

## RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION (AVRIL 2004)

### VISTABEL 4 UNITES ALLERGAN / 0,1 ML, POUDRE POUR SOLUTION INJECTABLE

#### INTRODUCTION

Le 20/02/2003 une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été octroyée au laboratoire Allergan pour la spécialité pharmaceutique Vistabel 4 unités Allergan / 0,1 ml, poudre pour solution injectable dans le cadre d'une procédure européenne, la France étant état membre de référence. Le principe actif de ce médicament est la toxine botulinique de type A, myorelaxant à action périphérique déjà commercialisé depuis 1993 sous le nom de Botox<sup>®</sup> pour le traitement de divers troubles neuromusculaires: troubles de l'oculomotricité, blépharospasme, spasme hémifacial, torticolis spasmodique, déformation du pied en équin chez l'enfant, spasticité du membre supérieur post-accident vasculaire cérébral, hyperhydrose axillaire.

Seul Vistabel<sup>®</sup> est indiqué « dans la correction temporaire des rides verticales intersourcilières modérées à sévères observées lors du froncement des sourcils, chez l'adulte de moins de 65 ans, lorsque la sévérité de ces rides entraîne un retentissement psychologique important chez le patient ».

Aucune technique alternative à ce traitement (chirurgie, re-surfage, comblement par collagène, graisse ou autre matériel...) n'a fait l'objet d'une évaluation médicale de son rapport bénéfice/risque. Il est à noter que cette AMM permet de limiter l'usage hors AMM de Botox<sup>®</sup> dans cette indication.

#### 1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Même si certaines déficiences sont notées (absence de test d'identité physico-chimique ou de pureté), le dossier pharmaceutique a été considéré acceptable du fait de l'expérience acquise avec Botox<sup>®</sup> de qualité exactement identique.

Il est impératif que Vistabel<sup>®</sup> ne soit utilisé que pour le traitement d'un seul patient, au cours d'une seule séance pour des raisons de sécurité. La dose requise pour l'indication de Vistabel<sup>®</sup> n'est que de 20 unités (0,5 ml). Le conditionnement actuellement sur le marché étant de 100 unités / 2,5 ml, la firme s'est engagée à développer un conditionnement unitaire plus adapté à son utilisation.

Les doses recommandées en Unités Allergan ne sont pas interchangeables avec les autres préparations de toxine botulinique.

#### 2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Les données précliniques disponibles proviennent des études animales conduites pour Botox<sup>®</sup> jugées suffisantes pour constituer le dossier.

Ces études ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, l'organogénèse, et des effets materno-toxiques. Ces effets sont apparus à des expositions excédant largement la dose efficace chez l'homme. L'utilisation de Vistabel<sup>®</sup> est déconseillée durant la grossesse.

### 3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Les études classiques de pharmacocinétique humaine n'ont pas été réalisées du fait de la faible exposition systémique.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Recherche de dose

Aucune étude de recherche de dose n'a été réalisée. Le choix de la dose utilisée ne repose que sur des données de la littérature dans cette pathologie.

#### 4.2 Efficacité

L'efficacité du produit a été évaluée à partir de deux études pivot et d'une étude de suivi en ouvert de ces deux études. Un dossier bibliographique a également été fourni à l'appui de cette demande.

##### **Etudes pivot**

La méthodologie utilisée pour les deux études pivot était similaire : études multicentriques, randomisées, en double-aveugle contre placebo d'une durée de 120 jours, menées au total chez 537 patients (groupes traités : n = 405 ; groupes placebo : n = 132) présentant des rides verticales intersourcilières (glabellaires) modérées à sévères au maximum du froncement. Les patients ont été randomisés avec un ratio de 3 : 1 et stratifiés par âge : < 50 ans : 68% ; > 51 ans : 32%, dont 6 % >65 ans.

Deux critères primaires de jugement ont été utilisés : l'appréciation par l'investigateur de la sévérité des rides de la glabelle au maximum du froncement (échelle verbale à 4 items), et l'appréciation par le patient du changement global de l'apparence des rides glabellaires (échelle verbale à 9 items), 30 jours après l'injection.

Le choix du critère de jugement « appréciation par l'investigateur de l'importance des rides glabellaires lors du froncement maximum des sourcils » est critiquable dans la mesure où l'effet recherché n'est pas celui de la paralysie de la mimique mais une diminution de la visibilité des rides dans des attitudes standards. Par contre, le critère secondaire qui évalue la sévérité des rides glabellaires au repos paraît d'un point de vue clinique plus pertinent. L'appréciation par le patient du changement global de l'apparence des rides a été prise en compte comme co-critère de jugement primaire. Bien que subjective, cette évaluation contribue à établir l'efficacité. Il est à noter que le retentissement psychologique n'était pas un critère d'inclusion et qu'il n'a pas été évalué au cours des études cliniques.

Sur l'ensemble des deux études, l'investigateur a considéré que 80% des patients du groupe traité étaient répondeurs (absence de rides ou rides d'intensité légère), contre 3% des patients du groupe placebo (différence statistiquement significative). De même, 89% des patients du groupe traité ont estimé qu'ils présentaient une amélioration modérée ou importante, contre 7% des patients du groupe placebo (différence statistiquement significative).

Le critère secondaire de jugement était l'appréciation par l'investigateur de la sévérité des rides de la glabelle au repos. Parmi les patients qui avaient des rides de la glabelle modérées à sévères au repos (210 sur 537), 74% ont été considérés comme répondeurs 30 jours après l'injection de Vistabel®, contre 20% dans le groupe placebo (différence statistiquement significative).

L'effet du traitement a été démontré jusqu'à 4 mois après injection. Il est à noter que l'effet du traitement était inférieur dans le groupe des patients de plus de 51 ans par rapport aux moins de 50 ans. Cet effet n'a pas été mis en évidence chez les patients de plus de 65 ans, qui ne représentaient toutefois que 6% des patients inclus.

##### **Etude de suivi**

Au terme des deux études pivot, 373 patients ont été inclus dans une étude de suivi en ouvert non comparative et ont reçu jusqu'à deux injections supplémentaires de Vistabel® espacées de 4 mois. Les critères primaires d'évaluation de cette étude sont les mêmes que ceux utilisés pour les études pivot. Cette étude montre un profil d'efficacité jusqu'à 1 an comparable aux résultats des deux

études pivot. Pour 258 patients qui ont reçu un total de 3 injections, l'investigateur a considéré que le taux de répondeurs après 1, 2 et 3 injections était respectivement de : 80, 86 et 89%.

### **4.3 Tolérance**

Les données de tolérance sont issues des trois études cliniques.

Les effets indésirables, essentiellement loco-régionaux, peuvent être associés à la toxine botulinique et à la technique d'injection. La céphalée est l'effet indésirable le plus fréquent (10,2%), mais elle semble liée à l'injection et non à la toxine botulinique.

Un ptosis d'intensité légère à modérée a été rapporté chez 4,6% des patients ; il persistait en moyenne 4 semaines (de 2 à 60 jours). Son incidence a diminué avec la répétition des injections pour un même patient, mais aussi avec l'expérience du praticien. Des instructions d'utilisation visant à limiter les effets indésirables liés à la technique d'injection sont précisées dans le RCP.

Diverses informations relatives à la tolérance, aux interactions médicamenteuses et aux précautions d'emploi ont été reprises d'après l'expérience accumulée avec Botox® et extrapolée à Vistabel®.

## **5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE**

Le rapport bénéfice/risque du produit a été considéré comme positif sur la base :

- d'une efficacité démontrée : diminution de la sévérité des rides de la glabelle au maximum du froncement jusqu'à 4 mois après l'injection ;
- d'un profil de sécurité acceptable, si les précautions d'utilisation sont respectées.

Au-delà d'un an (soit 3 injections au total), le rapport bénéfice/risque de Vistabel® n'a pas été évalué.

## **CONCLUSION**

Il a été estimé que les rides pouvaient occasionner une souffrance psychologique justifiant un traitement médicamenteux. A ce titre, l'indication pour « la correction temporaire des rides verticales intersourcilières modérées à sévères observées lors du froncement des sourcils, chez l'adulte de moins de 65 ans, lorsque la sévérité de ces rides entraîne un retentissement psychologique important chez le patient », a été accordée à Vistabel®.

Afin d'éviter l'accès direct de ce produit au patient et les risques potentiels de détournement d'usage, ce traitement n'étant pas dénué de risques loco-régionaux liés à la nature du produit et au geste lui-même, il est réservé à l'usage professionnel et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. Sa prescription est réservée aux spécialistes en chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, en dermatologie, en chirurgie de la face et du cou, en chirurgie maxillo-faciale et en ophtalmologie.