

Ipsen annonce les résultats de l'étude de phase 3b/4 ENGAGE qui démontrent que l'utilisation de Dysport® (toxine botulinique de type A) en combinaison avec un programme d'auto-rééducation guidée permet d'obtenir une amélioration des mouvements volontaires et qui incluent une évaluation du délai entre deux injections pour les patients atteints d'hémi-parésie spastique des membres supérieurs et inférieurs^{1,2,3,4}

Résultats présentés dans le cadre du Congrès international sur la maladie de Parkinson et les troubles moteurs (MDS) à Nice du 22 au 26 septembre 2019

Paris (France), le 23 septembre 2019 – Ipsen (Euronext : IPN; ADR: IPSEY) a annoncé aujourd'hui les premiers résultats de l'étude ENGAGE. Ils démontrent que le traitement simultané de la spasticité des membres supérieurs et inférieurs chez des patients adultes par Dysport, et un programme d'auto-rééducation guidée (GSC), qui comprend des exercices quotidiens de rééducation personnalisés, permet d'obtenir une amélioration des mouvements volontaires des patients, mesurée par l'évaluation de l'amplitude active composite des mouvements (CXa).¹ Les résultats de l'étude seront présentés lors du Congrès international MDS qui se tiendra à Nice du 22 au 26 septembre 2019 dans les posters #1370⁵ et 1371¹.

ENGAGE est la première étude portant sur le traitement par Dysport de patients atteints d'hémi-parésie spastique dans les membres supérieurs et inférieurs en combinaison avec l'auto-rééducation guidée. Le critère d'évaluation principal de cette étude prospective internationale à un seul groupe était le pourcentage de patients considérés comme répondeurs six semaines après la deuxième injection, selon la CXa dans le membre cible primaire du traitement (PTT).¹

Le Professeur Jean-Michel Gracies, Chef du service de neuroréhabilitation à l'Hôpital Henri Mondor (à Créteil, France) et investigateur principal de l'étude ENGAGE a déclaré : « Cette

étude donne des informations précises sur les stratégies thérapeutiques qui peuvent améliorer les résultats chez les patients atteints de parésie spastique. Nous avons pu analyser les effets de Dysport en combinaison avec un programme d'auto-rééducation guidée sur l'amélioration du mouvement volontaire, alors que les données dans ce domaine sont limitées. Il est important de souligner qu'un délai plus long jusqu'à la nouvelle injection a été observé dans l'étude ENGAGE par rapport aux précédentes études sur Dysport. L'ajout d'une auto-rééducation guidée au traitement par Dysport pour la spasticité des membres supérieurs et inférieurs crée donc un effet synergique. De plus, les taux de réponses solides observés avec Dysport dans cette étude montrent que cette approche permet aux patients d'obtenir des effets bénéfiques concrets dans leur vie quotidienne, notamment grâce à des phases de mobilité accrue plus longues. Ces résultats suggèrent que les patients pourraient voir l'impact de la maladie sur leur vie professionnelle et leur inquiétude concernant les symptômes de la spasticité diminuer. »

Les patients de cette étude ont suivi deux cycles d'injection de Dysport en ouvert, accompagnés d'une auto-rééducation guidée personnalisée. Une dose totale de 1 500 U Dysport a été administrée dans le membre cible primaire de traitement (PTT) et le membre non PTT à chaque cycle d'injection. La dose, déterminée par les investigateurs, devait être supérieure ou égale à 750 U dans le membre PTT. Les résultats de l'étude montrent que 72,1 % des patients de l'étude (98/136 ; IC 95 % : 64,0, 78,9) atteignant le seuil d'amélioration de la CX_A prédéfini dans le membre PTT de $\geq 35^\circ$ dans les membres supérieurs (UL), ou $\geq 5^\circ$ dans les membres inférieurs (LL) étaient considérés comme répondeurs.¹ Ces résultats encourageants ont été corroborés au moment de la nouvelle injection. Les investigateurs pouvaient refaire une injection de Dysport selon leur jugement clinique. Le délai moyen (écart-type) jusqu'à la nouvelle injection était de 110,1 jours (25,2) et le délai médian (plage) jusqu'à la nouvelle injection était de 106,5 jours (78–157).¹ Le délai jusqu'à la nouvelle injection enregistré dans l'étude ENGAGE était plus long que dans les précédentes études sur les membres supérieurs et inférieurs qui ne prévoyaient pas d'auto-rééducation guidée.^{1,2,3,4} Les données de sécurité étaient cohérentes avec le profil connu de la toxine botulinique de type A.¹

La majorité des études sur la toxine botulinique de type A pour le traitement de la spasticité ne prévoient pas nécessairement de protocoles de rééducation normalisés. De même, les études pivotales de Dysport sur ce type de patients portaient sur les stratégies et les résultats thérapeutiques dans les membres supérieurs ou dans les membres inférieurs.^{2,3} En revanche, dans la pratique clinique, les patients peuvent présenter une spasticité simultanée dans les membres supérieurs et inférieurs.

Il est important de noter que, contrairement aux précédentes études pivotales sur Dysport, ENGAGE a permis de fournir aux professionnels de santé des informations pratiques sur le choix du muscle pour l'administration de Dysport car elle autorisait les investigateurs à choisir différents groupes musculaires dans le membre cible primaire. Dans les précédentes études pivotales de phase 3 sur des adultes atteints de spasticité des membres supérieurs et inférieurs, le groupe musculaire était toujours défini au préalable, à savoir, le coude, le poignet ou les fléchisseurs des doigts (membres supérieurs) et le complexe gastrocnémien (membre inférieur) pour le critère d'évaluation principal.^{2,3}

Dans l'étude ENGAGE, chaque patient a suivi une auto-rééducation guidée personnalisée adaptée à ses besoins et ciblant son membre PTT.¹ Les patients devaient réaliser les exercices détaillés dans le programme d'auto-rééducation guidée, qui prévoyait au moins 10 minutes de postures d'étirement submaximal cumulées par muscle, tous les jours au cours de l'étude. Les patients consignaient chacun des exercices réalisés et étaient contactés par téléphone toutes les deux semaines pour vérifier le suivi du programme d'auto-rééducation guidée et la tenue quotidienne de leur journal.

Antony Fulford-Smith, Vice-Président Affaires Médicales, Neurosciences d'Ipsen a déclaré : « Au cours des vingt dernières années, les patients sont devenus des acteurs à part entière de leur parcours de soins. Grâce à l'étude ENGAGE, nous avons pu démontrer pour la première fois les effets bénéfiques de la combinaison d'un traitement par Dysport avec un protocole de rééducation systématique. La participation active des patients à leur propre traitement est un facteur clé de réussite. Chez Ipsen, nous recherchons en permanence des moyens d'améliorer la prise en charge des maladies et des soins associés grâce à une approche centrée sur le patient. En utilisant l'amplitude active des mouvements comme mesure principale, l'étude ENGAGE fournit des informations importantes sur l'utilisation combinée de Dysport et de l'auto-rééducation guidée, l'objectif étant d'obtenir des résultats fonctionnels significatifs pour les patients. »

À propos d'ENGAGE¹

ENGAGE est une étude prospective internationale de phase 3b/4 (selon le pays) à un seul groupe conçue pour évaluer l'influence de l'administration de toxine botulinique de type A (1 500 U) combinée à une auto-rééducation guidée sur les mouvements volontaires d'adultes atteints d'hémiplégie spastique des membres supérieurs et inférieurs.

Au total, 160 patients de République tchèque, de France, de Russie et des États-Unis ont été recrutés dans l'étude ; la majorité des patients étaient des hommes ; l'accident vasculaire cérébral était la principale cause de lésion cérébrale acquise (ABI).

Les patients ont suivi 2 cycles d'injection de toxine botulinique de type A, en ouvert, accompagnés d'une auto-rééducation guidée personnalisée. Les cycles duraient 12 à 20 semaines (la durée maximale de l'étude était de

40 semaines). Le recrutement était stratifié par pays pour obtenir 50 % (± 10 %) de patients dont la PTT était le membre supérieur ou le membre inférieur. Une dose totale de 1 500 U de toxine botulinique de type A a été administrée dans les membres PPT et non PTT à chaque cycle d'injection. La dose, déterminée par les investigateurs, devait être supérieure ou égale à 750 U dans le membre PTT.

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients considérés comme répondeurs 6 semaines après la deuxième injection, selon la CX_A , mesurée avec un goniomètre, dans le membre PTT. La réponse était définie comme une amélioration de l'amplitude active composite des mouvements (CX_A) $\geq 35^\circ$ ou 5° dans les membres supérieurs ou inférieurs, respectivement. La CX_A des membres supérieurs était calculée comme la somme des valeurs XA pour les fléchisseurs du coude, les fléchisseurs du poignet et les fléchisseurs extrinsèques des doigts. La CX_A des membres inférieurs était calculée comme la somme des valeurs XA pour les muscles soléaire et gastrocnémien.

Dans la population en intention de traitement (ITT), le délai médian de première réponse (IC 95 %) était de 47,0 jours (44,0, 62,0), avec un délai médian de première réponse (IC 95 %) de 54,5 jours (44,0, 89,0) dans le membre supérieur (UL) et de 46,0 jours (43,0, 50,0) dans le membre inférieur (LL). Les taux de réponse globaux étaient de 62,0 % (IC 95 % : 50,3, 72,4) dans le membre supérieur et de 83,1 % (IC 95 % : 72,0, 90,5) dans le membre inférieur dans la population ITT modifiée. Les taux de répondeurs étaient plus élevés chez les patients n'ayant jamais été traités par BoNT pour la spasticité (78,4 % ; IC 95 % : 62,6, 88,9 ; N=37) que chez ceux ayant déjà été traités (69,7 % ; IC 95 % : 60,0, 77,9 ; N=99). Les patients n'ayant jamais suivi d'auto-rééducation guidée ont eu un taux de réponse plus faible (68,7 % ; IC 95 % : 59,0, 77,0 ; N=99) que ceux ayant déjà suivi ce type de programme (80,6% ; IC 95 % : 64,7, 90,6 ; N=36).

À propos de la spasticité

La spasticité touche environ 12 millions d'individus dans le monde.⁶ C'est une maladie dans laquelle certains muscles sont contractés en permanence, provoquant une raideur ou une tension des muscles qui peut perturber la mobilité, la parole et la démarche.⁶ La spasticité est généralement due à des lésions de la partie du cerveau ou de la moelle épinière qui commande les mouvements volontaires. Les lésions provoquent un changement dans l'équilibre des signaux entre le système nerveux et les muscles, ce qui entraîne une activité musculaire accrue.⁶ La spasticité peut avoir plusieurs causes, notamment une atteinte médullaire, une sclérose en plaques, une infirmité motrice cérébrale, un accident vasculaire cérébral, un traumatisme cérébral ou crânien et des maladies métaboliques.⁷ La spasticité concerne 34 % des personnes survivant à un accident vasculaire cérébral dans un délai de 18 mois.⁸

À propos de Dysport®

Dysport® est une forme injectable de la toxine botulique de type A (Toxine botulinique de type A), substance provenant de la bactérie Clostridium produisant la toxine botulinique de type A, laquelle bloque la transmission effective des impulsions nerveuses et réduit ainsi les contractions musculaires⁹. Le produit est fourni sous forme de poudre lyophilisée. En France, Dysport bénéficie de sa première autorisation de mise sur le marché depuis 1993 et d'une première commercialisation depuis 1994. Au 31 décembre 2018, Dysport® bénéficiait d'une autorisation de mise sur le marché dans plus de 85 pays et de plus de 30 ans d'expérience clinique¹⁰.

À noter : les notices et indications de Dysport® varient en fonction des pays.

INDICATIONS ET INFORMATIONS DE SÉCURITÉ IMPORTANTES

Dysport® est indiqué dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs et inférieurs chez l'adulte, de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant et de la dystonie cervicale (appelée torticolis spasmodique dans certains pays) dans de nombreux pays.

En France, Dysport est indiqué

Chez l'adulte, Dysport est indiqué dans le :

- Blépharospasme,
- Spasme hémifacial,
- Torticolis spasmodique,
- Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs.

Chez l'enfant à partir de 2 ans, Dysport est indiqué dans le :

- Traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs. Ce traitement médicamenteux doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire (associant neurologue, pédiatre, médecin de médecine physique et de réadaptation, chirurgien orthopédiste...).

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

Des effets indésirables, liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration, ont été rapportés. Les patients traités à dose thérapeutique peuvent présenter une faiblesse musculaire excessive. Le risque de survenue de ces effets indésirables peut être réduit en utilisant la dose efficace la plus faible possible et en ne

dépassant pas la dose maximale recommandée. De très rares cas de décès ont été rapportés à la suite d'un traitement par toxine botulique A ou B, parfois dans le cadre d'une dysphagie, d'une pneumopathie (incluant, mais sans s'y limiter : dyspnée, insuffisance respiratoire, arrêt respiratoire), et/ou chez des patients présentant une asthénie significative. Les patients souffrant de troubles résultant d'une déficience de la transmission neuromusculaire, incluant des difficultés de déglutition ou de respiration, sont plus à risque de présenter ces effets. Chez ces patients, le traitement doit être administré sous le contrôle d'un spécialiste, et uniquement si les bénéfices du traitement sont plus importants que le risque encouru. Dysport® doit être administré avec précaution chez les patients présentant des antécédents de difficultés de déglutition ou de respiration car la diffusion des effets de la toxine dans les muscles impliqués peut aggraver ces troubles. Une pneumopathie d'inhalation a été observée dans de rares cas et représente un risque pour les patients atteints de troubles respiratoires chroniques. Dysport® doit être uniquement utilisé avec précaution et sous étroite surveillance médicale chez les patients présentant un déficit marqué de la transmission neuromusculaire (par ex., myasthénie) clinique ou infraclinique. Ces patients peuvent présenter une sensibilité accrue aux agents tels que Dysport®, qui peut entraîner une faiblesse musculaire excessive. Il convient de traiter avec précaution les patients adultes, notamment les sujets âgés, atteints de spasticité focale des membres inférieurs, car ils présentent un risque plus élevé de chute. Au cours des études cliniques contrôlées par placebo dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs, des chutes ont été rapportées chez 6,3 % et 3,7 % des patients dans les groupes Dysport® et placebo respectivement. Il convient de ne pas dépasser la posologie et la fréquence d'administration recommandées pour Dysport®. Il convient d'informer les patients et leur entourage de la nécessité d'une prise en charge médicale immédiate en cas de difficultés de déglutition, d'élocution ou de respiration. Dans le traitement de la spasticité chez l'enfant, Dysport® ne doit être utilisé que chez l'enfant âgé de 2 ans et plus. Comme pour toute injection intramusculaire, Dysport® ne doit être injecté que si strictement nécessaire chez les patients présentant des temps de saignement allongés ou en cas d'infection/inflammation au niveau du(es) site(s) d'injection. Dysport® ne doit être utilisé que pour le traitement d'un seul patient, au cours d'une même séance d'injection. Toute fraction de solution non utilisée doit être éliminée conformément aux instructions spécifiques pour la manipulation et l'élimination des déchets. Des précautions particulières doivent être prises pour la préparation et l'administration du produit, ainsi que pour l'inactivation et l'élimination de la solution reconstituée non utilisée. Ce produit contient une faible quantité d'albumine humaine. Le risque de transmission d'une infection virale ne peut être totalement exclu compte tenu de l'utilisation de dérivés sanguins.

Veillez consulter le Résumé des caractéristiques du produits (RCP) de Dysport 300 unités et Dysport 500 unités SPEYWOOD, poudre pour solution injectable.

À propos d'Ipsen

Ipsen est un groupe biopharmaceutique mondial focalisé sur l'innovation et la médecine de spécialité. Le groupe développe et commercialise des médicaments innovants dans trois domaines thérapeutiques ciblés – l'Oncologie, les Neurosciences et les Maladies Rares. L'engagement d'Ipsen en oncologie est illustré par son portefeuille croissant de thérapies visant à améliorer la vie des patients souffrant de cancers de la prostate, de tumeurs neuroendocrines, de cancers du rein et du pancréas. Ipsen bénéficie également d'une présence significative en Santé Familiale. Avec un chiffre d'affaires de plus de 2,2 milliards d'euros en 2018, Ipsen commercialise plus de 20 médicaments dans plus de 115 pays, avec une présence commerciale directe dans plus de 30 pays. La R&D d'Ipsen est focalisée sur ses plateformes technologiques différenciées et innovantes situées au cœur des clusters mondiaux de la recherche biotechnologique ou en sciences de la vie (Paris-Saclay, France ; Oxford, UK ; Cambridge, US). Le Groupe rassemble plus de 5 700 collaborateurs dans le monde. Ipsen est coté en bourse à Paris (Euronext : IPN) et aux États-Unis à travers un programme d'American Depositary Receipt (ADR : IPSEY) sponsorisé de niveau I. Pour plus d'informations sur Ipsen, consultez www.ipsen.com

Avertissement

Les déclarations prospectives et les objectifs contenus dans cette présentation sont basés sur la stratégie et les hypothèses actuelles de la Direction. Ces déclarations et objectifs dépendent de risques connus ou non, et d'éléments aléatoires qui peuvent entraîner une divergence significative entre les résultats, performances ou événements effectifs et ceux envisagés dans ce communiqué. Ces risques et éléments aléatoires pourraient affecter la capacité du Groupe à atteindre ses objectifs financiers qui sont basés sur des conditions macroéconomiques raisonnables, provenant de l'information disponible à ce jour. L'utilisation des termes " croit ", " envisage " et " prévoit " ou d'expressions similaires a pour but d'identifier des déclarations prévisionnelles, notamment les attentes du Groupe quant aux événements futurs, y compris les soumissions et décisions réglementaires. De plus, les prévisions mentionnées dans ce document sont établies en dehors d'éventuelles opérations futures de croissance externe qui pourraient venir modifier ces paramètres. Ces prévisions sont notamment fondées sur des données et hypothèses considérées comme raisonnables par le Groupe et dépendent de circonstances ou de faits susceptibles de se produire à l'avenir et dont certains échappent au contrôle du Groupe, et non pas exclusivement de données historiques. These targets depend on conditions or facts likely to happen in the future, and not exclusively on historical data. Les résultats réels pourraient s'avérer

ALL-FR-001103 - sept 2019

substantiellement différents de ces objectifs compte tenu de la matérialisation de certains risques ou incertitudes, et notamment qu'un nouveau produit peut paraître prometteur au cours d'une phase préparatoire de développement ou après des essais cliniques, mais n'être jamais commercialisé ou ne pas atteindre ses objectifs commerciaux, notamment pour des raisons réglementaires ou concurrentielles. Le Groupe doit faire face ou est susceptible d'avoir à faire face à la concurrence des produits génériques qui pourrait se traduire par des pertes de parts de marché. En outre, le processus de recherche et développement comprend plusieurs étapes et, lors de chaque étape, le risque est important que le Groupe ne parvienne pas à atteindre ses objectifs et qu'il soit conduit à renoncer à poursuivre ses efforts sur un produit dans lequel il a investi des sommes significatives. Aussi, le Groupe ne peut être certain que des résultats favorables obtenus lors des essais pré cliniques seront confirmés ultérieurement lors des essais cliniques ou que les résultats des essais cliniques seront suffisants pour démontrer le caractère sûr et efficace du produit concerné. Il ne saurait être garanti qu'un produit recevra les homologations nécessaires ou qu'il atteindra ses objectifs commerciaux. Les résultats réels pourraient être sensiblement différents de ceux annoncés dans les déclarations prévisionnelles si les hypothèses sous-jacentes s'avèrent inexactes ou si certains risques ou incertitudes se matérialisent. Les autres risques et incertitudes comprennent, sans toutefois s'y limiter, la situation générale du secteur et la concurrence ; les facteurs économiques généraux, y compris les fluctuations du taux d'intérêt et du taux de change ; l'incidence de la réglementation de l'industrie pharmaceutique et de la législation en matière de soins de santé ; les tendances mondiales à l'égard de la maîtrise des coûts en matière de soins de santé ; les avancées technologiques, les nouveaux produits et les brevets obtenus par la concurrence ; les problèmes inhérents au développement de nouveaux produits, notamment l'obtention d'une homologation ; la capacité du Groupe à prévoir avec précision les futures conditions du marché ; les difficultés ou délais de production ; l'instabilité financière de l'économie internationale et le risque souverain ; la dépendance à l'égard de l'efficacité des brevets du Groupe et autres protections concernant les produits novateurs ; et le risque de litiges, notamment des litiges en matière de brevets et/ou des recours réglementaires. Le Groupe dépend également de tierces parties pour le développement et la commercialisation de ses produits, qui pourraient potentiellement générer des redevances substantielles ; ces partenaires pourraient agir de telle manière que cela pourrait avoir un impact négatif sur les activités du Groupe ainsi que sur ses résultats financiers. Le Groupe ne peut être certain que ses partenaires tiendront leurs engagements. A ce titre, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de bénéficier de ces accords. Une défaillance d'un de ses partenaires pourrait engendrer une baisse imprévue de revenus. De telles situations pourraient avoir un impact négatif sur l'activité du Groupe, sa situation financière ou ses résultats. Sous réserve des dispositions légales en vigueur, le Groupe ne prend aucun engagement de mettre à jour ou de réviser les déclarations prospectives ou objectifs visés dans le présent communiqué afin de refléter les changements qui interviendraient sur les événements, situations, hypothèses ou circonstances sur lesquels ces déclarations sont basées. L'activité du Groupe est soumise à des facteurs de risques qui sont décrits dans ses documents d'information enregistrés auprès de l'Autorité des Marchés Financiers. Les risques et incertitudes présentés ne sont pas les seuls auxquels le Groupe doit faire face et le lecteur est invité à prendre connaissance du Document de Référence 2018 du Groupe, disponible sur son site web (www.ipsen.com).

Pour plus d'informations :

Christian Marcoux
Corporate Communications
+33 (0) 1 58 33 67 94
christian.marcoux@ipsen.com

Kelly Blaney
Corporate Communications
+44 (0) 7903 402275
kelly.blaney@ipsen.com

Communauté Financière
Eugenia Litz
Vice-Présidente Relations Investisseurs
+44 (0) 1753 627721
eugenia.litz@ipsen.com

Myriam Koutchinsky
Responsable Relations Investisseurs
+33 (0)1 58 33 51 04
myriam.koutchinsky@ipsen.com

-
- ¹ Gracies, J.M., *et al.* Concomitant treatment of spastic paresis in both upper and lower limbs with abobotulinumtoxinA combined with a prescribed guided self-rehabilitation contract; effect on active range of motion from the single-arm open-label ENGAGE study. Poster presented at International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (MDS) 2019. Poster #1371.
- ² Gracies, J.M., *et al.* Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic lower limb: Randomized trial and extension. *Neurology* 2017;89(22):2245-53. Available at: <https://n.neurology.org/content/89/22/2245.long>. Accessed July 2019.
- ³ Gracies, J.M., *et al.* Effects of abobotulinumtoxinA injections in upper limb spasticity. *Muscle Nerve* 2018;57(2):245–54. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mus.25721>. Accessed July 2019.
- ⁴ Gracies, J.M., *et al.* Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):992-1001. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(15\)00216-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(15)00216-1/fulltext). Accessed July 2019.
- ⁵ Gracies, J.M., *et al.* Guided Self-rehabilitation Contracts combined with simultaneous injections of abobotulinumtoxinA into upper and lower limbs in spastic hemiparesis: baseline data from the ENGAGE study. Poster presented at International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (MDS) 2019. Poster #1370.
- ⁶ American Association of Neurological Surgeons. Spasticity. Available at: <https://www.aans.org/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Spasticity>. Accessed July 2019.
- ⁷ National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Spasticity Information Page. Available at: <https://www.ninds.nih.gov/disorders/all-disorders/spasticity-information-page>. Accessed July 2019.
- ⁸ Chih-Lin Kuo, C.-H., Hu, G.-C. Post-stroke Spasticity: A Review of Epidemiology, Pathophysiology, and Treatments. *Int. J. Gerontol.* 2018;12(4):280-284. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873959818300073>. Accessed July 2019.
- ⁹ Pirazzini, M., Rossetto, O., Eleopra, R. & Montecucco, C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol. Rev.* 200–235 (2017). doi:10.1124/pr.116.012658
- ¹⁰ Jitpimolmard, S., Tiamkao, S. & Laopaiboon, M. Long term results of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of hemifacial spasm: a report of 175 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1998).