



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 juillet 2012

BOTOX 50 UNITES ALLERGAN poudre pour solution injectable

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) et d'une bague (aluminium), boîte de 1 (CIP : 34009 370 831-4 0)

BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) et d'une bague (aluminium), boîte de 1 (CIP : 34009 562 088-8 3)

BOTOX 200 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) et d'une bague (aluminium), boîte de 1 (CIP : 34009 370 832-0 1)

Laboratoire ALLERGAN FRANCE SAS

toxine botulinique de type A

Code ATC : M03AX01 (myorelaxant à action périphérique)

Liste I – Réservé à l'usage hospitalier.

Date de l'AMM : 22 août 2011 pour l'extension d'indication.

(Procédure d'enregistrement nationale ; BOTOX fait l'objet d'un plan de gestion de risque)

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication : « Traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel. »

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Toxine botulinique de type A¹.

1.2. Indications

Nouvelle indication faisant l'objet de cet avis :

« Adultes : Traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez :

- les patients blessés médullaires,
- les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel. »

« 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 et enfants de 2 ans et plus :

- Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs.»

1.3. Posologie et modalités d'administration

« Recommandations générales :

[...] Les doses recommandées de BOTOX ne sont pas interchangeables avec les autres préparations de toxines botuliniques. Elles sont exprimées en unités ALLERGAN².

[...]

Posologie :

[...] Les patients doivent être informés que des sondages intermittents propres pour vider leur vessie seront nécessaires. Ils doivent eux-mêmes ou leur entourage être capables de les réaliser. [...]

Une instillation intravésicale d'une solution anesthésique diluée avec ou sans sédation associée, ou une anesthésie générale peut être pratiquée avant l'injection selon les pratiques locales. En cas d'instillation d'anesthésique local, la vessie doit être drainée et rincée par une solution de chlorure de sodium stérile avant de poursuivre la procédure d'injection.[...] **La dose**

1 La toxine botulique est produite par Clostridium botulinum. Son action est curaromimétique : elle inhibe notamment la libération d'acétylcholine au niveau pré-synaptique des terminaisons nerveuses de la plaque motrice, empêchant ainsi la contraction de la fibre musculaire. Son action est transitoire et réversible. Après injection dans le détrusor, elle inhibe le message efférent contrôlant l'activité motrice du détrusor.

2 Une UNITE ALLERGAN correspond à la dose létale 50 (DL50) du produit reconstitué et injecté par voie intrapéritonéale chez la souris.

recommandée est de 200 unités de BOTOX réparties en 30 injections d'un volume de 1 ml (soit environ 6,7 unités) dans le détrusor. [...]

L'aiguille doit être introduite environ 2 mm à l'intérieur du détrusor, et les injections de 1 ml doivent être réparties en 30 sites espacés d'environ 1 cm.

[...] L'amélioration clinique est généralement observée dans les 2 premières semaines suivant l'injection. Une nouvelle injection peut être considérée quand le bénéfice clinique de la précédente s'estompe, environ 9 mois après (durée moyenne de l'effet observée dans les études de phase III : 256 à 295 jours avec 200 unités ALLERGAN de BOTOX) et en respectant un intervalle minimum de 3 mois.

Technique d'injection :

Voie intramusculaire stricte suivant l'indication. [...] Chez les patients adultes atteints d'hyperactivité détrusorienne neurologique, ce traitement médicamenteux par injection dans le détrusor doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire associant médecin urologue et médecin de médecine physique et de réadaptation ayant reçu une formation spécifique d'utilisation de la toxine botulinique dans cette indication sous la supervision d'un urologue. Les injections de toxine botulinique doivent être réalisées sous visualisation cystoscopique, via un cystoscope flexible ou rigide, en évitant le trigone. [...] »

1.4. Acte associé

L'administration de BOTOX consiste en une injection intradétrusorienne à l'aide d'un cystoscope.

L'acte permettant l'administration de BOTOX a été décrit dans la CCAM : il s'agit de l'« injection de toxine botulique dans la musculature vésicale, par urétrocystoscopie » (code JDLE900, chapitre 8.2.3.12, version 28 du 07/07/2012). Cet acte n'est actuellement pas pris en charge par l'Assurance maladie mais est en cours d'examen en vue de cette prise en charge.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2012)

M	Muscle et squelette
M03	Myorelaxants
M03A	Myorelaxants à action périphérique
M03AX	Autres myorelaxants à action périphérique
M03AX01	Toxine botulique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant.

A noter : Il existe d'autres spécialités (agrées aux Collectivités) à base de toxine botulinique de type A (DYSPOURT 300 et 500 unités Speywood ; XEOMIN 50 et 100 unités DL50) ou de toxine botulinique de type B (NEUROBLOC). Elles ne sont pas indiquées dans cette situation clinique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Des médicaments de la classe des parasympholytiques ou anticholinergiques^{3, 4}

	Indication AMM	SMR/ASMR Prise en charge
VESICARE 5 mg et 10 mg, comprimé pelliculé (dci : solifénacine succinate) Lab. Astellas Pharma	« Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale. »	Modéré ASMR IV SSoc 30% ; Coll.
DITROPAN 5 mg, comprimé sécable et ses génériques (dci : oxybutynine chlorhydrate) Lab. Sanofi Aventis France	« Incontinence urinaire, impériosité urinaire et pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une instabilité idiopathique du détrusor ou d'atteintes vésicales neurogènes ».	Modéré ASMR : NR SSoc 30% ; Coll.
CERIS 20 mg, comprimé enrobé (dci : trospium chlorure) Lab. Rottapharm	« Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale (par exemple hyperréflexie idiopathique ou neurologique du détrusor) »	Modéré ASMR V vs VESICARE SSoc 30% ; Coll.

NR : non renseigné

2.4. Autre traitement

Chirurgie urologique.

³ DETRUSITOL 1 mg et 2 mg, comprimé pelliculé (dci : toltérodine, Lab. Pfizer) est indiqué dans le « traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale ». Cette spécialité n'a jamais été évaluée par la Commission de la transparence. Elle est commercialisée mais non remboursée.

⁴ La spécialité TOVIAZ, à cette date, n'est pas inscrite. Elle a fait l'objet d'un avis favorable à l'inscription de la Commission en date du 15 février 2012.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de BOTOX (toxine botulinique de type A) dans le traitement l'hyperactivité détrusorienne neurologique repose sur :

- les résultats de deux études de recherche de doses (études 511 et 518). En raison de leur objectif, seules les données de tolérance seront détaillées.
- deux études pivots comparatives versus placebo de même méthodologie (études 515 et 516). Les données des deux études ont été regroupées par étiologie de l'hyperactivité détrusorienne (SEP ou blessure médullaire) dans une analyse post-hoc.

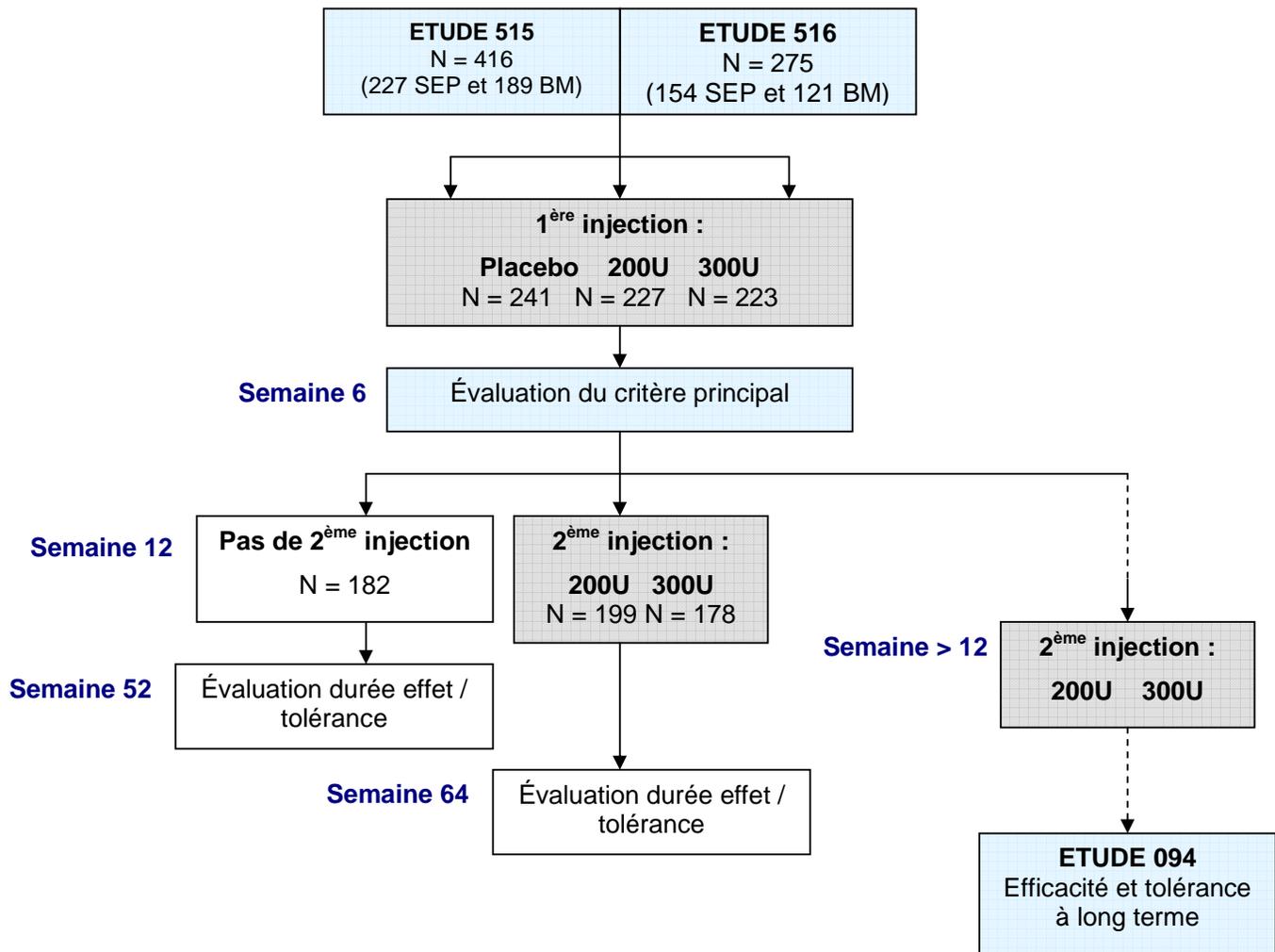
3.1. Données d'efficacité

Objectif des études 515 et 516

Les études 515 et 516 avaient pour objectif principal de comparer l'efficacité de 2 doses (200 et 300 U) de toxine botulinique au placebo sur la réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire hebdomadaires de la toxine botulinique de type A, 6 semaines après une injection par voie intradétrusorienne chez des patients blessés médullaires (BM) ou ayant une sclérose en plaques (SEP) en échec (inefficacité ou intolérance) d'un traitement par un anticholinergique.

Méthodologie

Ces deux études de supériorité étaient randomisées en double-aveugle, contrôlées en trois groupes parallèles : toxine botulinique de type A (200 ou 300U) et placebo (solution de chlorure de sodium 0,9%).



La randomisation a été stratifiée par centre selon l'étiologie (lésion de la moelle épinière ou sclérose en plaques) et l'utilisation ou non d'un traitement anticholinergique concomitant.

Hypothèses pour le calcul du nombre de sujets nécessaires :

Afin de tenir compte des sorties d'essai, 87 patients par groupe de traitement ont été estimés nécessaires pour l'étude 516 (taux d'attrition estimé à 10%) et 135 patients par groupe de traitement pour l'étude 515 (taux d'attrition de 25%). Une différence de 7,5 épisodes entre le groupe BOTOX et le groupe placebo sur le changement de la fréquence hebdomadaire des épisodes d'incontinence urinaire entre l'inclusion et la semaine 6 était attendue en considérant que la fréquence moyenne hebdomadaire à l'inclusion serait de 25 épisodes.

Critères d'inclusion :

- âge \geq 18 ans
- poids \geq 50 kg
- ayant au moins 14 épisodes d'incontinence par semaine et pas plus de 2 jours sans incontinence depuis au moins 3 mois.
- incontinence par hyperactivité détrusorienne neurologique, due soit à des lésions traumatiques de la moelle épinière, soit à une sclérose en plaques⁵
- en échec au traitement par un ou plusieurs médicaments anticholinergiques définie par une réponse jugée insuffisante par l'investigateur après au moins 1 mois de traitement à dose optimale ou des effets indésirables intolérables.

Parmi les critères de non-inclusion :

- volume d'urine par 24 heures $>$ 3 000 ml avant la randomisation et volume résiduel post-mictionnel $>$ 200 ml (pour les patients ayant une miction spontanée ou une miction mixte (auto-sondages intermittents associés à des mictions spontanées).
- élévation deux fois supérieures à la normale de la créatininémie,
- antécédents d'hématurie,
- cystite interstitielle,
- présence de calculs dans la vessie dans les 6 mois précédant l'inclusion.
- antécédent de cancer de la vessie ou suspicion d'une anomalie cytologique urinaire, cancer de la prostate.
- antécédent d'hémophilie ou autres déficits de facteur de la coagulation ou troubles provoquant une diathèse hémorragique.

Traitements à l'étude :

Toxine botulinique injectée en 30 points de 1 ml, répartis sur l'ensemble du détrusor sauf le trigone. Les injections étaient faites à l'aide d'un cytoscope (endoscope). Deux doses étaient possibles : 200 ou 300U.

Une seconde injection (traitement 2) de 200 ou 300U de BOTOX pouvait être faite douze semaines après la première. Dans ce cas, une réduction de moins de 30% des épisodes d'incontinence urinaire hebdomadaires par rapport à l'inclusion pour les patients de l'étude 516 ou de moins de 50% pour ceux de l'étude 515 étaient notamment requises. Tous les patients recevaient alors BOTOX (200 ou 300U). Les patients qui avaient reçu comme 1^{er} traitement BOTOX continuaient à être traités avec la même dose. Ceux ayant reçu une injection de placebo recevaient soit BOTOX 200U, soit BOTOX 300U selon un calendrier de randomisation pré-assigné.

La durée de suivi des patients ayant reçus BOTOX a été de 52 semaines pour les malades ayant eu une injection, de 64 semaines en cas de deuxième injection à la 12^e semaines ce qui a permis de collecter jusqu'à cette échéance des données de tolérance et d'estimer la durée de l'effet. Les malades ayant eu \geq 2 injections, la deuxième sollicitée après la 12^e semaines n'ont

⁵ Les patient avec une SEP utilisaient une assistance bilatérale et pouvant marcher approximativement sur 20 mètres sans repos (score EDSS \leq 6,5).

pas été pris en compte dans l'analyse d'efficacité mais ont été inclus dans l'étude 094⁶, de tolérance.

Co-traitements :

- Médicament(s) anticholinergique(s) : ils pouvaient être poursuivis pendant la durée de l'étude sans modification de posologie.
- Anesthésie locale par sédation ou générale selon la demande du patient.
- Antibiothérapie : dans les 3 jours précédant la 1^{ère} injection. En cas de 2^{ème} injection et pour les patients ayant un ECBU positif, un antibiotique adapté à l'antibiogramme devait être administré au moins 5 jours avant la mise sous traitement et poursuivi pendant 3 jours (ou plus si nécessaire).

Critère principal de jugement :

Réduction moyenne du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par semaine⁷ à la 6^{ème} semaine suivant la 1^{ère} injection.

Parmi les nombreux critères secondaires d'efficacité :

- Proportion de patients « répondeurs » à la 6^{ème} semaine ; ce sont ceux ayant eu une réduction d'au moins 50% des épisodes d'incontinence urinaire à la 6^{ème} semaine.
- Proportion de patients « continents » à la 6^{ème} semaine : ce sont ceux ayant eu une réduction d'au moins 100% des épisodes d'incontinence urinaire à la 6^{ème} semaine.
- Qualité de vie du patient : mesurée à l'aide de l'échelle I-QOL dont le score total⁸ varie de 0 (dégradation maximale) à 100. Une amélioration a été jugé comme pertinente si le score total augmentait d'au moins 8 points par rapport à l'inclusion.
- Durée de l'effet du traitement défini comme le temps écoulé entre la 1^{ère} injection et la date de requalification pour la seconde injection.

Des paramètres urodynamiques mesurés par cystomanométrie⁹ ont aussi évalué le fonctionnement vésical 6 semaines après l'injection :

- Capacité cystomanométrique maximale¹⁰ (CCM en ml). Elle mesure la capacité de la vessie à retenir l'urine. Une valeur significativement accrue pourrait permettre d'estimer indirectement l'espacement des autosondages.
- Pression maximale du détrusor¹¹ (Pmax en cm H₂O). Sa réduction, en diminuant le risque de reflux vésico-urétéral, préviendrait la détérioration des voies urinaires supérieures¹².

Trois populations d'analyses ont été définies :

- Population en intention de traiter (ITT) : patients randomisés.
- Population per protocole (PP) : patients randomisés et absence d'écart au protocole.
- Population de tolérance : patients randomisés ayant reçu au moins un traitement.

L'analyse du critère principal de jugement a été faite dans la population ITT en gérant les données manquantes par la méthode LOCF¹³. Seuls les résultats obtenus avec 200 unités

6 L'étude 094 évalue la tolérance de BOTOX lors d'administrations répétées. Il s'agit d'une étude extension, en ouvert, des études 515 et 516 : sont concernés des patients traités par BOTOX (200U ou 300U) plus de 12 semaines après la 1^{ère} injection. Une durée supplémentaire de suivi de 3 ans est prévue.

7 Le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire hebdomadaires a été enregistré à l'aide d'un calendrier mictionnel rempli quotidiennement par le patient pendant une période consécutive de 7 jours avant chaque visite de contrôle.

8 Le calcul du score I-QOL « Incontinence Quality of Life » se fait selon la formule : [(Somme des items – score le plus petit)/score moyen brut] × 100. L'évaluation a été faite lors de la visite de randomisation, puis aux visites des semaines 6, 12, 24, puis toutes les 6 semaines (en alternance entre visite sur site ou par téléphone) jusqu'à la visite de fin d'étude à la 52^{ème} semaine.

9 La cystomanométrie consiste à enregistrer les pressions qui règnent dans la vessie quand elle est vide et au cours du remplissage de la vessie.

10 La CCM est obtenue en soustrayant la quantité d'urine résiduelle au volume d'eau perfusé. Elle correspond au volume maximal de remplissage de la vessie auquel le clinicien décide de stopper l'instillation. Cette décision est prise devant l'apparition d'une douleur, d'une pression intra-détrusorienne élevée ou d'un volume de remplissage jugé important. Sa valeur normale chez la femme est de l'ordre de 600 mL.

11 La Pmax est mesurée pendant la 1^{ère} contraction non inhibée de la vessie (en cm H₂O). Elle est calculée en soustrayant la pression du détrusor au cours de la première contraction à la pression du détrusor au début du remplissage vésical. Au-delà de 40 cm, sa valeur est considérée comme anormalement élevée.

12 Foley SJ, McFarlane JP, Shah PJ. Vesico-ureteric reflux in adult patients with spinal injury. Br J. Urol. 1997;79(6):888-891.

13 Dans une analyse LOCF (Last Observation Carried Forward), la dernière observation de chaque participant est considérée comme le résultat, même si le moment de cette observation ne coïncide pas avec le moment prévu pour la mesure.

ALLERGAN sont présentés puisque correspondant à la posologie AMM. Les analyses secondaires ont été faites dans la population ITT et PP selon un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA).

Résultats

Caractéristiques de la population évaluée

Les études 515 et 516 se sont déroulées entre le 8 septembre 2006 et le 4 mai 2010 dans 177 centres ; 14 patients ont été inclus par 7 centres en France.

Au total, 691 patients ont été randomisés dont 416 dans l'étude 515 (132 dans le groupe BOTOX 300, 135 dans le groupe BOTOX 200 et 149 dans le groupe placebo) et 275 dans l'étude 516 (91 dans le groupe BOTOX 300, 92 dans le groupe BOTOX 200 et 92 dans le groupe placebo).

Parmi eux, 559 (80,9%) ont reçu au moins une injection et ont été suivis jusqu'à 52 semaines : 230/275 patients (83,6%) dans l'étude 516 et 329/416 patients (79,1%) dans l'étude 515. Parmi ces 559 patients, 377 ont reçu une seconde injection de BOTOX, 346 (91,8%) ont été suivis jusqu'à 64 semaines.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été comparables entre les groupes de traitement (BOTOX 200, BOTOX 300 et placebo)¹⁴. En particulier, les patients étaient âgés en moyenne de 45,9 ans et avaient une hyperactivité du détrusor d'origine neurologique (HDN) depuis près de 7,7 ans. Ces patients avaient en moyenne 31,7 ($\pm 20,67$) épisodes d'incontinence urinaire par semaine, soit en moyenne de 4,8 ($\pm 3,33$) épisodes par jour (étude 516) à 4,4 ($\pm 2,71$) (étude 515). La capacité cystomanométrique à l'inclusion était de 252 ml ($\pm 146,29$) en moyenne et donc bien en dessous de celle d'un sujet sain (± 400 ml). Néanmoins, à l'inclusion, des différences entre les blessés médullaires et ceux ayant une SEP ont été relevées :

- Les patients blessés médullaires étaient plus jeunes (âge moyen de 41 ans avec plus de 47% de patients âgés de moins de 40 ans) que ceux ayant une SEP (âge moyen de 49,9 ans avec plus de 71 % d'entre eux âgés de plus de 40 ans)
- Les patients blessés médullaires étaient majoritairement des hommes (69,8% dans l'étude 515 et 73,6% dans l'étude 516) alors que les patients ayant une SEP étaient majoritairement des femmes (82,8% dans l'étude 515 et 79,9% dans l'étude 516).
- Si la survenue des lésions médullaires était plus récente que celle des symptômes de la SEP (9,5 ans versus 14 ans), les conséquences de l'HDN étaient plus importantes chez les patients blessés médullaires :
 - Le mode mictionnel au moment de l'inclusion était dans 86,2% des cas l'autosondage pour les blessés médullaires contre 29,7% pour les patients ayant une SEP.
 - La pression maximale du détrusor lors de la 1^{ère} CNID à l'inclusion était plus élevée chez les patients blessés médullaires (58,1 cmH₂O) que chez ceux ayant une SEP (39,7 cmH₂O). Or au-delà de 40 cmH₂O, un risque accru de reflux vésico-urétéral avec à terme apparition possible de lésions rénales est évoqué.

Co-traitements : bien que les patients inclus aient été considérés en échec aux anticholinergiques (684/691 soit 99%), près de 50% des patients ayant une SEP ont poursuivi le traitement anticholinergique. Parmi les blessés médullaires, cette proportion a été similaire dans l'étude 515 et a atteint près de 72% dans l'étude 516.

Seuls les résultats du groupe BOTOX 200 sont rapportés dans cet avis conformément à la posologie validée par l'AMM de BOTOX.

14 En considérant les données groupées des deux études (toutes étiologies confondues).

Résultats de l'étude 515

Critère principal de jugement : à l'inclusion, le nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire (IU) hebdomadaires était de 32,3 (\pm 22,76) dans le groupe BOTOX 200U et de 28,3 (\pm 15,82) dans le groupe placebo. A la 6^{ème} semaine, une réduction significative du nombre moyen d'épisodes d'IU hebdomadaires a été observée dans le groupe BOTOX 200 par rapport au groupe placebo : - 21 (\pm 23,77) versus - 8,8 (\pm 16,18) soit une différence ajustée¹⁵ de - 9,29 épisodes d'IU hebdomadaires (IC 95% [- 13,16 ; - 5,42], $p < 0,001$).

Critères secondaires d'efficacité : les résultats confortent ceux observés sur le critère principal et sont en faveur d'une plus grande efficacité du BOTOX 200 en comparaison au placebo :

- **Proportion de patients répondeurs :** à la 6^{ème} semaine, il y a eu en moyenne 2 fois plus de patients répondeurs dans le groupe BOTOX 200 (74,8% : 101/135) que dans le groupe placebo (38,3% : 57/149), $p < 0,001$.
- **Proportion de patients continents :** à la 6^{ème} semaine, il y a eu en moyenne près de 4 fois plus de patients continents dans le groupe BOTOX 200 (36,3% : 49/135) que dans le groupe placebo (10,1% : 15/149), $p < 0,001$.
- **Qualité de vie :** à la 6^{ème} semaine, le score moyen de l'I-QOL a été plus élevé dans le groupe BOTOX 200 que dans le groupe placebo avec une augmentation du score moyen de + 15,75 points en faveur du groupe BOTOX 200 par rapport au groupe placebo, $p < 0,001$.
- **Durée de l'effet du traitement :** la durée médiane de l'effet du traitement a été de 256 jours [212 jrs ; 296 jrs] versus 92 jours [87 jrs ; 107 jrs] dans le groupe placebo, soit une durée de l'effet 2,7 fois plus longue avec BOTOX 200, $p \leq 0,001$.

Critères urodynamiques (à la semaine 6) :

- **Capacité cystomanométrique maximale (CCM) :** par rapport à l'inclusion, l'augmentation de la CCM a été de + 151,2 ml dans le groupe BOTOX 200 et de +15,5 ml dans le groupe placebo. Une augmentation de la valeur moyenne de la CCM de 123,9 ml (IC 95% [89,06 ; 158,73]) a donc été observée en faveur du groupe BOTOX 200 par rapport au groupe placebo, $p < 0,001$.
- **Pression maximale du détroiseur lors de la 1^{ère} CNID :** par rapport à l'inclusion, la PdMax a diminué de - 35,1 cmH₂O dans le groupe BOTOX 200 et de - 2,4 cmH₂O dans le groupe placebo. Une diminution supplémentaire de - 24,44 cmH₂O de la Pdmax (IC 95% [-37,52 ; - 11,36]) a donc été observée dans le groupe BOTOX 200 par rapport au groupe placebo, $p < 0,001$.

Les résultats sont similaires si on tient compte de la poursuite ou non du traitement anticholinergique.

Résultats après une seconde injection de BOTOX 200 (cycle 2) :

Une deuxième injection de BOTOX a été administrée à 240 patients (sur 416 patients, soit 57,7%) répartis comme suit selon l'une des deux séquences de traitement possibles pour ceux ayant reçu BOTOX 200 en cycle 1 : 74 patients (soit 54,8% du groupe BOTOX 200) avec la séquence BOTOX 200U/ BOTOX 200U et 51 patients avec la séquence Placebo/ BOTOX 200U. A titre indicatif, les résultats sont les suivants :

¹⁵ Cette différence est un écart ajusté. Une analyse de covariance a été faite avec la valeur basale comme covariable et les facteurs de stratification de la randomisation comme facteurs d'ajustement.

Tableau 1 – Étude 515 : nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire hebdomadaires à la semaine 6 du cycle 2

Visites	Paramètres statistiques	Nb moyen d'épisodes d'IU hebdomadaires à la semaine 6	
		BOTOX 200U /BOTOX 200U N=74/135	Placebo/BOTOX 200U N=51/149
A l'inclusion du cycle 1	N Moyenne (ET) à l'inclusion de l'étude 515 (cycle1) *	N=74 31,1 (±17,81)	N=51 28,3 (±15,82)
A l'inclusion du cycle 2	N Moyenne (ET) à l'inclusion du 2 nd cycle de traitement**	N=74 28 (±22,29)	N=51 32,6 (±26,71)
Evaluation à la Semaine 6 du cycle 2	N Moyenne (ET)	N=74 12,5 (±24,93)	N=51 10 (±17,35)
Semaine 6 du cycle 2	N Nb (%) de patients répondeurs	N=74 48/66 (72,7%)	N=51 37/47 (78,7%)
	Nb (%) de patients continents	26/66 (39,4%)	17/47 (36,2%)

*Correspond au cycle 1, c'est-à-dire lors de l'inclusion dans l'étude

**Correspond au cycle 2, c'est-à-dire lors d'une 2^{nde} injection par BOTOX 200 pour les patients du groupe BOTOX 200 et à une 1^{ère} injection par BOTOX 200 pour les patients initialement traités par Placebo et randomisés dans le groupe Placebo/BOTOX 200.

Résultats de l'étude 516

Critère principal de jugement : à l'inclusion, le nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire (IU) hebdomadaires était de 32,5 (± NC) dans le groupe BOTOX 200U et de 36,7 (± NC) dans le groupe placebo. A la 6^{ème} semaine, une réduction du nombre moyen d'épisodes d'IU hebdomadaires a été observée dans le groupe BOTOX 200 (- 21,8 ± 18,06) comparé au groupe placebo (-13,2 ± 20,02), soit une réduction moyenne du nombre d'épisodes d'IU hebdomadaires en faveur de BOTOX 200 de - 9,04 (IC 95% [- 14,77 ; - 3,32]), p=0,002.

Critères secondaires d'efficacité : les résultats confortent ceux observés sur le critère principal et sont en faveur d'une plus grande efficacité du BOTOX 200 en comparaison au placebo :

- **Proportion de patients répondeurs :** à la 6^{ème} semaine, il y a eu 2 fois plus de patients répondeurs dans le groupe BOTOX 200 (77,2% : 71/92) que dans le groupe placebo (39,1% : 36/92), p<0,001.
- **Proportion de patients continents :** à la 6^{ème} semaine, il y a eu 5 fois plus de patients continents dans le groupe BOTOX 200 (38% : 35/92) que dans le groupe placebo (7,6% : 7/92), p<0,001.
- **Qualité de vie :** à la 6^{ème} semaine, la différence observée sur l'augmentation du score moyen de l'I-QOL a été de + 12,32 points en faveur du groupe BOTOX 200 par rapport au groupe placebo, p<0,001.
- **Durée de l'effet du traitement :** la durée médiane de l'effet du traitement a été 295 jours [211 ; 338] chez les patients du groupe BOTOX 200 versus 92 jours [86 ; 127] chez ceux du groupe placebo, soit une durée de l'effet 3,2 fois plus longue avec BOTOX 200, p<0,001.

Critères urodynamiques (à la semaine 6) :

- **Capacité cystomanométrique maximale (CCM)** : par rapport à l'inclusion, l'augmentation de la CCM a été de + 157 ml dans le groupe BOTOX 200 et de +6,5 ml dans le groupe placebo, soit une augmentation supplémentaire de la CCM de 148,03 ml (IC 95% [101,8 ; 194,25]) dans le groupe BOTOX 200 par rapport au groupe placebo, $p < 0,001$.
- **Pression maximale du détroteur lors de la 1^{ère} CNID** : par rapport à l'inclusion, la PdMax a diminué de - 28,5 cmH₂O dans le groupe BOTOX 200 et de + 6,4 cmH₂O dans le groupe placebo, soit une diminution moyenne supplémentaire de - 30,72 cmH₂O (IC 95% [-45,46 ; -15,97]) dans le groupe BOTOX 200 par rapport au groupe placebo, $p < 0,001$.

Les résultats sont similaires si on tient compte de la poursuite ou non du traitement anticholinergique.

Résultats après une seconde injection de BOTOX (cycle 2) :

Une deuxième injection de BOTOX a été administrée à 137 patients (sur 275 patients, soit 49,8%), les patients se répartissant comme suit : 42 patients (soit 45,6% du groupe BOTOX 200) avec la séquence BOTOX 200U/ BOTOX 200U et 32 patients avec la séquence Placebo/ BOTOX 200U.

A titre indicatif, il a été observé à la 6^{ème} semaine du cycle 2 :

Tableau 2 - Étude 516 : nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire hebdomadaires à la semaine 6 post-traitement du cycle 2 (2^{ème} injection)

Visites	Paramètres statistiques	Nb moyen des épisodes d'IU hebdomadaires à la semaine 6 du cycle 2	
		BOTOX 200U /BOTOX 200U N=42	Placebo/BOTOX 200U N=32
A l'inclusion du cycle 1	N Moyenne (ET) à l'inclusion de l'étude 516 (cycle1) *	N=42 37,2 (±20,03)	N=32 34,4 (±18,49)
A l'inclusion du cycle 2	N Moyenne (ET) à l'inclusion dans le 2 nd cycle de traitement**	N=42 38,9 (±33,61)	N=30 36,2 (±26,45)
Évaluation à la Semaine 6 du cycle 2	N Moyenne (ET)	N=42 16,8 (±29,86)	N=30 5,6 (±9,64)
Semaine 6 du cycle 2	N Nb (%) de patients répondeurs	N=42 32/42 (76,2%)	N=32 26/30 (86,7%)
	N Nb (%) de patients continents	N=42 8/42 (19%)	N=32 11/30 (36,7%)

*Correspond au cycle 1, c'est-à-dire lors de l'inclusion dans l'étude

**Correspond au cycle 2, c'est-à-dire lors d'une 2^{nde} injection par BOTOX 200 pour les patients du groupe BOTOX 200 et à une 1^{ère} injection par BOTOX 200 pour les patients initialement traités par Placebo.

Analyse groupée des résultats des deux études

L'analyse par étiologie de l'hyperactivité détrusorienne (SEP ou blessure médullaire) des données groupées des 2 études 515 et 516 a montré sur le critère principal de jugement à la 6^{ème} semaine :

- **Chez les patients blessés médullaires** : la réduction du nombre moyen d'épisodes d'IU hebdomadaires en faveur du groupe BOTOX 200U a été de -13,52 épisodes d'IU hebdomadaires (IC 95% [-18,43 ; -8,62], p<0,001). La proportion de patients répondeurs a été de 70,1% dans le groupe BOTOX 200U et 26,4% dans le groupe placebo et 30,9% des patients du groupe BOTOX 200 étaient continents comparé à 7,3% dans le groupe placebo.
- **Chez les patients ayant une SEP sous ASIP (auto-sondage Intermittent Propre)** : la réduction du nombre moyen d'épisodes d'IU hebdomadaires en faveur du groupe BOTOX 200U a été de - 11,63 épisodes d'IU hebdomadaires (IC 95% : [- 17,42 ; - 5,84], p<0,001). La proportion de patients répondeurs était de 95,1% dans le groupe BOTOX 200U comparé à 47,6% dans le groupe placebo et 61% des patients du groupe BOTOX 200 étaient continents comparé à 7,1% dans le groupe placebo.

Tableau3 - Résultats groupés des études 515 et 516 quel que soit le mode mictionnel (avec ou sans autosondage) (population en ITT traitée par BOTOX 200U)

Evaluation à la semaine 6		CYCLE 1
		BOTOX 200 U N = 318
Épisodes d'IU/semaine	N ↓ moyenne	302 -22,5
Répondeurs	↓50 % des épisodes IU/semaine ↓ de 100 % des épisodes IU/sem	79,1 % 37,7 %
CCM	↗ moyenne en ml	+153,6
PdMax lors 1ère CNID	↓ moyenne en cm H ₂ O	-32,4
Score I-Qol	variation moyenne	N=309 +27,65
Répondeurs (I-Qol)	↗ ≥ 11 points	65,7 %

Tableau 4 - Résultats groupés des études 515 et 516 à la 2^e injection et quel que soit le mode mictionnel (avec ou sans autosondage) (population sous ASIP en ITT)

Evaluation à la 6 ^{ème} semaine	CYCLE 2	
	BOTOX 200U/BOTOX 200U N = 119	Placebo/BOTOX 200U N = 60
Épisodes d'IU/semaine ↓ moyenne	N= 61 -20,6	N= 47 -23,1
CCM ↗ moyenne en ml	N= 55 +146,9	N= 44 +154,4
PdMax lors 1ère CNID variation moyenne en cm H ₂ O	N= 18 -34,9	N= 17 -34,8

3.2. Effets indésirables

3.2.1 Données provenant des études cliniques évaluant BOTOX dans le traitement de l'incontinence par hyperactivité détrusorienne neurologique due à une blessure médullaire ou à une SEP.

Les données de tolérance considérées sont tirées des études de phase II (étude comparative randomisée versus placebo : 511 ; étude de recherche de doses : 518) et de phase III (515 et 516), soit 809 patients : 275 patients dans le groupe 300U, 262 dans le groupe 200U et 272 sous placebo. Le suivi a été réalisé sur 52 semaines pour les patients ayant reçu une seule injection et jusqu'à 64 semaines pour les 462 patients ayant reçu 2 injections.

Les effets notifiés pouvaient être liés à la toxine botulique, à la procédure d'injection par voie endoscopique et/ou à la pratique de l'autosondage comme mode mictionnel.

Analyse des effets indésirables selon la dose (résultats groupés des quatre études)

Tableau 5 - Effets indésirables affectant ≥ 3% des patients au cours des cycles 1 (52 semaines) et cycles 2 (64 semaines).

	CYCLE 1			CYCLE 2			
	BOTOX 300 N=235	BOTOX 200 N=262	Placebo N=272	BOTOX 300/ BOTOX 300 N=125	BOTOX 200/ BOTOX 200 N=149	Placebo/ BOTOX 300 N=79	Placebo/ BOTOX 200 N=91
TOTAL	81 (34,5%)	84 (32,1%)*	44 (16,2%)	20 (16,0%)	20 (13,4%)	27 (34,2%)	24 (26,4%)
Infection urinaire	15 (6,4 %)	19 (7,3%)*	12 (4,4%)	5 (4,0%)	7 (4,7%)	6 (7,6%)	6 (6,6%)
Rétention urinaire	48 (20,4%)	45 (17,2%)*	7 (2,6%)	7 (5,6%)	5 (3,4%)	14 (17,7%)	11 (12,1%)
Hématurie	11 (4,7 %)	9 (3,4%)*	5 (1,8%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)
Dysurie	4 (1,7%)	6 (2,3%)*	5 (1,8%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)

*différences statistiquement significative entre le groupe BOTOX 200 et placebo (p<0,001)

Dose de 200U :

Les arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables ont été peu nombreux (2,3% après une injection dans le groupe BOTOX 200U contre 1,5% dans le groupe placebo).

Il y a eu plus d'effets indésirables (EI) dans le groupe BOTOX 200U (32,1% des patients) que sous placebo (16,2% des patients). Globalement, ils ont été d'intensité légère à modérée et réversibles.

Après la 1^{ère} injection, une rétention urinaire ou une infection du tractus urinaire ont été plus fréquentes dans le groupe BOTOX 200U :

- rétentions urinaires : 17,2% dans le groupe BOTOX 200U versus 2,6% sous placebo
- infections du tractus urinaire : 7,3% dans le groupe BOTOX 200U versus 4,4% sous placebo.

L'incidence des effets indésirables a été plus faible après la seconde injection (13,4%).

Il n'a pas été mis en évidence d'effets indésirables liés à la diffusion de la toxine botulinique, ni de cas de formation d'anticorps ou de séroconversion.

Dose de 300U :

Les arrêts de traitement liés aux effets indésirables après une première injection de BOTOX 300U ont été de 3% (versus 2,3% dans le groupe BOTOX 200 unités et 1,5% sous placebo).

Une incidence plus élevée d'effets indésirables a été observée dans le groupe 300U par rapport au groupe 200U. Après une injection, la rétention urinaire et les infections du tractus urinaire ont été les effets indésirables les plus fréquemment rapportés : 20,4% de rétentions urinaires contre 2,6% dans le groupe placebo et 6,4% d'infections du tractus urinaire par rapport à 4,4% dans le groupe placebo.

Un taux plus élevé de poussées de la maladie chez les patients ayant une SEP (non objectivées par une IRM) a été observé dans le groupe BOTOX 300U (5,1%) par rapport aux groupes BOTOX 200U (1,9%) et placebo (2,2%). En revanche, aucune différence significative entre les groupes BOTOX 200U et placebo n'a été mise en évidence. Au vue de ces données de tolérance (et du fait de l'absence de bénéfice clinique supplémentaire par rapport au dosage à 200U), la dose de 300U n'a pas obtenue l'AMM.

Analyse des effets indésirables selon l'étiologie (résultats groupés des quatre études)

À l'inclusion, les patients BM et SEP étaient différents : les patients BM étaient en moyenne plus jeunes (41 ans contre 49,9 ans pour les patients ayant une SEP) et étaient majoritairement des hommes alors que les patients ayant une SEP étaient majoritairement des femmes. De plus ils utilisaient l'autosondage comme mode mictionnel au moment de l'inclusion dans 86,2% des cas (contre 29,7% pour les patients ayant une SEP).

Effets indésirables chez les patients BM :

Une hyper-réflexie autonome a été rapportée chez 9 patients au cours du premier cycle de traitement (1,7 % des patients du groupe 300U, 1,5 % des patients du groupe 200U et 0,4 % des patients sous placebo). La majorité d'entre eux (7/9) étaient des patients BM. Cet effet étant survenu au moment de l'injection a été imputé à la procédure d'injection.

Effets indésirables chez les patients atteints de SEP :

Un taux plus élevé d'effets indésirables a été observé chez les patients atteints de SEP par rapport aux patients BM quelque soit la dose de BOTOX utilisée (55,8% d'infections de l'appareil urinaire contre 45,8% et 33,7% de rétentions urinaires contre 3,8%). La différence d'incidence pour les infections urinaires a été plus importante chez les patients ayant une SEP qui n'utilisaient pas l'autosondage intermittent comme mode mictionnel après le traitement, suggérant ainsi un impact de l'autosondage sur le risque d'infection urinaire. Le mécanisme serait lié à une augmentation du résidu post-mictionnel car les taux d'infections urinaires ont été similaires dans les groupes BOTOX et placebo chez les patients n'utilisant pas l'autosondage et ayant un résidu post-mictionnel inférieur à 200 ml. Au vue de ces données, l'utilisation de BOTOX a été restreinte aux seuls patients ayant une SEP utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.

3.2.2 Données du RCP

Dans le traitement des patients atteints d'hyperactivité détrusorienne neurologique, les effets indésirables fréquents (≥ 100 et $< 1/10$) ont été : infection du tractus urinaire, rétention urinaire, faiblesse musculaire, hématurie*, dysurie*, hyperréflexie autonome*, fatigue, volume d'urine résiduelle augmenté (* : liés à la procédure).

Des effets indésirables indépendants du site d'injection sont également mentionnés :

- rares faiblesses musculaires excessives liées à la diffusion de la toxine à distance du site d'injection
- rares réactions allergiques générales (rash, érythème, prurit, réaction anaphylactique)
- douleurs/brûlures au point d'injection.

3.2.3 Données PSUR

D'après les données de vente communiquées, l'exposition en Europe peut être estimée à 10 592 patients-année.

Les rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) de BOTOX (toute indication) couvrent la période du 1^{er} janvier 1990 au 31 décembre 2011.

Au cours de cette période, dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique, 355 effets indésirables (provenant de 177 cas dont 170 médicalement confirmés) ont été rapportés dans cette indication. Parmi eux, 127 effets indésirables ont été considérés comme graves. Ces effets ont été : faiblesse musculaire (21), asthénie (11), pneumonie (6), douleur vésicale (5), dyspnée (5), infection des voies urinaires (5), rétention urinaire (4) et prolapsus vaginal (4). Parmi ceux ayant été jugés « non graves » figurent la fatigue (12).

3.3. Autres informations

3.3.1 Plan de Gestion de Risque

Données complémentaires :

Le Plan de Gestion de Risque (PGR) de BOTOX a pour objectifs : la surveillance des risques liés à la technique d'injection, le suivi du taux de poussées de la maladie chez les patients atteints de SEP, les risques de diffusion de la toxine au-delà de la vessie, la fréquence d'apparition d'anticorps neutralisants et le suivi lors de doses répétées (objectif de l'étude 094).

Documents d'information :

Afin de minimiser les risques dus à la technique d'injection par voie cystoscopique (hématurie, fausse route urétrale, sténose urétrale) et suite à la demande de l'AFSSAPS, une lettre d'information (septembre 2011) a été adressée aux médecins spécialisés en urologie et en médecine physique et de réadaptation pour les sensibiliser à ces risques. Il est également prévu que des livrets d'information expliquant le traitement et les effets indésirables soient adressés aux médecins et aux patients. Ces documents sont en cours d'évaluation.

3.3.2 Etudes en cours

A la demande de l'AFSSAPS :

- Une étude sur les injections répétées est en cours (étude 094). Les données du rapport intermédiaire ne mettent pas en évidence de nouveau signal. L'analyse de cette étude devra discuter des effets indésirables qui se sont répétés à chaque injection ainsi que de ceux qui ont persisté tout au long du traitement (entre 2 injections).

- Une étude évaluant l'intérêt clinique de BOTOX à plus faible posologie dans la sous-population des patients atteints de SEP et ayant conservé une miction spontanée. Cette étude d'efficacité et de sécurité d'emploi randomisée, compare BOTOX 100U au placebo.

3.4. Conclusion

La toxine botulinique de type A (BOTOX) dans l'incontinence urinaire liée à une hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN), a été évaluée principalement chez 690 adultes inclus dans deux études randomisées, ayant comparé en double-aveugle une injection de toxine botulinique de type A (200 U ou 300 U) et un placebo pendant 64 semaines.

Les patients avaient en moyenne 31,7 épisodes par semaine d'incontinence urinaire dont l'origine était une sclérose en plaques (47%) ou une lésion médullaire (53%) et en échec des anticholinergiques oraux. L'autosondage était le mode mictionnel de 29,5% des patients atteints de SEP et de 80% de ceux ayant une lésion médullaire.

Le dosage à 300U n'ayant pas obtenu l'AMM, les résultats avec ce dosage ne sont pas détaillés¹⁶.

Le critère principal de jugement était la réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par semaine à la 6^{ème} semaine.

Les résultats de ces deux études ont démontré l'efficacité d'une dose de BOTOX 200 par rapport au placebo.

La réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par semaine à la semaine 6 en faveur du BOTOX 200U par rapport à placebo a été de : - 9,29 (IC 95% [-13,16 ; -5,42] p<0,001) dans une étude et de - 9,04 épisodes (IC 95% [-14,77 ; - 3,32]), p=0,002) dans l'autre étude.

Les résultats des critères secondaires d'efficacité (score de qualité de vie, proportion des patients répondeurs c'est-à-dire ayant une diminution d'au moins 50% des épisodes d'incontinence urinaire à la 6^{ème} semaine et de ceux devenus continents et paramètres urodynamiques) de ces études sont également en faveur du BOTOX 200U par rapport au placebo.

Des données non comparatives, suggèrent des résultats analogues chez les 240 patients ayant reçu une seconde injection, 12 semaines après la 1^{ère} injection.

On ne dispose pas de données cliniques sur la réduction des complications rénales.

La durée médiane de l'effet chez les patients répondeurs traités par toxine botulinique a été d'environ 9 mois. On ne dispose pas d'information pour les patients ayant eu plus de deux injections de toxine botulinique. L'intérêt clinique et le maintien de l'effet de BOTOX lors d'administrations réitérés n'est pas établi.

Les arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables ont été de 2,3% dans le groupe BOTOX 200U et de 1,5% dans le groupe placebo. La rétention urinaire (17,2% versus 2,6%) et l'infection urinaire (7,3% versus 4,4%) ont été plus fréquentes avec BOTOX qu'avec placebo. Les infections urinaires ont été plus fréquentes chez les patients atteints de SEP que chez ceux ayant une lésion médullaire et parmi les patients ayant une SEP chez ceux qui n'utilisaient pas l'autosondage comme mode mictionnel. Au vue de ces données, l'utilisation de BOTOX a été restreinte aux seuls patients ayant une SEP utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.

D'autres effets indésirables réversibles et d'intensité légère à modérée ont été également observés (hématurie et dysurie, faiblesse musculaire, fatigue et hyper-réflexie autonome).

16 Aucune différence d'effet (sur les critères principal et secondaires) entre les doses de 200U et 300U n'a été observée dans ces deux études.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN) peut être définie¹⁷ comme « l'existence de contractions du détrusor non inhibées, spontanées ou provoquées au cours de la phase de remplissage de la vessie, d'origine neurologique ». Elle est observée fréquemment en cas d'atteinte neurologique centrale, notamment en cas de lésions médullaires et de sclérose en plaques.

Elle est responsable d'une incontinence urinaire parfois associée à une impériosité mictionnelle ou urgenturie. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie du patient avec impact sur la fonction sexuelle, ses activités sociales et familiales. De plus, elle peut être à l'origine de complications engageant le pronostic vital. Ainsi, l'infection urinaire symptomatique est la deuxième cause de mortalité et la première cause de morbidité et d'hospitalisation chez les personnes atteintes d'une lésion médullaire avec vessie neurologique. L'insuffisance rénale chronique, une dilatation du haut appareil urinaire, la survenue de lithiases et d'infections de l'appareil urinaire sont des complications possibles. Le risque pour le haut appareil urinaire est directement lié au régime des pressions intravésicales. Son atteinte représente la première cause de morbi-mortalité dans cette population (insuffisance rénale chronique).

Sur la base des données cliniques actuellement disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de la toxine botulinique de type A est important.

Intérêt de santé publique

En termes de santé publique, l'incontinence urinaire peut être à l'origine d'une altération marquée de la qualité de vie et source de handicap dans la vie quotidienne des malades avec des conséquences familiales et sociales importantes. Chez les patients avec atteinte neurologique centrale, elle peut également conduire à des complications rénales graves. Le fardeau de santé publique induit par l'hyperactivité détrusorienne neurologique peut donc être qualifié de faible pour la sous-population des patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par BOTOX, c'est à dire chez les patients blessés médullaires et les patients atteints de sclérose en plaques en échec aux anti-cholinergiques et sous auto-sondage intermittent.

L'amélioration de la qualité de vie et la réduction des incapacités et limitations fonctionnelles induites par la sclérose en plaques, à laquelle pourrait contribuer BOTOX, constitue un objectif de santé publique s'inscrivant dans le cadre des priorités établies (Objectif 65 de la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique: pallier les limitations fonctionnelles induites par la sclérose en plaques, Plan 2007-2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des données à court terme des essais cliniques, 37 à 39% des patients sont devenus continents à la 6ème semaine. Une amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie selon l'I-QOL jugée modérée (>11 points) a été observée dans les essais à la 6ème semaine. Au vu de ces éléments, il est attendu de la spécialité BOTOX un impact modéré sur la morbidité et la qualité de vie des patients.

La transposabilité des données n'est toutefois pas assurée en raison notamment de l'insuffisance de données à plus long terme. A ce stade, les données sur le maintien de l'efficacité et sur la tolérance à long terme sont en effet limitées et on ne dispose pas de données cliniques sur la réduction des complications rénales.

Par ailleurs, un impact positif sur l'organisation des soins pourrait être attendu si le traitement par BOTOX permettait de retarder le recours à la chirurgie. Toutefois, aucune donnée ne permet à ce jour de le démontrer.

BOTOX est donc susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

¹⁷ International Continence Society. Incontinence. Volume 2: Management. 3rd International Consultation on Incontinence Juin 26-29 2004.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il est attendu un intérêt de santé publique faible pour la spécialité BOTOX.

BOTOX est un médicament symptomatique visant à améliorer la qualité de vie et à visée préventive : il pourrait contribuer à prévenir la survenue des complications sur le haut appareil urinaire (insuffisance rénale, lithiases et infections notamment).

Chez les patients blessés médullaires et chez les patients atteints de sclérose en plaques utilisant l'autosondage comme mode mictionnel, il représente un traitement de 2^{ème} intention de l'hyperactivité détrusorienne neurologique : sa prescription est à envisager lorsque l'incontinence urinaire n'est pas contrôlée par un médicament anticholinergique.

En cas d'inefficacité ou d'intolérance au médicament anticholinergique, il n'existe pas d'alternative chez ces patients en dehors de la chirurgie urologique (agrandissement vésical ; dérivation urinaire).

En conclusion, le service médical rendu par BOTOX est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

BOTOX apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne neurologique non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et chez les patients ayant une sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif du traitement vise à réduire (voire supprimer) les fuites urinaires entre les mictions et la rétention chronique d'urine pour améliorer la qualité de vie du patient. Il vise aussi à préserver le haut appareil urinaire notamment en réduisant le régime de hautes pressions intravésicales au cours de la phase de remplissage de la vessie.

La prise en charge de l'hyperactivité du détrusor d'origine neurologique (HDN) associe autosondage et traitement pharmacologique de l'HDN ou chirurgie. L'autosondage permet d'obtenir une vidange régulière complète et volontaire de la vessie. Le traitement pharmacologique lutte contre la cause d'incontinence et contribue à prévenir les risques de complications sur le haut appareil urinaire en réduisant les pressions endovésicales au cours du remplissage. En 1^{ère} intention, il fait appel aux médicaments anticholinergiques. L'effet de ces médicaments peut devenir insuffisant ou être à l'origine d'effets indésirables gênants et/ou graves. Dans certaines situations cliniques et en cas d'échec aux anticholinergiques, le recours à la chirurgie urologique devient nécessaire (entérocystoplastie notamment).

Place de la toxine botulinique de type A (BOTOX) dans la prise en charge de l'hyperactivité détrusorienne neurologique^{18,19,20,21}.

La toxine botulinique de type A (BOTOX) est un traitement symptomatique, réversible, à effet prolongé (sur 9 mois en moyenne) de l'incontinence urinaire. Un impact sur les facteurs de risque de dégradation rénale et sur la qualité de vie est possible bien que des données au long cours soient requises pour le confirmer.

C'est un traitement de 2ème intention après échec ou intolérance aux anticholinergiques. Une alternative chirurgicale (chirurgie d'agrandissement ou déviation urinaire) peut aussi être envisagée mais avec des effets irréversibles et une morbi-mortalité à prendre en considération notamment chez les patients ayant une SEP. BOTOX est une alternative thérapeutique réalisable en hospitalisation de jour.

BOTOX doit être administré dans le cadre d'une prise en charge globale multidisciplinaire par des médecins spécialistes (médecins urologue et de médecine physique et de réadaptation) ayant déjà une bonne expérience de son utilisation dans cette indication. BOTOX est administré par injection dans le détrusor à l'aide d'un cystoscope en évitant le trigone. Le renouvellement de l'injection est envisageable après un délai minimum de 3 mois suivant la précédente injection sachant que les bénéfices escomptés durent en général 9 mois.

BOTOX est contre-indiqué chez les patients ayant une infection de l'appareil urinaire au moment du traitement et en cas de rétention urinaire aiguë ou chronique chez lesquels le sondage intermittent est contre-indiqué ou refusé par le patient.

4.4. Population cible

Les patients éligibles à un traitement par BOTOX sont les patients blessés médullaires ou atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel, en raison d'une incontinence urinaire liée à une hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN). Ils sont aussi en échec à un traitement anticholinergique bien conduit.

En France :

- Parmi les 50 000 blessés médullaires : 90% d'entre eux auraient une incontinence urinaire par HDN ; environ 50% d'entre eux seraient en échec aux anticholinergiques dont 90% pratiquant l'ASIP, soit 20 475 patients blessés médullaires éligibles à un traitement par BOTOX.
- Parmi les 80 000 patients atteints de SEP : 62 à 82% d'entre eux auraient une incontinence urinaire par HDN ; environ 50% d'entre eux seraient en échec aux anticholinergiques ; environ 29% pratiqueraient l'autosondage intermittent, soit entre 7 440 et 9 720 patients ayant une SEP éligibles à un traitement par BOTOX.

La population cible de BOTOX serait donc comprise entre 27 915 et 30 195 patients..

18 M. de Sèze et al. Recommandations de bonne pratique clinique pour le suivi des patients neurologiques après injection de toxine botulique intradétrusorienne. *Pelv Perineol* 2009 ;4 :53-59.

19 J. Pannek, M. Stöhrer, B. Blok et al. European Association Urology. Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. April 21, 2009, update March 2011, www.europeanurology.com.

20 Abrams et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee : evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and fecal incontinence. *Neurol Urodynamics* 2010;29:213-240.

21 B. Perrouin-Verbe et al. Critères de décision et recommandations de bonne pratique clinique pour la 1ère injection intradétrusorienne de toxine botulique A dans le traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor. *Progrès en Urologie* 2009 ;19 :372-382.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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 « Traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel. » et à la posologie de l'AMM.

Demande de données complémentaires

Considérant que :

- Les résultats des études pivots ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la toxine botulinique de type A dans cette indication (étude 515 et 516) reposent essentiellement sur la démonstration d'un bénéfice évalué avec un nombre limité à deux cycles ;
- Les données sur le maintien de l'effet de BOTOX, la tolérance et le maintien de l'amélioration de la qualité de vie lors d'administrations répétées sont limitées ;
- L'impact du traitement sur les complications du haut appareil urinaire ne repose que sur des paramètres uro-dynamiques ;
- Il existe des craintes quant au respect en pratique médicale courante des conditions de remboursement strictes de BOTOX notamment au regard de ses indications restreintes (patients blessés médullaires et atteints de SEP auto-sondés) ;

La Commission considère que la transposabilité des données des essais cliniques présentés à la pratique médicale est discutable et souhaite disposer de données en pratique médicale courante permettant de décrire :

- les conditions d'injections de BOTOX (lieux et modalités d'injections, nombre de sites injectés, nombre d'injections et doses, nombre et fréquence des cycles, spécialités des injecteurs, ...) ;
- le respect des prescriptions vis-à-vis des conditions strictes de remboursement en termes d'indication du traitement et de prise en charge antérieure ;

et également d'évaluer l'impact à long terme (3 ans) du traitement en termes de maintien d'efficacité et de tolérance (taux de patients continents, fréquence des auto-sondages, qualité de vie, taux d'infections urinaires, dégradation de la fonction rénale, délai de recours à la chirurgie).

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.