

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

## Sommaire du rapport d'examen clinique

### **AbobotulinumtoxinA (Dysport Therapeutic)**

(Ipsen Biopharmaceuticals Canada)

Indication : le traitement symptomatique de la spasticité focale des membres supérieurs chez l'adulte.

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

<b>Médicament</b>	AbobotulinumtoxinA (Dysport Therapeutic).
<b>Indication</b>	Le traitement symptomatique de la spasticité focale des membres supérieurs chez l'adulte.
<b>Demande de remboursement</b>	Le traitement symptomatique de la spasticité focale des membres supérieurs chez l'adulte.
<b>Fabricant</b>	Ipsen Biopharmaceuticals Canada

## Sommaire

### Introduction

La spasticité est un trouble incapacitant caractérisé par une hyperactivité musculaire involontaire fréquemment due à une lésion du système nerveux central<sup>1</sup>. La prise en charge de l'affection chronique invalidante, qui nécessite une surveillance permanente, englobe des interventions physiques, pharmacologiques et psychologiques. La spasticité des membres supérieurs (SMS) peut entraîner une incapacité importante. C'est un trait commun de nombreux troubles cérébraux et rachidiens, notamment de l'accident vasculaire cérébral (AVC), de la lésion cérébrale et de la sclérose en plaques, qui peut être la source d'une invalidité importante<sup>2</sup>. Par exemple, la prévalence globale de la spasticité due à un AVC est estimée à 38 %<sup>3</sup> avec un écart allant de 19 %<sup>3</sup> à 43 %<sup>4</sup> selon le moment de l'évaluation. Il y aurait plus de 12 millions de personnes atteintes de spasticité dans le monde<sup>5</sup>. Aux États-Unis, près de 80 % des personnes atteintes de paralysie cérébrale sont affligées de spasticité, de même qu'environ 80 % des personnes atteintes de sclérose en plaques<sup>5</sup>. La lésion médullaire, la sclérose latérale amyotrophique et l'encéphalite sont d'autres causes de spasticité<sup>5</sup>.

Habituellement, le traitement n'est nécessaire que si la spasticité entraîne des symptômes dérangeants, douloureux ou qui restreignent la capacité fonctionnelle. La spasticité qui se manifeste par le poing serré altérera fort probablement le fonctionnement et débouchera sur des complications telles une lésion cutanée palmaire, une infection ou l'apparition d'une contracture des tissus mous. La prise en charge de la SMS se compose d'un traitement non pharmacologique, comme la physiothérapie et l'utilisation d'orthèses, et d'un traitement médicamenteux par une médication orale (p. ex., un myorelaxant) ou des injections intramusculaires de toxine botulinique de type A<sup>2,6</sup>. Souvent, des options thérapeutiques sont combinées. Les buts du traitement consistent à soulager la douleur, à relâcher les spasmes musculaires, à améliorer la motricité tant active que passive, à prévenir la progression de l'incapacité et à améliorer l'apparence et la posture. La restitution de la motricité volontaire n'est peut-être pas possible, mais l'amélioration de la capacité de mobiliser le membre touché pour les soins d'hygiène et l'habillage peut néanmoins grandement faciliter la tâche de l'aidant et contribuer à diminuer les coûts en réduisant le temps ou le nombre de personnes nécessaires pour effectuer ces tâches<sup>7</sup>. Dans la prise en charge de la SMS, les injections de toxine botulinique de type A (BoNTA) sont recommandées en tant que traitement sûr et efficace pour réduire la spasticité musculaire et améliorer le mouvement passif<sup>7-13</sup>. À l'heure actuelle, les injections de toxine botulinique représentent la pharmacothérapie de première intention de la spasticité focale

des membres supérieurs. Au Canada, trois BoNTA sont d'usage autorisé dans le traitement de la SMS chez l'adulte : l'abobotulinumtoxinA (aboBoNTA, Dysport Therapeutic), l'onabotulinumtoxinA (onaBoNTA, Botox) et l'incobotulinumtoxinA (incoBoNTA, Xeomin)<sup>14</sup>.

En cas de SMS, il s'agit d'abord de déterminer la gravité et les répercussions de la spasticité et d'adopter des mesures simples pour la réduire (par exemple, positionnement approprié, étirement passif et actif et utilisation d'orthèses). Si le trouble persiste ou évolue et que l'on peut fixer un objectif thérapeutique précis (par exemple, faciliter les soins, réduire la douleur), le patient devrait se voir offrir l'injection intramusculaire de toxine botulinique. Quatre à six semaines après les injections, lorsque l'effet thérapeutique est à son maximum, l'on devrait évaluer la réponse thérapeutique en fonction de l'objectif déterminé et planifier la suite du traitement selon cette réponse.

Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'aboBoNTA dans le traitement de la SMS et de la dystonie cervicale (torticolis spasmodique) chez l'adulte<sup>15</sup>. Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a examiné déjà l'aboBoNTA dans le traitement de la dystonie cervicale. En juillet 2017, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS a recommandé son remboursement, selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent aux autres toxines botuliniques de type A couvertes par les régimes publics d'assurance médicaments et sous réserve d'une baisse de prix, pour réduire les symptômes subjectifs et les signes objectifs de dystonie cervicale (torticolis spasmodique) chez l'adulte sans égard à ses antécédents de traitement par une toxine botulinique.

Le présent sommaire rend compte de la revue systématique entreprise pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'aboBoNTA dans le traitement de la SMS chez l'adulte.

## Résultats et interprétation

### Études retenues

Un essai clinique comparatif randomisé (ECR) à double insu satisfait les critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique; il s'agit d'une étude pivot comparative avec placebo (étude 145)<sup>16</sup>. Son objectif consiste à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'aboBoNTA (à raison de 500 unités [U] ou de 1 000 U), comparativement au placebo, dans le traitement de la SMS chez des adultes traités déjà ou non par une neurotoxine botulinique (BoNT)<sup>16,17</sup>. Les patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1:1 dans les groupes de l'aboBoNTA à raison de 500 U, de l'aboBoNTA à raison de 1 000 U et du placebo, administrés en une seule injection intramusculaire dans les muscles déterminés; la randomisation est stratifiée selon les antécédents de traitement par une neurotoxine botulinique. Chaque groupe d'intervention compte 81 patients, pour un N total = 243.

En général, les trois groupes d'intervention de l'étude 145 sont équilibrés du point de vue des caractéristiques initiales des patients. Dans chacun des groupes, l'âge moyen est de 53 ans et la fourchette d'âges va de 18 à 78 ans; les hommes sont en majorité (en proportion égale ou supérieure à 62 %) et les participants sont principalement de race blanche (en proportion égale ou supérieure à 84 %). La cause de la spasticité est l'AVC pour 90,3 % des patients et le traumatisme cérébral pour 9,7 % des patients. Le temps écoulé depuis l'AVC est en moyenne de 5,1 ans et celui depuis le traumatisme cérébral de

10,3 ans en moyenne. Près de la moitié des patients (45,4 %) n'ont jamais été traités par une neurotoxine botulinique sous quelque forme que ce soit pour le membre supérieur touché, et les patients traités déjà par une neurotoxine botulinique sont plus nombreux dans les centres états-unis (71 %) que dans les centres ailleurs dans le monde (49 %). Le groupe de muscles choisi (par le médecin) en tant que principal groupe musculaire cible (PGMC) est d'abord celui des fléchisseurs des doigts (55,9 %), puis celui des fléchisseurs du coude (28,2 %) et, enfin, celui des fléchisseurs du poignet (16,0 %). Le choix du principal objectif du traitement selon les domaines mesurés par l'échelle d'évaluation de l'incapacité (DAS pour Disability Assessment Scale) est d'abord la position des membres (45,4 %), puis l'habillement (26,5 %), l'hygiène (21,4 %) et, moins souvent, la douleur (6,3 %) <sup>16</sup>. Le score initial à l'échelle Ashworth modifiée (MAS pour Modified Ashworth Scale) et à l'échelle DAS (moyenne) est respectivement de 3,9 et de 2,6 dans les trois groupes de traitement. L'on a exclu les patients qui, par le passé, n'ont pas répondu à une neurotoxine botulinique et les patients dont l'ampleur articulaire passive du PGMC était grandement limitée.

Le score MAS pour le PGMC la semaine 4 représente le principal critère d'évaluation, alors que l'évaluation globale du médecin (PGA pour Physician Global Assessment) la semaine 4 représente le premier critère d'évaluation secondaire. La note à l'échelle DAS la semaine 4 pour le principal objectif du traitement constitue le deuxième critère d'évaluation secondaire. Les critères tertiaires comprennent les patients qui répondent au traitement selon l'échelle MAS ou DAS, MAS ou PGA à l'évaluation de la semaine 12 (et jusqu'à la semaine 24), l'échelle Tardieu, l'amplitude articulaire active, l'échelle Frenchay modifiée (MFS), la facilité de la pose d'une orthèse, la diminution de la contention, la qualité de vie liée à la santé (Short Form [36] Health Survey [SF-36] et European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D]) et le temps écoulé jusqu'à la reprise du traitement <sup>17,18</sup>. L'analyse principale se fonde sur une structure hiérarchique à quatre paliers comme mesure de contrôle de la multiplicité des analyses statistiques, dans l'ordre que voici :  
 aboBoNTA 1 000 U comparativement au placebo sous l'angle de l'échelle MAS,  
 aboBoNTA 1 000 U comparativement au placebo pour ce qui est de l'évaluation PGA,  
 aboBoNTA 500 U comparativement au placebo sous l'angle de l'échelle MAS et  
 aboBoNTA 500 U comparativement au placebo pour ce qui est de l'évaluation PGA.

L'une des principales limites de l'étude tient à ce que des paramètres pertinents sur le plan clinique, dont la motricité passive et active (échelle de Tardieu, amplitude articulaire active, échelle MFS, facilité de la pose d'une orthèse) et la qualité de vie liée à la santé (SF-36, EQ-5D) sont des critères d'évaluation tertiaires analysés à des fins exclusivement exploratoires sans ajustement pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons statistiques (risque accru d'erreur de type 1). De plus, aucun site canadien ne participe à l'étude et celle-ci ne compte aucun patient dont la spasticité est due à d'autres causes que l'AVC ou le traumatisme cérébral (par exemple, la sclérose en plaques ou la paralysie cérébrale). Le clinicien expert consulté dans le cadre de la revue systématique indique que, comparativement à la pratique clinique, la spasticité chez les patients qui participent à l'essai clinique est plus grave et remonte à plus longtemps.

## Efficacité

### *Échelle Ashworth modifiée (MAS)*

Dans l'étude 145, la différence de variation moyenne du score à l'échelle MAS pour le PGMC la semaine 4 entre l'aboBoNTA et le placebo est statistiquement significative et favorable à l'aboBoNTA 1 000 U (-1,1; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -1,4 à

-0,8;  $P < 0,0001$ ) et à l'aboBoNTA 500 U (-0,9; IC à 95 % de -1,2 à -0,6;  $P < 0,0001$ ) (voir le tableau 1). La semaine 12, la différence de variation du score MAS entre les deux groupes de l'aboBoNTA et le placebo (critère d'évaluation tertiaire de nature exploratoire) est numériquement plus faible que celle observée la semaine 4 (voir le tableau 1). L'analyse par sous-groupes en fonction du score MAS pour des groupes de muscles individuels révèle une amélioration dans les deux groupes de l'aboBoNTA comparativement au placebo.

#### *Échelle d'évaluation de l'incapacité (DAS)*

Le score DAS la semaine 4 pour le principal objectif thérapeutique est le deuxième critère d'évaluation secondaire dans l'étude 145. Les scores DAS la semaine 4 et la semaine 12 figurent au tableau 1. La semaine 4, il n'y a pas de différence statistiquement significative quant à la variation du score entre l'aboBoNTA aux doses de 500 U et de 1 000 U et le placebo (respectivement -0,1; IC à 95 % de -0,4 à 0,1;  $P = 0,26$  et -0,2; IC à 95 % de -0,4 à 0,0;  $P = 0,08$ ). Quant au score DAS la semaine 12, critère d'évaluation tertiaire, il est semblable à celui de la semaine 4 (voir le tableau 1).

#### *Évaluation globale du médecin (PGA)*

La semaine 4, la différence entre les groupes (aboBoNTA moins placebo) sur le plan de la note PGA est de 0,6 (IC à 95 % de 0,3 à 1,0) pour ce qui est de l'aboBoNTA 500 U et de 1,1 (IC à 95 % de 0,8 à 1,4) pour ce qui est de l'aboBoNTA 1 000 U. Les résultats de l'évaluation PGA démontrent que l'aboBoNTA aux doses de 500 U et de 1 000 U est statistiquement plus efficace que le placebo (respectivement  $P = 0,0003$  et  $P < 0,0001$ ). La semaine 12, la différence de variation de la note PGA entre les deux groupes de l'aboBoNTA et le placebo (critère d'évaluation tertiaire de nature exploratoire) est numériquement plus faible que celle observée la semaine 4 (voir le tableau 1).

L'échelle de Tardieu, l'amplitude articulaire active, l'échelle MFS, la facilité de la pose d'une orthèse et la qualité de vie liée à la santé (SF-36, EQ-5D) sont des critères d'évaluation tertiaires analysés à des fins exclusivement exploratoires. D'autres paramètres considérés comme étant importants par les groupes de défense des intérêts de patients, notamment la diminution de la nécessité de la contention, ne sont pas évalués dans l'essai clinique.

#### **Effets néfastes**

Dans l'étude 145, le taux d'incidents indésirables apparus au traitement est de 43 % dans les deux groupes de l'aboBoNTA (500 U et 1 000 U) et de 26 % dans le groupe du placebo. De l'avis du clinicien expert consulté dans le cadre de la revue systématique, l'incidence globale des événements indésirables apparus au traitement dans l'essai clinique est inférieure à ce que l'on observe habituellement dans la pratique clinique. Les incidents indésirables apparus au traitement les plus courants sont la rhinopharyngite (respectivement 8,6 %, 1,2 % et 1,2 % dans les groupes de l'aboBoNTA à la dose de 500 U, de l'aboBoNTA à la dose de 1 000 U et du placebo). La sinusite et l'infection urinaire, autres incidents indésirables apparus au traitement, sont le lot de moins de 4 % des patients. Les incidents indésirables graves sont rares (4 % dans chaque groupe). Le nombre de patients qui abandonnent le traitement pour cause d'effets indésirables est respectivement de 1 (1,2 %), de 1 (1,2 %) et de 3 (3,7 %) dans les groupes de l'aboBoNTA à la dose de 500 U, de l'aboBoNTA à la dose de 1 000 U et du placebo. Deux décès surviennent au cours de l'étude : un dans le groupe de l'aboBoNTA à la dose de 500 U, l'autre dans le groupe du placebo. Les effets néfastes notables, dont la faiblesse musculaire et la douleur au point d'injection, se produisent chez moins de 5 % des patients,

et aucun patient n'a présenté de dysphagie. L'on a détecté des anticorps dirigés contre l'aboBoNTA, des anticorps liants et des anticorps neutralisants chez deux patients (un dans chacun des groupes de l'aboBoNTA). Les données qui permettraient d'évaluer l'incidence clinique de la formation d'anticorps sont limitées. Toutefois, le clinicien expert ne prévoit pas d'incidence notable des anticorps sur l'effet clinique de l'aboBoNTA dans le traitement de la SMS, et il n'y a pas d'analyse de détection des anticorps contre l'aboBoNTA disponible et utilisable facilement. Aucune autre préoccupation en matière d'innocuité n'a été soulevée durant la phase de prolongation ou les autres études.

#### *Comparaison de traitements indirecte*

En l'absence de données probantes issues de comparaisons directes entre l'aboBoNTA et d'autres traitements actifs, le fabricant a présenté une comparaison de traitements indirecte (CTI). Ses résultats indiquent que les trois toxines botuliniques (aboBoNTA, onaBoNTA et incoBoNTA) produisent le même effet thérapeutique selon toute vraisemblance dans le traitement de la spasticité subséquente à un AVC. Toutefois, la portée de cette comparaison est limitée par le petit nombre d'études pour l'analyse de certains paramètres, la grande hétérogénéité des études qui font l'objet de la CTI et le grand nombre d'hypothèses nécessaires pour faciliter le regroupement des données aux fins d'analyse.

#### Place du médicament dans le traitement<sup>1</sup>

La spasticité provient de l'augmentation du tonus musculaire qui est fonction de la vitesse du mouvement; elle est courante dans les troubles neurologiques touchant le cerveau et la moelle spinale, notamment l'AVC, la lésion cérébrale traumatique, la paralysie cérébrale, la lésion médullaire et la sclérose en plaques. La SMS a diverses conséquences, dont l'entrave à l'activité motrice de la main, à l'exécution des activités de la vie quotidienne et au positionnement approprié du membre, et l'apparition de spasmes musculaires douloureux. En général, la spasticité est une affection chronique permanente qui peut entraîner des complications à long terme comme les lésions et les infections cutanées et des contractures permanentes des tissus mous.

Habituellement, la prise en charge de la spasticité commence par des interventions non pharmacologiques, à savoir des étirements, l'utilisation d'orthèses, le positionnement, la physiothérapie ou l'ergothérapie, entre autres. Si ces mesures sont insuffisantes, alors les options pharmacologiques sont à envisager. Le choix du médicament est fonction de la gravité de la spasticité et du nombre de membres ou groupes musculaires touchés. S'il s'agit de spasticité généralisée (tout le corps) ou régionale (hémicorps), l'on utilisera des médicaments qui s'administrent par la voie orale comme le baclofène, le dantrolène ou la tizanidine. S'il s'agit de spasticité focale (touchant quelques groupes musculaires ou un membre seulement), la toxine botulinique en injection serait à considérer comme traitement médicamenteux de première intention, car elle offre l'avantage d'éviter les effets secondaires systémiques que provoquent les médicaments oraux et permet au clinicien de cibler les groupes musculaires précis les plus touchés par la spasticité. Il est possible de combiner la toxine botulinique en injection et les myorelaxants oraux lorsque la réponse thérapeutique à l'un ou à l'autre est sous-optimale. La décision de prescrire l'un ou l'autre, ou les deux ensemble, est une affaire de jugement clinique, d'expérience du médecin et de

<sup>1</sup>Il s'agit ici de l'opinion du clinicien expert consulté par les examinateurs du PCEM dans le cadre de la revue systématique.

facteurs liés au patient (ses préférences, ses antécédents de traitement et les troubles comorbides).

Avant que Santé Canada n'autorise la commercialisation de l'aboBoNTA, le marché canadien comptait deux préparations de toxine botulinique : l'onaBoNTA (Botox) et l'incoBoNTA (Xeomin). De manière générale, Botox et Xeomin s'équivalent sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité, et si l'une échoue, l'on peut prescrire l'autre dans l'espoir d'obtenir un meilleur effet thérapeutique. Le patient chez qui et Botox et Xeomin ont échoué est habituellement considéré comme ne répondant pas au traitement par la toxine botulinique; dans pareil cas, il ne reste que les médicaments oraux et les interventions non pharmacologiques pour maîtriser la spasticité.

L'aboBoNTA (Dysport) est une troisième préparation de toxine botulinique comparable à Botox et à Xeomin en matière d'efficacité et d'innocuité dans le traitement de la SMS. Dysport constitue une troisième option médicamenteuse injectable dans le traitement de la spasticité, pouvant être utilisée en première intention sur un pied d'égalité avec Botox et Xeomin ou en deuxième ou troisième intention chez les patients qui ne répondent pas aux autres toxines botuliniques. Tout patient qui est admissible au traitement par Botox ou Xeomin est également un candidat au traitement par Dysport, et ce traitement pourrait être bénéfique à tout patient atteint de SMS, quel que soit le diagnostic neurologique sous-jacent. Dysport représente donc une possibilité d'améliorer pour la peine la capacité fonctionnelle et la qualité de vie des nombreux patients atteints d'un trouble du système nerveux central. Bien que l'on ne s'attende pas à ce qu'il soit supérieur à Botox ou Xeomin, Dysport constitue une option supplémentaire dans la gamme des toxines botuliniques, qui peut être utile dans la prise en charge de la spasticité focale.

## Conclusion

La revue systématique du PCEM porte sur un essai clinique comparatif avec placebo et à double insu (étude 145; N = 243). D'après le principal critère d'évaluation (score MAS pour le PGMC la semaine 4), l'aboBoNTA (1 000 U ou 500 U) est statistiquement et cliniquement plus efficace que le placebo à réduire le tonus musculaire chez les patients atteints de SMS. D'après le premier résultat d'intérêt secondaire (score PGA la semaine 4), l'aboBoNTA (1 000 U ou 500 U) procure un bénéfice clinique global statistiquement significatif comparativement au placebo. Du point de vue du deuxième critère d'évaluation secondaire (échelle DAS), il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'aboBoNTA (1 000 U ou 500 U) et le placebo. En raison des limites de l'étude tenant à son devis (critères d'évaluation tertiaires analysés à des fins exclusivement exploratoires sans ajustement pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons statistiques [risque accru d'erreur de type 1]), l'on ne peut se prononcer sur l'effet clinique de l'aboBoNTA comparativement au placebo pour ce qui est de la fonction motrice passive et active (échelle Tardieu, amplitude articulaire active, échelle MFS, facilité de la pose d'une orthèse) et de la qualité de vie liée à la santé (SF-36, EQ-5D). L'étude pivot ne mesure pas certains paramètres importants pour les groupes de patients, dont l'atteinte de l'objectif thérapeutique, les répercussions sur les aidants et la diminution de la contention. Les incidents indésirables dans l'ensemble sont peu nombreux, quoique l'incidence des événements indésirables apparus au traitement soit numériquement plus élevée avec l'aboBoNTA qu'avec le placebo. Les données sur l'efficacité et le profil d'innocuité de l'aboBoNTA (1 000 U et 500 U) issues de la phase de prolongation non comparative en mode ouvert sont du même ordre que celles issues de la phase à double insu. La métaanalyse en réseau présentée par le fabricant donne à penser que les trois toxines



botuliniques (aboBoNTA, onaBoNTA et incoBoNTA) exercent le même effet thérapeutique dans la maîtrise de la spasticité subséquente à un AVC; toutefois, la portée des analyses statistiques est limitée par le grand nombre d'hypothèses nécessaires pour estimer l'efficacité relative des toxines.

Tableau 1 : Résumé des principaux résultats

	aboBoNTA 500 U (N = 80)	aboBoNTA 1 000 U (N = 79)	Placébo (N = 79)
<b>Score MAS</b>	<b>(N = 80)</b>	<b>(N = 79)</b>	<b>(N = 79)</b>
<b>Mesure de référence (initiale)</b>			
n	80	79	79
Moyenne (ÉT)	3,9 (0,5)	3,9 (0,4)	3,9 (0,4)
<b>Semaine 4</b>			
n	80	79	79
Moyenne (ÉT)	2,7 (1,0)	2,6 (1,2)	3,7 (0,7)
VVR semaine 4			
MMC de la VVR (IC à 95 %) <sup>a</sup>	██████████	██████████	██████████
DMMC de la VVR (IC à 95 %) (aboBoNTA – placébo)	<b>-0,9 (-1,2 à -0,6)</b>	<b>-1,1 (-1,4 à -0,8)</b>	s. o.
Valeur P	< 0,0001	< 0,0001	s. o.
<b>Semaine 12<sup>b</sup></b>			
n	76	76	75
MMC de la VVR (IC à 95 %)	██████████	██████████	██████████
DMMC de la VVR (IC à 95 %) (aboBoNTA – placébo)	██████████	██████████	█
Valeur P	██████████	██████████	█
<b>PGA</b>	<b>aboBoNTA 500 U (N = 80)</b>	<b>aboBoNTA 1 000 U (N = 79)</b>	<b>Placébo (N = 79)</b>
<b>Semaine 4</b>			
n	80	78	78
MMC (IC à 95 %) <sup>c</sup>	██████████	██████████	██████████
DMMC (IC à 95 %) (aboBoNTA – placébo)	<b>0,6 (0,3 à 1,0)</b>	<b>1,1 (0,8 à 1,4)</b>	s. o.
Valeur P	<b>0,0003</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	s. o.
Semaine 12 <sup>b</sup>			
n	76	75	75
MMC (IC à 95 %)	██████████	██████████	██████████
DMMC (IC à 95 %) (aboBoNTA – placébo)	██████████	██████████	█
Valeur P	██████████	██████████	
<b>DAS</b>	<b>aboBoNTA 500 U N = 81</b>	<b>aboBoNTA 1 000 U N = 81</b>	<b>Placébo N = 81</b>
<b>Mesure de référence (initiale)</b>			
Moyenne (ÉT)	2,6 (0,5)	2,5 (0,5)	2,6 (0,5)
<b>Semaine 4</b>			
Moyenne (ÉT)	1,9 (0,8)	1,8 (0,7)	2,1 (0,8)
VVR semaine 4			
MMC de la VVR (IC à 95 %)	██████████	██████████	██████████
DMMC de la VVR (IC à 95 %) (aboBoNTA – placébo)	<b>-0,1 (-0,4 à 0,1)</b>	<b>-0,2 (-0,4 à 0,0)</b>	s. o.
Valeur P	<b>0,2560</b>	<b>0,0772</b>	s. o.

DAS	aboBoNTA 500 U N = 81	aboBoNTA 1 000 U N = 81	Placébo N = 81
<b>Semaine 12<sup>b</sup></b>			
n	76	76	75
MMC de la VVR (IC à 95 %)	██████████	██████████	██████████
DMMC de la VVR (IC à 95 %) (aboBoNTA – placébo)	██████████	██████████	█
Valeur P	██████████	██████████	█
Évènements indésirables	aboBoNTA 500 U N = 81	aboBoNTA 1 000 U N = 81	Placébo N = 81
N <sup>bre</sup> de patients subissant ≥ 1 EIAT n (%)	██████████	██████████	██████████
<b>Abandons de traitement semaine 12, n (%)</b>	██████████	██████████	██████████
N <sup>bre</sup> de patients subissant ≥ 1 EIG n (%)	██████████	██████████	██████████
ACEI	██████████	██████████	██████████
EIAT notables, n (%)	██████████	██████████	██████████
<i>Faiblesse musculaire</i>	██████████	██████████	██████████
<i>Réaction à l'injection<sup>d</sup></i>	██████████	██████████	██████████
Mortalité	██████████	██████████	██████████

aboBoNTA = abobotulinumtoxinA; ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; DMMC = différence entre les moyennes des moindres carrés; EIAT = évènement indésirable apparu au traitement; EIG = évènement indésirable grave; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; MAS = Modified Ashworth Scale; MMC = moyenne des moindres carrés; N = nombre total de patients dans le groupe de traitement; n = nombre de patients dans le sous-groupe; PGMC = principal groupe musculaire cible; s. o. = sans objet; U = unités; VVR = variation par rapport à la valeur de référence.

Note : Les résultats au sujet de l'échelle Tardieu, de l'amplitude articulaire active et de l'échelle MFS sont présentés à l'annexe 4.

<sup>a</sup>Pour l'échelle MAS, la MMC est ajustée en fonction du score MAS de référence pour le PGMC, des antécédents de traitement par une toxine botulinique de type A au moment de référence et du site de l'étude, tous en tant qu'effets fixes.

<sup>b</sup>Les données la semaine 12 sont de nature exploratoire.

<sup>c</sup>Pour l'évaluation PGA, la MMC est ajustée en fonction des antécédents de traitement par une toxine botulinique de type A au moment de référence et du site de l'étude, tous en tant qu'effets fixes.

<sup>d</sup>Les réactions à l'injection sont l'érythème, l'ecchymose ou la douleur au point d'injection.

Sources : rapport d'étude clinique<sup>16</sup> et Gracies, 2015<sup>17</sup>