagnostiques objectifs de l'hyperhidrose (mesure quantitative de production de sueur, échelle validée dans cette pathologie) rend difficile le repérage des patients justiciables de l'indication de traitement par BOTOX.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est modéré, compte tenu de l'absence de gravité de l'affection.

4.2. Amélioration du service médical rendu dans l'extension d'indication

BOTOX, dans l'indication hyperhidrose, apporte une amélioration du service médical rendu modeste (ASMR III) par rapport à la stratégie de traitement habituelle.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La définition de l'hyperhidrose axillaire ne repose pas sur des critères objectifs mesurables : il n'existe pas d'échelle spécifique validée de sévérité de l'hyperhidrose et la définition d'un seuil quantitatif entre normohidrose et hyperhidrose n'est pas fixée (l'étude principale réalisée ici a inclus des patients dont la quantité de sueur produite était supérieure à 50mg en 5 minutes par test au buvard).

L'appréciation par le dermatologue de la qualité de vie du patient et de son retentissement psychologique est à la base du choix du traitement.

Les hyperhidroses légères ou modérées peuvent être soulagées par des traitements locaux à base de sels d'aluminium. Pour les formes sévères, résistantes aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychosocial important, les alternatives sont chirurgicales (sympathectomie, exérèse des glandes sudoripares). Ces alternatives invasives sont limitées par leurs effets secondaires potentiellement lourds (liés à l'anesthésie, aux complications infectieuses d'une technique invasive...) et leur efficacité qui dans le cadre de l'hyperhidrose axillaire isolée, reste modeste. Une hyperhidrose compensatrice paradoxale non axillaire est par ailleurs retrouvée chez environ 2/3 des patients ayant subi une sympathectomie.

L'injection de toxine botulique constitue une alternative pour les patients résistants ou intolérants aux traitements locaux avant le recours à la chirurgie. Avant la mise sous traitement, le retentissement psychosocial de l'hyperhidrose doit avoir été évalué lors d'une consultation psychiatrique.

La durée d'effet du traitement est variable entre les sujets allant de 4 à 16 mois. La durée moyenne est d'environ 7 mois. Les injections, en fonction de la réponse du patient doivent donc être renouvelées pour maintenir l'effet.

Dans le cadre du bon usage du médicament, la Commission recommande qu'un suivi adapté (dermatologue, psychiatre) soit instauré pendant le traitement afin d'évaluer l'impact psychosocial de celui-ci.

La Commission souhaite également que les Comités des Médicaments et Dispositifs Médicaux s'assurent du bon usage de la spécialité.

4.4. Population cible

Les données épidémiologiques sur l'hyperhidrose en général et l'hyperhidrose axillaire en particulier sont extrêmement limitées.

L'hyperhidrose est une pathologie observée chez l'adulte jeune. La majorité des sujets inclus dans l'essai avait entre 18 et 30 ans. Seuls 6 % des patients avaient plus de 50 ans.

L'hyperhidrose axillaire avec retentissement majeur est certainement inférieure en fréquence à 1 / 1000.

En l'absence de données épidémiologiques précises, la commission estime que le nombre de sujets justiciables d'un traitement par BOTOX dans l'indication hyperhidrose sévère avec retentissement psychosocial important ne devrait pas excéder 30 000 patients par an dans la population des patients de 12 à 65 ans.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

4.5.1 Conditionnement

Boîte de 1. Le conditionnement unitaire de 100 unités ALLERGAN est adapté au traitement bilatéral de l'hyperhidrose axillaire.

4.5.2 Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication.

La Commission souhaite que le laboratoire réalise un suivi des patients traités dans l'indication hyperhidrose et que les données issues de ce suivi lui soient soumises dans un délai de 18 mois.

Ces données portent sur la caractérisation des patients traités, l'efficacité clinique somatique et psychosociale, le nombre d'injections et leur répétition, les effets indésirables rapportés (en particulier infectieux locaux), les arrêts de traitements et leurs causes.