



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

BOTOX[®] (Toxine botulinique de type A)

LABORATOIRE ALLERGAN France

Date de validation par la CEESP : 25 novembre 2014

Sommaire

Liste des abréviations	4
1. Avis de la CEESP	5
1.1 Objectif et contexte de l'étude	5
1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS.....	5
1.2.1 Analyse coût-efficacité.....	5
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire	5
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience.....	5
1.4 Données complémentaires.....	6
2. Annexe 1 – Contexte de la demande	7
2.1 Objet de la demande	7
2.2 Produit et indication concernés par la demande	7
2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	8
2.4 Historique du remboursement	8
2.5 Documents support de l'analyse critique	8
3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	10
3.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée.....	10
3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs	10
3.1.2 Analyse critique de l'objectif	10
3.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique	10
3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs	10
3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants.....	11
3.3 La modélisation	12
3.3.1 La modélisation telle que présentées par les auteurs	12
3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation	19
3.4 Mesure et valorisation des états de santé.....	21
3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs	21
3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	23
3.5 Mesure et valorisation des coûts.....	23
3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs	23
3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts.....	26
3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	29
3.6.1 Présentation par les auteurs.....	29
3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	31
3.7 Commentaires généraux	32
4. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique	34
5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel	35
Bibliographie	39

Liste des abréviations

ASA	Amélioration du service attendu
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BSC	Best Supportive Care : meilleurs soins de support
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CNEDiMTS	Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
CT	Commission de la Transparence
EMA	European Medicines Agency
ENC-MCO	Echelle nationale des coûts à méthodologie commune pour les séjours hospitaliers en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie
EQ-5D	EuroQol five-dimensionnal
GHM	Groupe homogène de malades
HAS	Haute Autorité de Santé
HAV	Syndrome d'hyperactivité vésicale
IQOL	Incontinence specific of life Questionnaire
LPP	Liste des produits et prestations
NMS	Neuromodulation des racines sacrée
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
QALY	Quality AdJusted Life Year
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Rapport Différentiel Coût-Résultat
SA	Service attendu
SMR	Service Médical Rendu

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'examen de l'évaluation économique relative à la toxine botulinique de type A (BOTOX® 100U) s'inscrit dans le cadre du décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012.

La toxine botulinique de type A est indiquée dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant : 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et une fréquence urinaire définie par un nombre de mictions ≥ 8 par jour, et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite.

La toxine botulinique de type A se présente sous forme de poudre pour solution injectable. Une dose de 100 unités est appliquée en 20 injections de 0,5 ml réparties dans le muscle détroisorien. La toxine botulinique de type A est réservée à l'usage hospitalier.

Cette étude soutient une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Dans cette indication, l'industriel revendique un SMR important et une ASMR III.

Le chiffre d'affaires prévisionnel TTC la 2^{ème} année pleine de commercialisation de la toxine botulinique attendu est de [REDACTED] € TTC toutes indications confondues.

1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

1.2.1 Analyse coût-efficacité

La méthode sur laquelle repose l'évaluation économique portant sur la toxine botulinique de type A (BOTOX® 100U) dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique chez les patients ne répondant pas de manière adéquate ou intolérants aux anticholinergiques est considérée comme acceptable au regard des recommandations de la HAS. Elle soulève cependant plusieurs réserves importantes.

Ces réserves portent sur :

- l'hypothèse d'extrapolation de l'effet du traitement sur l'horizon temporel ;
- les hypothèses concernant la valorisation des coûts associés à la neuromodulation.

L'ensemble des réserves est détaillé dans l'annexe de l'avis.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

Une évaluation économique doit impérativement être déposée par l'industriel pour que le dossier soit recevable et qu'une conclusion de la CEESP en termes d'efficience puisse être formulée. En revanche, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

Selon le modèle présenté par l'industriel, en prenant en compte une perspective sociétale, un horizon temporel de 10 ans et un taux d'actualisation à 4 %, le gain en QALY (0,198) et le différentiel de coût (4 703 €) conduisent à un Rapport Différentiel Coût-Résultat (RDCR) de la stratégie avec toxine botulinique de type A de 23 707 € par QALY par rapport à une stratégie « continuation des soins courants ».

Les analyses de sensibilités déterministes menées par l'industriel montrent une variation du RDCR de 14 913 € à 30 751 € par QALY. Les paramètres modifiant le plus le RDCR sont : le coût d'administration de la toxine botulinique de type A en hôpital de jour, les taux d'événements indésirables, notamment d'infections urinaires suite à une injection de toxine botulinique, la proportion de patients éligibles à une neuromodulation des racines sacrées et la possibilité de recevoir une deuxième injection après une non réponse à une première injection.

Les analyses de sensibilité probabilistes montrent que le RDCR a une probabilité de 45% d'être inférieur à environ 20 000 € par QALY et de 65% d'être inférieur à environ 50 000 € par QALY. La CEESP constate donc une augmentation rapide du RDCR quand on augmente le niveau de confiance sur le RDCR de 45% à 65%. La CEESP souligne également l'ampleur de l'incertitude sur l'estimation du RDCR fournie par l'industriel. En effet, le niveau de confiance sur le RDCR est au maximum de 70% (pour toutes les valeurs du RDCR supérieures à 65 000 € par QALY, cf. courbe d'acceptabilité au chapitre 3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité).

Par ailleurs, la CEESP souligne que plusieurs sources d'incertitude n'ont pas été explorées, notamment l'incertitude sur le maintien de l'effet traitement de la toxine botulinique de type A à long terme et l'incertitude liée à la valorisation des coûts associés à la neuromodulation des racines sacrées (coûts d'administration liés à l'implantation et au retrait du dispositif) et que les hypothèses faites sur ces deux points par l'industriel sont en faveur de la toxine botulinique de type A.

Compte tenu de l'ensemble de ces incertitudes, la CEESP conclut que l'incertitude associée au résultat de ce modèle est élevée et que l'exploration de deux sources importantes d'incertitude non prises en compte dans le modèle (hypothèses du maintien de l'effet traitement de la toxine botulinique et valorisation des coûts de la neuromodulation), irait dans le sens d'une augmentation du RDCR.

1.4 Données complémentaires

Il est attendu une réévaluation médico-économique de la toxine botulinique de type A, afin de réduire l'incertitude sur le maintien de l'effet traitement de la toxine botulinique de type A à plus long terme, notamment en prenant en compte les résultats de l'analyse finale à 3 ans de l'étude d'extension (096).

2. Annexe 1 – Contexte de la demande

2.1 Objet de la demande

L'évaluation économique de la toxine botulinique de type A (BOTOX® 100 U) est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire ALLERGAN France SAS en complément d'une demande de modification d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande entre dans le cadre du décret du 2 octobre 2012 n°2012-116 :

- l'industriel revendique une ASMR III ;
- le chiffre d'affaires annuel attendu a été estimé à [REDACTED] € TTC après deux années de commercialisation ;
- l'industriel revendique un impact significatif sur l'organisation des soins, sur les pratiques professionnelles et sur les conditions de prise en charge des malades.

2.2 Produit et indication concernés par la demande

La toxine botulinique de type A est un myorelaxant à action périphérique. Il s'agit d'une toxine sécrétée par *Clostridium botulinum* qui inhibe la libération d'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire, entraînant une paralysie de la fibre musculaire de façon transitoire et réversible.

L'étude médico-économique porte sur l'indication suivante :

« Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant : 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et une fréquence urinaire définie par un nombre de mictions ≥ 8 par jour, et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite. »

Dans cette indication, les traitements actuellement disponibles sont les anticholinergiques en première intention et la neuromodulation des racines sacrées (NMS) ou la chirurgie, deux techniques invasives dont l'utilisation n'est pas privilégiée en première intention. Par ailleurs, mirabegron (BETMIGA®) est un traitement médicamenteux qui a été évalué en juillet 2014 par la Commission de la transparence (CT). Sa place dans la stratégie thérapeutique (en 1^{ère} ligne de traitement ou en 2^{ème} ligne après échec des anticholinergiques) est difficile à préciser au regard des données disponibles et en l'absence d'étude *versus* anticholinergiques.

L'industriel présente son produit comme une nouvelle option thérapeutique de 2^{ème} ligne, moins invasive que la NMS ou la chirurgie et qui permettrait d'envisager ces interventions qu'en troisième ligne.

La toxine botulinique de type A (BOTOX® 100U) se présente sous forme d'une poudre pour solution injectable. Le traitement (une dose de 100 unités) est appliqué en 20 injections de 0,5 ml réparties dans le muscle détroisorien. La toxine botulinique de type A est réservée à l'usage hospitalier.

L'industriel estime que la population cible pour cette indication est de 69 369 patients et qu'à 5 ans 35% de cette population pourrait être traité par la toxine botulinique de type A (soit 24 279 patients).

Le prix unitaire du traitement pris en compte dans l'analyse de référence est de [REDACTED] €. La durée d'action étant de l'ordre de 6 mois, le coût du médicament par patient par an est donc estimé à [REDACTED] € ce qui correspond à l'injection de deux doses de 100U de toxine botulinique de type A.

2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

La toxine botulinique de type A (BOTOX®) a obtenu sa première Autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2000. Elle est depuis commercialisée dans différents dosages et dans plusieurs indications en dermatologie, neurologie, ophtalmologie et plus récemment en urologie, notamment dans le traitement de l'incontinence :

- le 22 août 2011 : AMM nationale dans l'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. »
- le 6 mai 2014 : AMM nationale dans l'extension d'indication « Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique » qui fait l'objet de ce dossier.

Il est à noter que la toxine botulinique de type A (BOTOX®) est utilisée à différents dosages. La dose recommandée dans l'indication de l'hyperactivité détrusorienne neurologique est de 200 unités alors que la dose recommandée dans l'hyperactivité vésicale idiopathique est, selon le RCP, de 50 unités puis de 100 unités si la réponse du patient est insuffisante à 50 unités.

2.4 Historique du remboursement

- 18 juillet 2012 : Avis de la Commission de la Transparence (CT) dans l'indication « Traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique », qui conclut à un Service médical rendu (SMR) important et une Amélioration de service médical rendu (ASMR) modérée (niveau III).
- 22 octobre 2012 : Avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) sur l'acte technique servant à l'administration de la toxine botulinique de type A (BOTOX®) dans l'indication « Traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique », qui conclut à un Service attendu (SA) suffisant et une Amélioration de service attendu (ASA) modérée (niveau III).

La toxine botulinique de type A (BOTOX®) est un médicament inscrit sur la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivités et divers services publics, non inscrit sur la liste en sus des prestations hospitalières. Le tarif de l'acte servant à son administration n'a pas encore été publié au Journal officiel.

Ce médicament est également pris en charge en Allemagne, en Italie, en Espagne et au Royaume-Uni.

2.5 Documents support de l'analyse critique

Trois documents transmis par l'industriel à la HAS ont fait l'objet d'une analyse critique :

- Rapport de présentation du produit et de l'étude médico-économique (méthode et principaux résultats) ;
- Rapport technique de l'étude médico-économique : « BOTOX economic model technical report: estimating the cost-effectiveness of BOTOX in patients with overactive bladder in France" May 20, 2014 ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel le 24 juillet 2014 et une réponse écrite a été reçue le 08 août 2014. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

L'analyse critique détaillée est jointe en annexe (annexe 2 : évaluation coût-efficacité). L'analyse critique apprécie la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Dossier technique en vue d'une soumission à la CT ;
- Publications citées dans le rapport technique.

3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique

3.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée

3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

L'objectif de cette modélisation économique est d'évaluer le rapport différentiel coût-résultat (RDCR) en France de la toxine botulinique de type A¹ (BOTOX® 100 U) par rapport à la « continuation des soins courants » dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique avec incontinence urinaire chez des patients en échec du traitement par anticholinergiques.

3.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'approche choisie d'une analyse coût-résultat répond à l'objectif d'une évaluation de l'efficacité. L'objectif défini par les auteurs est recevable.

3.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse mise en œuvre est de type coût-utilité prenant le QALY comme critère de résultat de santé.

L'étude est complétée par une analyse de type coût-efficacité avec comme critère de résultat de santé, l'année de vie gagnée.

Enfin, d'autres critères de résultats de santé sont présentés comme par exemple, le nombre d'épisodes d'incontinence ou le nombre d'infections urinaires.

► La perspective

L'analyse est effectuée selon une perspective qualifiée de « sociétale ».

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel est de 10 ans ; les auteurs considérant cet horizon suffisant pour rendre compte de l'ensemble des effets en termes de résultats de santé et de coûts des stratégies comparées. Un horizon temporel vie entière est testé en analyse de sensibilité mais cette analyse n'est pas prise en compte par la CEESP compte tenu qu'elle repose sur une méthode de valorisation du coût d'administration de la toxine botulinique non retenue par la CEESP.

Le taux d'actualisation des résultats de santé et des coûts est de 4% par an dans l'analyse de référence. Des analyses de sensibilité avec des taux d'actualisation de 0% et de 6% par an sont également réalisées mais pour la même raison que celle évoquée au paragraphe précédent, ces analyses ne sont pas prises en compte par la CEESP.

► La population d'analyse

La population d'analyse est celle des patients adultes atteints d'hyperactivité vésicale idiopathique avec incontinence urinaire en échec du traitement par anticholinergiques.

¹ Par souci de simplification, la précision concernant le type de toxine botulinique ne sera plus mentionnée dans la suite du document. Il s'agit cependant toujours de la seule toxine botulinique de type A.

Les caractéristiques de cette population en France ne sont pas décrites (sexe, âge, indice de masse corporelle, comorbidités, etc.) ; les auteurs évoquant l'absence de registre ou d'étude observationnelle sur les patients atteints d'incontinence urinaire.

Les auteurs ne distinguent pas de sous-populations particulières.

Les auteurs ont choisi comme comparateur la stratégie « continuation des soins courants »². Cette stratégie est définie comme une combinaison de traitements incluant : une thérapie comportementale, l'utilisation de protections d'incontinence, un traitement par anticholinergiques et l'utilisation de cathéters pour auto-sondage intermittent propre.

Les auteurs citent deux autres stratégies existantes dans cette indication : la neuromodulation des racines sacrées (NMS) et la chirurgie (deux procédures chirurgicales sont mentionnées : la dérivation urinaire et la cystoplastie d'augmentation). Cependant, compte tenu du fait que ces deux stratégies invasives ne s'adressent pas à l'ensemble des patients de l'indication, les auteurs retiennent uniquement « la continuation des soins courants » comme comparateur direct de la toxine botulinique. La NMS est prise en compte dans le modèle en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement respectivement dans le bras du modèle sans toxine botulinique et dans celui où elle est prise en compte. Dans ce dernier cas, les anticholinergiques constituent la 1^{ère} ligne de traitement et la toxine botulinique la 2^{ème} ligne de traitement.

Les deux bras comparés sont définis par des séquences de traitements qui débutent différemment selon que la toxine botulinique soit ou non prise en compte. Ainsi, l'une des séquences démarre avec la possibilité de recevoir un traitement par toxine botulinique et l'autre considère que le patient continue les soins courants après échec des anticholinergiques.

3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse principale de type coût-utilité est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

Les résultats de l'analyse coût-efficacité ne sont pas présentés dans le rapport technique (uniquement dans le modèle Excel) et cette approche s'apparente à une minimisation de coût dans la mesure où aucun différentiel n'est attendu sur la durée de vie entre les stratégies comparées.

Les autres critères d'efficacité ne sont pas rapportés aux coûts.

► La perspective

Le choix de la perspective est considérée comme acceptable. La description de la perspective adoptée dite « sociétale » est proche de celle de la perspective collective attendue.

L'effet sur les aidants en termes de résultat de santé n'est pas pris en compte, mais cela ne devrait pas affecter les résultats compte tenu de la pathologie.

► L'horizon temporel et l'actualisation

Le choix d'un horizon temporel de 10 ans est insuffisamment argumenté.

Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations de la HAS.

► La population d'analyse

En dépit de l'absence de données épidémiologiques françaises, il aurait été souhaitable que les auteurs décrivent *a minima* la population de patients français sur la base, par exemples des données européennes disponibles et d'avis d'experts cliniciens français.

² Cette dénomination est proposée par les auteurs dans le rapport de présentation comme traduction de l'expression « *best supportive care* » (BSC) utilisée dans le rapport technique.

L'absence de sous-populations sur des variables pouvant avoir un impact sur l'effet traitement et la qualité de vie, comme le sexe et l'âge notamment, n'est pas discutée par les auteurs. Pour appuyer leur choix de ne pas avoir distingué de sous-populations en analyse de référence, les auteurs rapportent les résultats des analyses en sous-groupes des essais cliniques qui n'ont pas montré de différence statistiquement significative de l'effet traitement en fonction de l'âge, du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire à l'inclusion et de la présence ou non de diabète. En revanche, les analyses en sous-groupes selon le sexe montrent un effet traitement moindre chez les hommes que chez les femmes sur les deux critères de jugement principaux des essais, avec une efficacité du traitement non statistiquement significatif chez les hommes. Cependant, les preuves de l'efficacité du traitement chez les hommes sont faibles : elles proviennent d'analyses en sous-groupes réalisées sur un petit nombre de patients, peu d'hommes ayant été inclus dans les essais cliniques (de l'ordre de 15%).

► Les stratégies comparées

Les différentes options thérapeutiques sont correctement décrites.

Le choix du comparateur : « continuation des soins courants » est justifié. L'argument des auteurs pour ne pas retenir la NMS et la chirurgie comme comparateurs directs de la toxine botulinique est recevable. En effet, la place dans la stratégie thérapeutique de la toxine botulinique apparaît clairement en 2^{ème} ligne de traitement après échec des traitements par anticholinergiques et avant le recours éventuel à des stratégies plus invasives.

Par ailleurs, les auteurs justifient le choix de ne pas avoir retenu le mirabegron (BETMIGA®) ainsi que les procédures chirurgicales comme stratégies comparatives.

Concernant le mirabegron, les arguments des auteurs sont recevables. Ils précisent d'une part, qu'au moment de l'évaluation le prix et la place du mirabegron dans la stratégie thérapeutique n'étaient pas connus, et d'autre part, qu'au regard de l'indication de son AMM (« Traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant survenir chez les patients adultes présentant un syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV)»), il n'est pas possible de conclure à une population cible semblable à celle de la toxine botulinique. Dans son avis du 23 juillet 2014, la Commission de la Transparence n'a pas précisé la place dans la stratégie thérapeutique du mirabegron du fait notamment de l'absence d'étude *versus* anticholinergiques. La Commission a par ailleurs conclu à l'absence d'Amélioration de service médical rendu (ASMR V) du mirabegron dans le traitement de l'incontinence urinaire chez les patients ayant un syndrome d'hyperactivité vésicale.

Concernant les procédures chirurgicales, les auteurs précisent que le choix de ne pas les avoir prises en compte est conservateur. En effet, ces procédures, coûteuses et associées à d'importants événements indésirables seraient plus fréquemment pratiquées dans le bras « continuation des soins courants ». L'impact attendu de ce choix serait par ailleurs limité : ces procédures ne sont pratiquées qu'en dernier recours et sont rarement utilisées en France selon les avis des experts.

3.3 La modélisation

3.3.1 La modélisation telle que présentées par les auteurs

► La structure du modèle

Type de modèle

La modélisation proposée par les auteurs est un modèle de Markov à cinq états de santé.

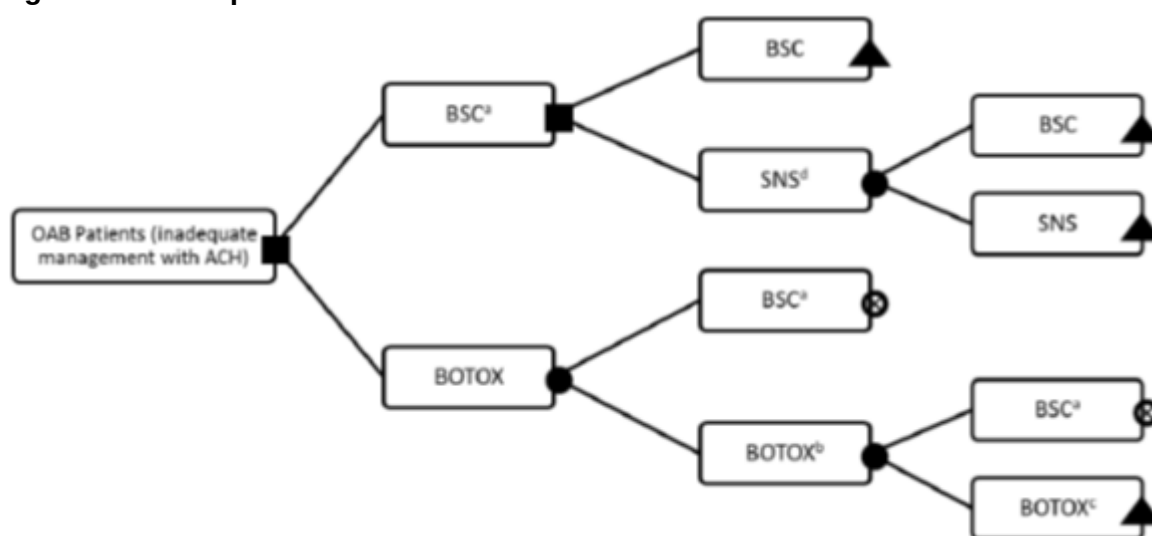
Le modèle permet de simuler la trajectoire des patients dans une stratégie thérapeutique selon qu'ils aient ou non accès à la toxine botulinique. Il se fonde donc sur des séquences de traitements par lesquelles les patients transitent.

Les patients du bras « continuation des soins courants » peuvent soit recevoir ce traitement sur tout l'horizon temporel, soit évoluer vers un traitement par NMS. En cas d'échec de la NMS, ils sont de nouveau pris en charge avec l'option « continuation des soins courants ».

L'évolution des patients dans le bras « toxine botulinique » dépend de leur réponse au traitement. Les patients répondeurs continuent à recevoir des injections de toxine botulinique sur tout l'horizon temporel ou jusqu'à ce qu'ils arrêtent le traitement (sans limite du nombre d'injections). Les patients non répondeurs après la 2^{ème} injection de toxine botulinique ne reçoivent plus de nouvelle injection et sont pris en charge en « continuation des soins courants » et, le cas échéant, ils peuvent être orientés vers une procédure NMS. Il en est de même en cas d'arrêt du traitement par toxine botulinique.

L'évolution des patients dans la stratégie thérapeutique est représentée dans la figure 1 et elle va dépendre de l'estimation de différentes probabilités telle que l'arrêt de traitement ou de réponse à un traitement par toxine botulinique (cf. paragraphe sur les probabilités ci-dessous).

Figure 1. Les séquences de traitements



Notes de traduction. OAB Patients : patients souffrant d'hyperactivité vésicale (non pris en charge de façon adéquate par les anticholinergiques), BSC : Continuation des soins courants, SNS : Neuromodulation des racines sacrées

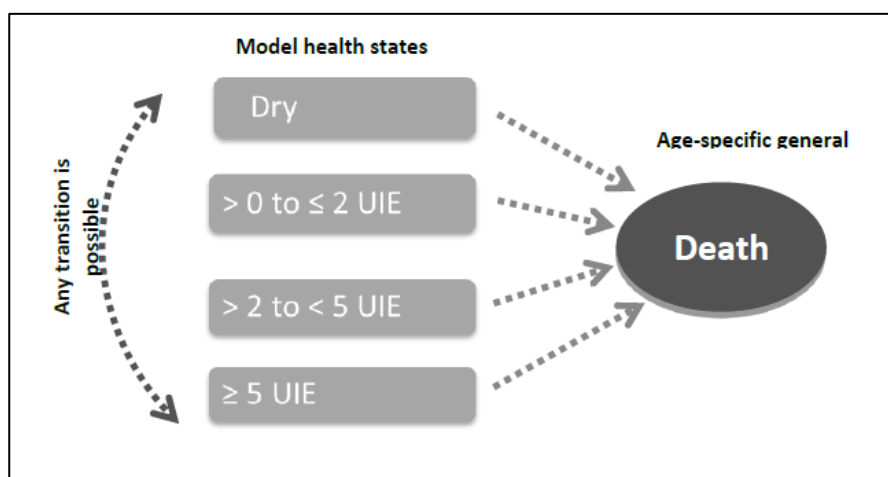
Source. Rapport technique de l'étude médico-économique, fourni par l'industriel

A chaque cycle, les patients sont repartis parmi les différents états de santé du modèle (décrits ci-dessous) en fonction du traitement qu'ils reçoivent.

Description des états de santé

Les différents états du modèle capturent l'évolution à long terme de la maladie et les événements qui y sont associés (événements indésirables, arrêts de traitements, changement de traitement). Le modèle de Markov comprend cinq états de santé, dont quatre définis par le nombre quotidien d'épisodes d'incontinence urinaire (voir Figure 2), le cinquième étant le décès du patient :

- Etat 1 : Absence d'épisode
- Etat 2 : Nombre d'épisodes > 0 et ≤ 2
- Etat 3 : Nombre d'épisodes > 2 et ≤ 5
- Etat 4 : Nombre d'épisodes ≥ 5
- Etat 5 : Décès

Figure 2. Etats de santé du modèle de Markov

Notes de traduction. Dry : Continent, UIE : Episodes d'incontinence urinaires quotidien, Death : décès
Source. Rapport technique de l'étude médico-économique, fourni par l'industriel

Les seuils du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire définissant les états de santé sont déterminés sur la base des données des essais cliniques sachant que les patients répondeurs, c'est-à-dire ayant une réduction d'au moins 50% des épisodes d'incontinence, présentent en moyenne plus de 2 épisodes quotidiens et que les patients non-répondeurs présentent au moins 5 épisodes quotidiens. Des seuils similaires ont été utilisés dans un modèle récent du NICE évaluant l'hyperactivité vésicale neurologique [NICE 2012].

Événement transitoire : effets indésirables

Deux effets indésirables transitoires sont intégrés dans le modèle : les rétentions urinaires aiguës et les infections urinaires. Les rétentions urinaires sont prises en compte en considérant la fréquence et la durée d'utilisation de cathéters. Les infections urinaires ont une durée équivalente à celle de leur traitement par antibiothérapie. Ces événements peuvent survenir dans les deux bras du modèle, mais sont plus fréquents à la suite d'une injection de toxine botulinique. Concernant les autres options thérapeutiques, seule la reprise chirurgicale des neuromodulateurs est prise en compte. Une reprise chirurgicale peut donner lieu à un retrait définitif du produit.

Principales hypothèses simplificatrices

Trois hypothèses sur les états de santé sont mentionnées :

- Les états de santé sont définis à partir d'un seul critère : le nombre quotidien d'épisodes d'incontinence urinaire.
- A chaque cycle, un patient, quel que soit son état de santé (état 1, 2, 3 ou 4), peut passer dans n'importe quel autre état de santé. Il peut également décéder avec une probabilité uniforme de décès quel que soit son état de santé.
- Les transitions ne sont pas dépendantes du temps, il n'y a pas d'effet mémoire.

Par ailleurs, les auteurs font l'hypothèse que tous les patients du bras « toxine botulinique » reçoivent une dose de 100U alors que les recommandations du RCP sont d'administrer dans un premier temps une dose de 50U. Dans le cas où le patient ne développerait pas une augmentation anormalement élevée du volume résiduel post-mictionnel et que la réponse au traitement serait insuffisante alors, toujours selon le RCP, la dose de 100U pourrait être considérée pour les injections suivantes.

La durée des cycles

La durée des cycles est de 3 mois. Cela correspond au temps d'évaluation du critère de jugement principal des essais cliniques dont les résultats ont servi à renseigner les paramètres d'efficacité du modèle. C'est également l'intervalle de temps minimum à respecter selon le RCP avant une nouvelle injection quand le bénéfice clinique d'une première injection s'estompe.

Aucune correction de demi-cycle n'a été appliquée ; les auteurs considérant que le temps d'un cycle est suffisamment court pour rendre compte des changements d'états de santé des patients.

► La population simulée

La population simulée est celle des patients des deux essais de phase 3 (essai 095 et essai 250) et de l'étude de long terme (096) réalisés sur la toxine botulinique. Ces patients ont été majoritairement recrutés en Amérique du Nord (93/136 centres participants). Ils étaient dans 87,8% des femmes, leur âge moyen était de 60,4 ans ; ils présentaient une ancienneté de la maladie de 5 ans en médiane avec un nombre moyen de 5 épisodes d'incontinence par jour. Ils avaient été traités avec des anticholinergiques depuis en moyenne 2,3 ans avant leur inclusion.

► L'estimation des probabilités

Principales source des données

Les données utilisées pour renseigner les paramètres d'efficacité du modèle sont issues des deux essais de phase 3 versus placebo et de l'étude d'extension de ces essais, dite étude long-terme. Compte tenu de la similarité méthodologique des deux essais, les auteurs ont regroupé les données individuelles des patients (n=1 105) pour estimer les paramètres cliniques du modèle. L'étude long-terme inclut les patients ayant terminé les deux essais et qualifiés pour un retraitement (n=829).

Dans les deux essais de phase 3, les patients ont en moyenne 5,4 épisodes d'incontinence urinaire par jour au moment de l'inclusion. L'effet traitement sur le critère de jugement principal est une réduction, à 12 semaines, de 2,80 épisodes d'incontinence urinaire par jour versus 0,95 épisodes dans le bras placebo ($p<0,001$)³.

Les données du bras placebo des essais sont utilisées pour renseigner les paramètres cliniques du bras « continuation des soins courants » jusqu'à la 12^{ème} semaine (cycle 1). Dans les essais, les patients n'ont pas reçu de traitement anticholinergique et ce, quel que soit leur bras de traitement. Dans le modèle, une partie des patients du bras « continuation des soins courants » recevaient un traitement par anticholinergiques (10% dans le scénario de référence). Les auteurs font l'hypothèse de l'absence d'effet des anticholinergiques en s'appuyant sur les données observées dans l'essai de phase 3 réalisé sur la toxine botulinique dans l'hyperactivité vésicale d'origine neurologique, où l'effet traitement (en termes de réductions du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire à la 12^{ème} semaine) n'était pas statistiquement différent entre les sous-groupes de patients avec ou sans anticholinergiques des deux bras placebo ou toxine botulinique dosée à 200U.

Répartition des patients dans les 4 états de santé au 1er cycle

Les auteurs utilisent les données des essais à l'inclusion et à la 12^{ème} semaine sur les nombres quotidiens d'épisodes d'incontinence urinaire pour renseigner les pourcentages de patients des bras « toxine botulinique » et « continuation des soins courants » dans chacun des quatre états de santé à l'initiation du modèle et au 1^{er} cycle.

³ Résumé des caractéristiques du produit , § 5.1

Tableau 1. Répartition des patients dans les 4 états de santé au 1^{er} cycle

	BSC		BOTOX®	
	Baseline	Model cycle 1+	Baseline	Model cycle 1+
Dry	0.4%	8.2%	0.0%	28.9%
> 0 to ≤ 2UIE	15.7%	26.9%	17.8%	33.9%
> 2 to < 5UIE	34.4%	29.4%	35.1%	17.6%
≥ 5UIE	49.5%	35.6%	47.1%	19.6%

Abréviation. UIE : Episode d'incontinence urinaire quotidien

Source. Rapport technique de l'étude médico-économique, fourni par l'industriel

Probabilités de transition entre les états de santé définis par le nombre d'épisodes d'incontinence

Dans le bras « continuation des soins courants », aucune probabilité de transition n'est appliquée au-delà du 1^{er} cycle : les mêmes proportions de patients dans chacun des cycles sont conservées sur tout l'horizon temporel. La justification des auteurs est que dans l'essai, les patients du groupe placebo pouvaient demander un traitement par toxine botulinique à partir de la 12^{ème} semaine et ne pouvaient donc plus représenter les patients du bras « continuation des soins courants » du modèle au-delà de la 12^{ème} semaine.

Dans le bras « toxine botulinique », les probabilités de transition sont calculées à partir des données individuelles sur les nombres quotidiens d'épisodes d'incontinence urinaire à chaque cycle de 12 semaines.

Tableau 2. Probabilités de transition dans le bras toxine botulinique aux cycles 2 à 4

From health state					
To health state		Dry	> 0 to ≤ 2UIE	> 2 to < 5UIE	≥ 5UIE
	Dry	57.2%	24.6%	13.4%	10.1%
	> 0 to ≤ 2UIE	33.5%	53.0%	30.6%	11.3%
	> 2 to < 5UIE	6.7%	18.3%	44.4%	23.9%
	≥ 5UIE	2.6%	4.1%	11.6%	54.7%

Abréviation. UIE : Episode d'incontinence urinaire quotidien, Dry : continent

Source. Rapport technique de l'étude médico-économique, fourni par l'industriel

A partir du 5^{ème} cycle, les moyennes des probabilités calculées pour les cycles 2 à 4 sont utilisées sur tout l'horizon temporel. L'effet des injections de toxine botulinique est supposé être le même sur tout l'horizon temporel.

Tableau 3. Probabilités de transition dans le bras toxine botulinique à partir du 5^{ème} cycle

From health state					
To health state		Dry	> 0 to ≤ 2UIE	> 2 to < 5UIE	≥ 5UIE
	Dry	55.6%	26.6%	13.6%	18.9%
	> 0 to ≤ 2UIE	34.6%	52.2%	32.7%	20.3%
	> 2 to < 5UIE	6.8%	17.4%	42.6%	28.4%
	≥ 5UIE	3.0%	3.8%	11.1%	32.4%

Abréviation. UIE : Episode d'incontinence urinaire quotidien

Source. Rapport technique de l'étude médico-économique, fourni par l'industriel

Pour les patients qui reçoivent une NMS, en l'absence de données sur le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire chez les patients répondeurs à la NMS, les auteurs utilisent les proportions observées chez les patients répondeurs à la toxine botulinique. Ils considèrent que l'effet du traitement persiste dans le temps. Au-delà du cycle où la NMS est réussie, aucune probabilité de transition entre les états d'épisodes d'incontinence n'est appliquée.

Tableau 4. Probabilités de transition chez les patients répondeurs à la neuromodulation

Health state	Proportion of patients**
Dry	28.9% ($\pm 2.89\%$)
> 0 to $\leq$ 2UIE	33.9% ($\pm 3.39\%$)
> 2 to < 5UIE	17.6% ($\pm 1.76\%$)
$\geq$ 5UIE	19.6% ($\pm 1.96\%$)

Abréviation. UIE : Episode d'incontinence urinaire quotidien, Dry : continent

Source. Rapport technique de l'étude médico-économique, fourni par l'industriel

Probabilités liées à l'évolution de la prise en charge dans la stratégie thérapeutique

Dans le bras « toxine botulinique », la probabilité de répondre au traitement est estimée à partir du pourcentage de réponse observé dans les essais cliniques de phase 3 lors d'une première injection. La même probabilité est appliquée pour la seconde injection. Le délai de retraitement entre deux injections est estimé à partir des données des essais pour les 4 premiers cycles. A partir du 5^{ème} cycle, cette estimation est fondée sur une pondération par cycle et par état de santé des observations obtenues sur les cycles 2, 3 et 4.

Dans le bras « continuation des soins courants » ainsi que pour les patients non répondeurs à la toxine botulinique ayant transité vers la stratégie « continuation des soins courants », la probabilité d'accès à la NMS est de 45%. Elle est fondée sur dires d'experts. Cette probabilité d'accès à la NMS est appliquée une seule fois (55% des patients dans le bras « continuation des soins courants » ne recevront jamais la procédure).

L'effet du traitement de la NMS est fondé sur une revue de la littérature réalisée par les auteurs. Ils retiennent un pourcentage de succès du test de 51,08% (écart-type de 5,11%). Un délai d'accès de 6 mois à une phase de test de NMS est retenu dans le modèle, soit deux cycles. Dans le bras continuation des soins courants, les patients éligibles peuvent bénéficier de la procédure à partir du 3^{ème} cycle. Dans le bras « toxine botulinique », ils peuvent en bénéficier après échec ou arrêt de traitement par toxine botulinique et après deux cycles passés dans continuation des soins courants. Une fois la procédure réalisée, un pourcentage de succès de la NMS de 69,21% (écart-type de 6,92%) est retenu.

Probabilité de survenue des effets indésirables

Les probabilités de survenue des effets indésirables, infection urinaire et rétention urinaire aiguë, sont estimées dans les deux bras à partir des observations des deux essais. Comme pour le calcul des probabilités de transition, pour le bras « toxine botulinique », les auteurs distinguent trois phases : le cycle 1, les cycles 2 à 4 puis les cycles 5 et au-delà. Pour le bras « continuation des soins courants », seuls sont considérés les pourcentages observés au cycle 1. Ces pourcentages sont appliqués à chaque cycle.

Tableau 5. Nombre moyen d'infections urinaires par patient par cycle

	Model cycle 1+ Mean ($\pm$ SD)	Model cycles 2-4 Mean ($\pm$ SD)	Model cycle 5+ Mean ($\pm$ SD)
BSC	0.085 ($\pm$ 0.305)	-	-
BOTOX®	0.243($\pm$ 0.532)	0.368 ($\pm$ 0.781)	0.678 ($\pm$ 1.1971)

Abréviation. SD : écart-type

Source. Rapport technique de l'étude médico-économique, fourni par l'industriel

Tableau 6. Utilisation de cathéters par cycle

Parameter (mean, SD*)	Model cycle 1+	Model cycles 2-4	Model cycle 5+
Patients using catheters, %			
BSC	0.002 $\pm$ 0.0002	–	–
BOTOX®	0.062 $\pm$ 0.006	0.028 $\pm$ 0.003	0.026 $\pm$ 0.003
Catheters per patient per day			
BSC	4.667 $\pm$ 0.467	–	–
BOTOX®	2.200 $\pm$ 1.342	1.852 $\pm$ 1.204	2.150 $\pm$ 1.371
Duration, days			
BSC	18.000 ($\pm$ 1.800)	-	-
BOTOX®	47.971 ($\pm$ 31.030)	76.741 ($\pm$ 68.180)	103.389 ($\pm$ 103.110)

Source. Rapport technique de l'étude médico-économique, fourni par l'industriel

Afin d'estimer la reprise chirurgicale après une NMS, les auteurs se sont appuyés sur les données rapportées dans le dernier avis de la CNEDiMTS sur le neuromodulateur INTERSTIM® et publié en décembre 2013. D'après ces données, fondées sur une revue de la littérature (Siddiqui et al. 2010), le pourcentage de reprises se situe entre 3% et 16%. Les auteurs retiennent la valeur haute de 16% (avec un écart-type de 1,6%) dans l'analyse de référence, en s'appuyant sur les résultats de leur revue de la littérature (23,32%) et un pourcentage estimé de retrait du dispositif de 6% (écart-type de 0,6%). Ces probabilités d'événements indésirables de la NMS (reprise et retrait) ne sont appliquées qu'une seule fois (et non pas à chaque cycle à partir du moment où la procédure est réalisée).

Probabilité de survenue d'un arrêt de traitement par toxine botulinique de type A

Les probabilités d'arrêts de traitements sont estimées à partir des pourcentages observés dans les essais pour les cycles 2 à 4. A partir du 5^{ème} cycle, un pourcentage de 1,4% par cycle est appliqué. Ce chiffre s'appuie sur les résultats d'études réalisées en Angleterre sur la toxine botulinique utilisée à moyen et long terme (Veeratterpillay et al. 2013, Dowson et al. 2012).

Tableau 7. Pourcentages d'arrêts de traitement dans le bras toxine botulinique

	Scenario 1*	Scenario 2* (base case)
Cycle 1	0.0%	0.0%
Cycle 2	24.2%	0.0%
Cycle 3	9.8%	15.6%
Cycle 4	2.5%	5.9%
Cycle 5+	1.4%	1.4%

Source. Rapport technique de l'étude médico-économique, fourni par l'industriel

Probabilité de transition vers l'état décès

Les auteurs mentionnent qu'un patient peut décéder quel que soit l'état de santé dans lequel il se trouve et que la probabilité de décès n'est pas dépendante de la pathologie.

Les données de mortalité utilisées sont celles de l'Insee 2010. Ces données sont actualisées pour l'année 2011 par âge et par sexe en tenant compte de la proportion d'hommes et de femmes de la population simulée.

3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La structure du modèle

Type de modèle

La modélisation de Markov est bien décrite et adaptée.

La modélisation des séquences de traitement est bien décrite et elle est conforme au choix des comparateurs fait par les auteurs.

Description des états de santé

Les états retenus dans le modèle de Markov sont justifiés par les auteurs. La structure retenue permet de modéliser de manière correcte la survenue d'événements indésirables, les arrêts et les changements de traitements.

Concernant les événements indésirables retenus, le choix des événements indésirables associés à l'injection de toxine botulinique est explicite et justifié. Les auteurs justifient la non prise en compte d'effets indésirables autres que ceux liés à la reprise chirurgicale pour la NMS par l'absence de données permettant de quantifier les effets (sur les états de santé et les coûts) des événements indésirables ne donnant pas lieu à une reprise du matériel (douleur au site d'implantation, migration de la sonde, infection, etc.). Ce choix est par ailleurs conservateur.

Principales hypothèses simplificatrices sur les états de santé

Les hypothèses faites sur les états de santé sont clairement énoncées. L'impact attendu de l'absence d'effet mémoire est toutefois insuffisamment discuté.

L'hypothèse faite de ne pas considérer une phase initiale du traitement avec une dose plus faible de 50U est acceptable compte tenu de l'absence de données renseignant les résultats d'une telle stratégie posologique ; celle-ci n'ayant pas été mise en œuvre dans les essais.

La durée des cycles

La durée des cycles du modèle est précisée et justifiée.

► La population simulée

En l'absence de données observationnelles sur la population de patients à traiter en France dans l'indication, la question de la représentativité des patients des essais par rapport aux patients à traiter en vie réelle en France se pose, compte tenu notamment de la sur-représentation des patients nord-américains et du pourcentage élevé de femmes dans les essais (87,8%). Concernant les patients nord-américains, ceux-ci sont attendus avoir des caractéristiques différentes de celles des patients français et qui peuvent modifier l'effet traitement : l'indice de masse corporelle (non rapporté) et le volume résiduel mictionnel (d'après les données). Sur avis d'expert sollicité par la CEESP, la différence de volume résiduel mictionnel observée dans les essais entre les patients nord-américains et européens n'est pas cliniquement significative et l'indice de masse corporelle élevé est attendu avoir un impact négatif sur le résultat et donc être en défaveur du bras toxine botulinique dans le modèle. Par ailleurs, toujours sur le même avis d'expert, le sex ratio des patients inclus dans les essais cliniques semble correspondre aux observations de la pratique cou-

rante en France. Par conséquent, sans être pour autant assurée, la représentativité des patients des essais semble acceptable.

► L'estimation des probabilités

Les sources ayant permis d'estimer les probabilités introduites dans le modèle et la façon dont elles ont été estimées sont généralement claires et précisées par les auteurs. Les auteurs mettent en avant que plusieurs de leurs choix sont conservateurs, comme le fait de ne pas avoir modifié la répartition des patients dans le temps pour le bras « continuation des soins courants » ou de ne pas avoir pris en compte les événements indésirables de la NMS ne donnant pas lieu à une reprise. Cependant, certains points ne sont pas suffisamment explicités et génèrent une incertitude qui pourrait être en faveur du produit évalué. Ces points sont détaillés ci-dessous.

Concernant l'estimation des probabilités de transition

Les auteurs indiquent avoir estimé les probabilités de transition entre état d'incontinence sur la base des données regroupées des trois études cliniques (520, 095 et les résultats intermédiaires de l'étude de long terme 096). En outre, ils précisent que dans le bras « toxine botulinique » deux ensembles de probabilités sont considérées : celles appliquées aux cycles 2 à 4 et celles appliquées à partir du cycle 5. Si le calcul des probabilités des cycles 2 à 4 est clairement exposé et repose sur les données agrégées des deux essais de phase 3, celui des cycles 5 et au-delà pose question. En effet, l'étude long-terme est rapportée être mobilisée pour le calcul des probabilités à partir du 5^{ème} cycle sans que soit explicitée la façon dont les résultats de cette étude ont été utilisés et agrégés à ceux des deux essais de phase 3. Par ailleurs, l'utilisation des données de l'étude long-terme pose problème compte tenu i) de sa faible qualité méthodologique et ii) du faible recul clinique actuellement disponible. En effet, cette étude long-terme est prévue pour suivre les patients sur 3 ans mais elle est en cours et seule une analyse intermédiaire est disponible avec un recul maximal de 5 cycles (1 an et 3 mois) pour 137/829 (16,5%) patients. De plus, deux doses ayant été administrées dans cette étude, 35% des patients ont reçu une dose de toxine botulinique plus élevée que celle faisant l'objet de l'évaluation économique (150U vs 100U) : les résultats mobilisés ne concernent donc que le sous-groupe de patients ayant reçu une dose de 100U.

Concernant le bras « continuation des soins courants », le calcul des probabilités de transition est fait à partir des données des patients du bras placebo de l'essai. Les auteurs présentent les différences entre le placebo de l'essai et le traitement par continuation des soins courants du modèle. Ils proposent une analyse en scénario plus proche de la stratégie placebo des essais, en considérant qu'aucun patient ne reçoit d'anticholinergiques et en utilisant les données initiales des patients, c'est-à-dire les données recueillies avant le premier cycle de traitement. Ce scénario ne modifie pas les conclusions. Cependant, dans l'analyse de référence, l'effet des anticholinergiques est supposé être négligeable par les auteurs. Cette dernière hypothèse est peu fondée (analyse en sous-groupe d'un essai dans une autre indication) et aurait dû faire l'objet d'une analyse de sensibilité.

Probabilités associées à la NMS

Concernant les probabilités d'évolution de la prise en charge dans la stratégie thérapeutique en relation avec la NMS, la robustesse des données intégrées dans le modèle pose question. La stratégie de recherche documentaire et les critères de sélection ne sont pas précisés. Les études sélectionnées sont toutes de qualité méthodologique faible (études observationnelles non comparatives). Si les différents critères de réussite utilisés dans les études sont rapportés, ce n'est pas le cas des temps de suivi. Pour estimer les pourcentages de succès du test d'implantation et de succès de la NMS, les auteurs ont fait une moyenne des pourcentages observés dans les différentes études pondérés par le nombre de patients. Les auteurs reconnaissent l'hétérogénéité des données et justifient le recours à une agrégation simple des résultats en faisant référence à trois modèles médico-économiques utilisant cette méthode.

Concernant l'hypothèse d'extrapolation de l'effet du traitement par toxine botulinique sur l'horizon temporel

L'hypothèse de maintien de l'effet de la toxine botulinique sur tout l'horizon temporel, c'est-à-dire 10 ans, repose uniquement sur les résultats d'une analyse intermédiaire de l'étude long-terme où un recul maximal de 1 an et 3 mois est disponible pour une partie seulement des patients (16,5%). De plus, un pourcentage non négligeable des patients inclus (35%) ont reçu une dose plus élevée que celle faisant l'objet de l'évaluation économique (150U vs 100U). Ces données ne sont donc pas suffisantes pour établir le maintien de l'efficacité du traitement sur 10 ans. De plus, les auteurs ne discutent pas la possibilité d'une baisse de l'observance du traitement sur le long terme alors qu'il s'agit d'un mode d'administration contraignant nécessitant une anesthésie locale ou générale en hospitalisation complète ou de jour et que le traitement concerne principalement des personnes âgées. L'incertitude sur le maintien de l'effet traitement nécessite d'être explorée par des analyses de sensibilité testant une diminution de l'effet traitement.

3.4 Mesure et valorisation des états de santé

3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs

► Méthode et données

Analyse en coût par QALY

Les résultats de santé sont mesurés en temps cumulés dans chacun des états de santé.

- Utilités associées aux états de santé

Les scores d'utilité associés aux états de santé sont fondés sur les données recueillies dans le cadre des deux essais de phase 3. Les patients inclus dans ces essais ont rempli un questionnaire I-QOL au moment de leur inclusion, 12 semaines après le traitement et 24 semaines après s'ils ne recevaient qu'une seule dose. Lorsqu'ils recevaient une autre dose, ils remplissaient le questionnaire au moment de recevoir la deuxième dose et, à nouveau, 12 semaines après.

Le questionnaire I-QOL est un questionnaire spécifique visant à évaluer la qualité de vie en cas d'incontinence. Les données recueillies via ce questionnaire sont transformées en score EQ-5D par un algorithme publié par Kay et al. en 2013. Les résultats utilisés sont fondés sur la matrice de pondération des Etats-Unis.

- Désutilités liées aux événements indésirables

Compte tenu de la méthode utilisée, les effets indésirables sont déjà pris en considération dans le calcul des utilités des états de santé. Les auteurs ajoutent toutefois une désutilité associée aux effets indésirables dans le modèle (-0,0014 QALY dans le bras toxine botulinique et de -0,0003 QALY dans le bras « continuation des soins courants »).

Les études disponibles ne permettant pas de documenter cette désutilité, les auteurs font l'hypothèse que la survenue d'un événement indésirable entraîne un décrétement d'utilité de 5% en faisant référence à la publication de Chen et al. d'une analyse médico-économique conduite dans la pathologie où un décrétement d'utilité de 5% était associé aux événements indésirables liés aux anticholinergiques. Ils appliquent ce décrétement à l'utilité associée aux états de santé pendant 5 jours (durée du traitement d'une infection urinaire).

Analyses sur d'autres critères de résultats

Les auteurs ont réalisé des analyses complémentaires en prenant comme critère de résultat de santé :

- le nombre d'épisodes d'incontinence ;
- le nombre de consultations médicales additionnelles ;
- le nombre de protections pour incontinence utilisée ;

- le nombre de sondes utilisées en cas de rétention urinaire ;
- le nombre d'infections urinaires.

Ces résultats sont calculés à partir de la différence d'événements constatés à la fin de la simulation entre les patients traités par la toxine botulinique et ceux traités par le comparateur.

► Résultats

Analyse en coût par QALY

Les auteurs présentent les scores d'utilité liés à chaque état de santé ; ces scores sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8: Score d'utilité par état de santé

Health-state	I-QOL mapped to EQ-5D	
	Mean	SD
Dry	0.915	0.053
> 0 to ≤ 2UIE	0.853	0.070
> 2 to < 5UIE	0.796	0.070
≥ 5UIE	0.767	0.067

Abréviation. UIE : Episode d'incontinence urinaire quotidien, Dry : continent

Source. Rapport technique de l'étude médico-économique, fourni par l'industriel

La méthode met en évidence l'impact d'un changement du nombre d'épisodes d'incontinence sur la qualité de vie. Les auteurs soulignent que le NICE a également mis en évidence le fait que l'incontinence a un impact sur les scores de qualité de vie lorsque ces derniers sont estimés à partir de l'EQ-5D.

En termes de différentiel d'années de vie pondérées par la qualité de vie, dans l'analyse principale, les auteurs estiment que la stratégie par injection de toxine botulinique représente un gain de 0,198 QALY sur 10 ans par rapport à la continuation des soins courants.

Analyses sur d'autres critères de résultats

Les nombres d'événements associés à chacun des autres critères pris en compte selon la stratégie mise en œuvre sont mentionnés dans le tableau ci-dessous. Ce tableau indique également le différentiel entre les deux stratégies considérées.

Tableau 9 : Estimation des résultats de santé par patient et par an

Mean use per year	BOTOX® 100 U	BSC	BOTOX® 100 U vs. BSC
Number of UI episodes	881	1,410	-529
Additional physician visits	1.3	2.4	-1.1
Number of incontinence pads used	881	1,410	-529
CIC use	14.2	0.5	13.7
Number of UTIs	1.7	0.30	1.4

All costs and effects are discounted at 4% annual rate

Notes de traduction. UI : incontinence urinaire, incontinence pads : protections pour incontinence, CIC : sonde pour cathétérisme, UTI : infection urinaire

Source. Rapport technique de l'étude médico-économique, fourni par l'industriel

Concernant ces différents critères de résultats, ceux liés à la survenue d'événements indésirables (infections urinaires et consommation de sondes) sont en défaveur du produit évalué tandis que

ceux corrélés à l'efficacité des traitements sont en sa faveur (épisodes d'incontinence, consultation médicale et consommation de protection).

3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

► Méthode et données

Analyse en coût par QALY

Les données et les sources utilisées pour valoriser les utilités associées aux états de santé et aux événements indésirables sont présentées de façon claire et détaillée par les auteurs.

I-QOL est un questionnaire spécifique. La HAS recommande l'utilisation de questionnaire générique tel que l'EQ-5D. Les auteurs intègrent des scores valorisés à partir de la méthode EQ-5D, mais l'algorithme utilisé pour transformer les résultats du questionnaire I-QOL en scores EQ-5D est non validé en France. Les résultats obtenus à partir de la transformation des données I-QOL par cet algorithme sont comparés aux résultats obtenus avec l'application d'une matrice de pondération validée aux Etats-Unis pour valoriser les scores de préférence issus de questionnaires EQ-5D.

En l'absence d'autres données disponibles, le recours à des données étrangères est acceptable. Les auteurs précisent qu'aucune autre publication n'était disponible pour apprécier l'utilité associée aux états de santé. En outre, ils soulignent que les travaux réalisés pour valider la transformation des scores I-QOL en scores EQ-5D ont été conduits avant qu'une matrice de pondération française ne soit disponible. Ils présentent également les récentes analyses effectuées sur des nouvelles matrices de pondération spécifiques à d'autres pays, dont la France. D'après leurs résultats, la corrélation entre la matrice des Etats-Unis et celles des autres pays est forte, elle est estimée à 99,95%. Par ailleurs, les utilités obtenues par état de santé sont aussi comparables à celles obtenues dans l'évaluation récente du NICE pour le mirabegron. Ces éléments justifient le choix de la méthode retenue, mais ils ne sont cependant pas suffisants pour lever l'incertitude qui y est attachée.

L'ajout d'une désutilité associée aux événements indésirables est une hypothèse conservatrice puisqu'un double compte avec l'estimation des utilités par état de santé n'est pas exclu. L'impact d'un éventuel double compte n'est pas documenté par les auteurs ; il est sans doute faible au regard de la désutilité appliquée. De plus, aucune désutilité associée au mode d'administration de la toxine botulinique et de la NMS n'a été prise en compte du fait de l'absence d'étude disponible sur ce sujet.

► Résultats

Les scores d'utilités associées à chaque état de santé sont clairement présentés par les auteurs.

Les auteurs indiquent que les données d'utilité intégrées dans le modèle sont cohérentes avec les autres données disponibles. Cependant, les éléments permettant de comparer ces données à celles obtenues ne sont pas clairement exposés.

La présentation des résultats de santé fondés sur d'autres critères est claire.

3.5 Mesure et valorisation des coûts

3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

► Coûts pris en compte

Les différentes catégories de coûts prises en compte sont les suivantes :

- coût d'acquisition qui intègre :
 - le coût du traitement par la toxine botulinique

- le coût des anticholinergiques dans le cadre de la continuation des soins courants
 - le coût de la protection pour incontinence (coût supporté par les patients ; les protections n'étant pas intégrées aux paniers de biens remboursés)
- coût d'administration de la toxine botulinique selon que l'injection soit faite dans le cadre d'une hospitalisation ou en hôpital de jour ainsi que le coût d'administration d'un traitement par NMS
- coût de suivi pour les différentes interventions (injection de la toxine botulinique, traitement par NMS et dans le cadre de la continuation des soins courants) qui intègre :
 - le diagnostic
 - les consultations médicales post intervention
 - les coûts associés à la reprise et au retrait du neuromodulateur suite à une NMS
- coût des événements indésirables suite à l'injection de la toxine botulinique et dans le cadre de la continuation des soins courants (sondes et coûts liés aux infections urinaires).

Seuls les coûts directs sont pris en compte dans l'analyse de référence.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure des coûts

- Coûts d'acquisition des traitements

Les ressources consommées pour l'acquisition du traitement par injection de toxine botulinique sont calculés à partir du nombre de doses de 100 U de toxine botulinique reçues.

Sur la base d'avis d'experts, il est considéré que 10% des patients reçoivent des anticholinergiques dans le cadre de la continuation des soins courants. Les doses quotidiennes et les parts de marché des différents traitements sont documentés afin d'estimer les quantités de ressources consommées de manière mensuelle.

Les ressources consommées en termes de protections utilisées en cas d'incontinence sont estimées dans les deux stratégies envisagées à partir de l'avis des experts. Il est considéré qu'une protection est utilisée par épisode d'incontinence.

- Coûts d'administration et de suivi des traitements

Les ressources consommées pour le diagnostic et l'éligibilité au traitement sont prises en compte. Ces ressources sont considérées comme identiques quelle que soit la stratégie de prise en charge envisagée par la suite. Le coût du diagnostic est donc appliqué aux patients des deux bras une seule fois au cycle 0. Cette hypothèse est justifiée par le fait que tous les patients du modèle sont en échec aux anticholinergiques et qu'ils doivent tous bénéficier d'un bilan pour déterminer quelles sont les possibilités de prise en charge. Ces ressources sont estimées à partir de l'étude française d'Hermieu et al. en 2013.

Les ressources consommées au moment de l'administration de la toxine botulinique dépendent du mode de prise en charge des patients : en hôpital de jour ou dans le cadre d'une hospitalisation traditionnelle. La proportion de patients ayant recours à l'un ou l'autre de ces modes de prise en charge provient de l'étude française de Dode et al. 2009.

Après une injection de toxine botulinique, les ressources consommées dans le cadre du suivi standard (hors événement indésirable) sont estimées sur la base d'avis d'experts qui considèrent que le suivi médical est le même quel que soit l'état de santé. Dans l'analyse de référence, il est considéré que le patient consulte trois fois par an un spécialiste la première année et une fois la seconde année.

La procédure NMS peut se faire en une ou deux étapes. La proportion de patients recevant la procédure en une ou deux étapes provient de l'étude de Leroi et al. en 2011 : 56,7 % recevront une procédure en une étape. Les ressources associées à la reprise du dispositif, à son retrait ou à son changement sont également prises en compte. Après une NMS, le nombre de consultations médi-

cales annuelles est estimé sur la base d'avis d'experts. Par rapport au suivi des patients en soins courants, les patients ayant été implantés avec un neuromodulateur bénéficient de six visites additionnelles la 1^{ère} année et de 3 visites la 2^{ème} année, soit en moyenne 4,5 visites par an supplémentaires les 2 premières années. Par ailleurs, il est mentionné que le dispositif doit être changé tous les cinq ans. Les auteurs s'appuient sur les données d'une fiche d'informations aux patients de 2010 rédigée par l'Association Française d'Urologie (AFU) et sur l'avis d'experts. L'étude française de Leroi et al. en 2001 fait elle référence à une durée de vie moyenne de 7 ans des neuromodulateurs. La CNEDiMTS mentionnait dans son avis du 3 décembre 2013 une durée de vie neuromodulateur dispositif INTERSTIM II comprise entre 3 et 7 ans.

Dans le cadre de la continuation des soins courants, aucun coût d'administration n'est pris en compte. Il est considéré que le patient consulte une fois par an un spécialiste et deux fois par an un généraliste.

- Coûts des événements indésirables

En cas d'infection urinaire, sur avis d'experts, un traitement moyen de 7 jours par antibiothérapie est envisagé. En cas de rétention urinaire, un traitement par cathétérisme (auto/hétérosondage) est retenu. Les pourcentages d'infections urinaires et d'utilisation de sondes proviennent des essais cliniques.

Valorisation des coûts

- Coûts d'acquisition des traitements

- le coût du traitement par toxine botulinique est déterminé par l'industriel et appliqué à tous les patients recevant un traitement ou un retraitement par toxine botulinique ; il est de 220,64 € TTC par dose de 100U ;
- le coût des anticholinergiques dans le cadre de la continuation des soins courants sont valorisés à partir des prix des médicaments référencés dans les bases de l'assurance maladie
- le coût des protections d'incontinence est valorisé à partir d'un site de consommateur et est estimé à 0,35 € TTC.

- Coûts d'administration et de suivi des traitements

Le coût du diagnostic et de l'éligibilité au traitement a été valorisé à 565,41 €. Ce coût est appliqué à chaque patient quel que soit le bras de traitement.

Le coût d'administration de la toxine botulinique en hôpital de jour est valorisé à partir de deux méthodes. La première méthode se fonde sur les résultats de l'étude de microcosting de Dode et al. 2009 (723 € - le coût du traitement retenu dans l'étude, soit 213 € au total). La deuxième méthode valorise le prix à partir de l'échelle nationale des coûts à méthodologie commune (ENC MCO) 2011 en fonction du GHM le plus fréquemment associé à l'acte de la classification commune des actes médicaux (CCAM) JDLE900 « injection de toxine botulinique dans la musculature vésicale par urétrocystoscopie ». Le coût d'administration obtenu avec cette seconde méthode est plus élevé : 1 230,4 €. Le coût de la procédure dans le cadre d'une hospitalisation est valorisé en utilisant cette seconde méthode. Le coût d'administration incluant l'acquisition du traitement est estimé à 2 300,71€.

Le coût d'administration de la NMS est valorisé à partir de l'ENC MCO 2011, identifiée à partir des GHM les plus souvent reliés aux actes associés à la procédure dans la CCAM. Il est estimé à 4 617,01 € pour la procédure en une étape et à 4 398,90 € pour la procédure en deux étapes. Le coût du dispositif étant supérieur au coût du GHM, les auteurs l'ajoutent pour estimer le coût global de la procédure. Ce coût est valorisé à partir du prix renseigné dans la liste des produits et prestations (LPP), qui est de 5 385 €. Ces données sont également utilisées pour valoriser les coûts liés au retrait du dispositif ou à son changement, comme dans l'étude de Leroi et al., les reprises sont valorisées sur la base du prix de l'acte de la CCAM DEMP002 « contrôle et réglage transcutané secondaire d'un simulateur cardiaque » .

Les consultations de spécialistes et de généralistes relatives aux coûts du diagnostic et du suivi sont valorisées sur la base des données de l'assurance maladie, respectivement à 25 € et à 23 €.

Les coûts des traitements et des dispositifs utilisés dans le cadre de la survenue d'événements indésirables sont valorisés à partir de la base de données des médicaments de l'assurance maladie et de la LPP.

Calcul du coût

Les coûts sont appliqués à chacune des stratégies comparées en fonction de la proportion de patients dans chacun des états de santé et en intégrant le coût d'acquisition, d'administration et de surveillance des traitements reçus dans la stratégie.

Les coûts non disponibles en euros 2012 sont actualisés en se basant sur l'indice des prix à la consommation. Les auteurs ont pris en compte dans le cadre d'analyses complémentaires les coûts des GHM actualisée dans l'ENC-MCO 2012 lorsque ces derniers ont été disponibles.

► Résultats de l'analyse de coût

Les coûts sont présentés par stratégie en distinguant les différents postes de dépenses.

Tableau 10 : Coût total estimé par patient sur 10 ans.

Costs over the 10 year time horizon	BOTOX® 100 U	BSC	Incremental cost: BOTOX® 100 U vs. BSC
Treatment costs	€12 164	€738	€11 426
Administration costs	€11 576	-	€11 576
Drug costs	€22	€172	- €151
Diagnostic costs	€565	€565	-
Adverse events	€1,037	€127	€910
UTI costs	€682	€112	€570
CIC costs	€355	€13	€341
Incontinence pads cost	€2,580	€4,180	-€1,599
Physician visits	€273	€546	-€273
Cost of downstream therapy with SNS	€724	€6 485	- € 5 761
Total societal perspective costs	€16 778	€12 075	€ 4 703

Notes de traduction. UTI : infection urinaire, CIC : sonde pour cathétérisme, incontinence pads : protections pour incontinence, SNS : neuromodulation des racines sacrées

Source. Rapport technique de l'étude médico-économique, fourni par l'industriel

Lorsque les GHM liés à la NMS sont actualisés à partir de l'ENC-MCO 2012, la stratégie incluant un traitement par toxine botulinique coûte 16 778 € et la continuation des soins courants coûte 12 075 €. La stratégie avec la toxine botulinique représente alors un surcoût de 4 703 € par rapport à la stratégie continuation des soins courants.

3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

► Coûts pris en compte

Les postes de coûts intégrés dans le modèle sont présentés par les auteurs et la non prise en compte des coûts suivant est justifié comme suit :

- les coûts de transport au motif que l'estimation de ces coûts impliquerait la réalisation d'une importante étude *ad hoc* ;
- les dépassements d'honoraires au motif que l'estimation qui en est faite par l'assurance maladie correspond à une moyenne nationale, toutes pathologies confondues. Une analyse en scénario incluant ces coûts est proposée à partir des données statistiques de l'Assurance maladie

de 2010 concernant les spécialités chirurgie urologique, gynécologie médicale et neurologie. Dans cette analyse, ces coûts ont été inclus aux coûts de suivi pré et post-traitement.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure des coûts

- Ressources consommées relatives aux traitements administrés dans le cadre des différentes stratégies

L'estimation des ressources consommées concernant les traitements reçus est clairement présentée. En outre, les auteurs justifient et testent l'impact de certains choix pouvant potentiellement poser question.

Pour le bras « toxine botulinique », aucun traitement par anticholinergiques n'est poursuivi après la première injection. Or, l'article français de Dode et al. en 2009 indiquait que 52% des patients avaient continué un traitement par anticholinergiques alors qu'ils avaient déjà reçu plusieurs injections de toxine botulinique. Les auteurs expliquent que ce pourcentage concerne la prise en charge d'hyperactivité vésicale d'origine neurogène et que les experts interrogés considèrent qu'il n'est pas applicable à l'hyperactivité vésicale idiopathique. D'après eux, aucun traitement par anticholinergique ne sera poursuivi dans le cadre d'un traitement par toxine botulinique.

Concernant les soins prodigués dans le bras « continuation des soins courants », la description de la stratégie fait mention de la poursuite d'une thérapie comportementale. Les auteurs soulignent ne pas avoir pris en compte les coûts associés à la thérapie comportementale en raison de l'absence de données françaises et de recommandations. Ce choix semble conservateur, dans la mesure où il est attendu que le coût associé à cette thérapie soit plus élevé dans le bras « continuation des soins courants ».

- Ressources consommées relatives à l'administration et au suivi des traitements

Concernant le suivi, il n'est pas évident de savoir comment s'articule le suivi d'une première injection avec un retraitement. Par ailleurs, les arguments qui fondent l'avis des experts ne sont pas présentés. Concernant les ressources consommées dans le cadre de la procédure NMS, les auteurs ont considéré le taux de reprise le plus élevé des données disponibles en justifiant leur choix sur la base d'une revue de la littérature faite en interne dont la robustesse des résultats pose question (Cf. paragraphe sur l'estimation des probabilités 3.3.2).

- Ressources consommées relatives à la prise en charge des effets indésirables

L'estimation des ressources consommées lors de la survenue d'effets indésirables est clairement présentée. Deux remarques peuvent être faites :

- ▶ aucun test en laboratoire n'est prévu en cas de survenue d'une infection urinaire sans que cela soit justifié par les auteurs ;
- ▶ la durée de l'antibiothérapie retenue pour mesurer la désutilité associée aux événements indésirables n'est pas la même que celle retenue pour mesurer les coûts (5 jours versus 7 jours).

Sur la forme, le tableau récapitulant l'ensemble des coûts pris en compte, les hypothèses formulées pour mesurer les coûts et les données sources est très utile. Cependant, concernant la présentation des coûts associés à la NMS, certaines données apparaissent plusieurs fois. La présentation des coûts de suivi n'est pas claire.

Valorisation des coûts

Les sources et la méthode à partir desquelles les différents coûts sont valorisés sont généralement explicites et transparentes. Cependant, certains choix posent question et ne sont pas suffisamment justifiés par les auteurs.

Concernant l'estimation des coûts d'administration de la toxine botulinique, deux méthodes différentes sont disponibles et aboutissent à des résultats divergents (213 € + 220,64 € d'acquisition du produit versus 1230,40 €). En l'absence de GHM spécifique, le recours à la littérature est accep-

table puisque les deux alternatives sont testées. Cependant, la plupart des coûts d'administration inclus dans le modèle autre que celui-ci sont estimés sur la base de la seconde méthode. En outre, l'étude de Dode et al. de 2009 à laquelle les auteurs font référence conclut que le coût du GHM 24C21Z (1 241 €) couvre le coût hospitalier des injections intra-détrusoriennes de la toxine botulinique dans la prise en charge des blessés médullaires et des patients atteints de sclérose en plaques. L'étude tend à conclure que les coûts des GHM sont cohérents avec les coûts hospitaliers engagés. L'étude souligne également que certains coûts inclus dans l'ENC-MCO n'ont pas été pris en compte (coûts généraux, logistiques et d'amortissement, notamment) et mentionnent alors les limites de l'exercice en soulignant que peu de patients intégrés dans leur analyse avaient des dépenses moyennes qui correspondaient à celles des 37 248 patients rattachés au GHM dans l'ENC-MCO (969/37248). Cette étude est réalisée sur la base de questionnaires remplis au sujet de la prise en charge de 88 patients. Compte tenu de ces éléments et dans le but de diminuer l'incertitude sur le résultat, la HAS a demandé lors de l'échange technique que l'analyse de référence prenne en compte la méthode de valorisation à partir de l'ENC-MCO. De ce fait, seuls les résultats obtenus à partir de cette méthode sont retenus. .

Concernant la valorisation des coûts associés à la NMS, les auteurs s'appuient sur le coût moyen des GHM les plus fréquemment associés aux actes correspondant à l'implantation du dispositif INTERSTIM. Les GHM reflètent le coût complet et intègrent les facturations en sus du GHS. De ce fait, le prix du dispositif médical est déjà compris dans la valorisation de l'ENC-MCO. Or, les auteurs ajoutent systématiquement le prix du dispositif en sus au coût moyen des GHM au motif que ce dernier est plus faible que le coût du dispositif et ce, y compris pour des GHM spécifiques de la pose d'un neuromodulateur. Ce choix fait plus que doubler le prix de la procédure NMS. La méthode adoptée semble donc inadéquate pour rendre compte des coûts liés à la pose du neuromodulateur.

Concernant la valorisation des coûts associés à un échec de la procédure NMS, le choix de considérer que le retrait du dispositif a le même coût que son implantation introduit une incertitude potentiellement favorable au produit. Les auteurs mentionnent que, selon les experts, l'alternative choisie par Leroi et al. en 2011 de valoriser le coût d'un retrait à partir de l'acte CCAM AZGA001 « Ablation d'un générateur sous-cutané de stimulation du système nerveux central » (valorisé actuellement à 46,34€) n'est pas réaliste car elle ne tient pas compte de l'hospitalisation. L'argument des auteurs selon lequel le retrait et la pose implique une hospitalisation n'est toutefois pas suffisant pour justifier que le même coût moyen de GHM soit utilisé d'autant que ce dernier intègre, en théorie, le prix du dispositif.

Calcul du coût

Les éléments mentionnés dans le rapport technique permettent de comprendre comment est calculé chacun des postes de coûts.

► Résultats de l'analyse de coût

La présentation des auteurs est claire et les postes de coûts sont distingués.

Le coût du traitement par injection de toxine botulinique est supérieur aux coûts des traitements dans la stratégie continuation des soins courants. Il en est de même pour la prise en charge des événements indésirables. La différence de coût en faveur du produit évalué s'explique principalement au regard des coûts liés à la procédure NMS, à la réduction du nombre de protections utilisées et de consultations médicales.

3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

3.6.1 Présentation par les auteurs

► Résultats de l'étude médico-économique

Dans l'analyse prenant en compte une perspective sociétale, un horizon temporel de 10 ans, un taux d'actualisation à 4 %, et actualisant les GHM liés à la NMS à partir de l'ENC-MCO 2012, le RDCR de la stratégie avec toxine botulinique est de 23 707 € par rapport à une stratégie « continuation des soins courants ».

Tableau 11 : Résultats de l'analyse de référence

Comparator group	Total costs	Life-years	QALYs	Incremental cost	Incremental life-years	Incremental QALYs	ICER
BOTOX® 100 U	16 778 €	9,581	6,810	4 703 €	-	0,198	23 707 €
BSC	12 075 €	9,581	6,612				

Source. Rapport technique de l'étude médico-économique, fourni par l'industriel

La différence de coûts entre BOTOX et BSC est de 4 703 € sur un horizon temporel de 10 ans.

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Analyse de sensibilité déterministe

Les bornes inférieures et supérieures des différents paramètres testés en analyse de sensibilité sont définies à partir de l'écart-type des observations des essais. Lorsque l'écart type n'est pas disponible, une variation de $\pm 10\%$ de la valeur de référence est appliquée. Pour certains paramètres, les bornes testées sont fondées sur les recommandations de la HAS (taux d'actualisation ou coût d'acquisition du produit évalué). Un tableau récapitule tous les paramètres pris en compte avec les valeurs minimum et maximum testées pour chacun d'entre eux. Ces valeurs correspondent soit aux bornes de l'intervalle de confiance à 95% du paramètre quand il pouvait être calculé à partir des données cliniques, soit à une variation de $\pm 10\%$ de la valeur de référence en cas d'absence d'information sur la variation du paramètre dans des rapports d'étude, soit à des valeurs issues d'autres sources de données (avis d'experts par exemple).

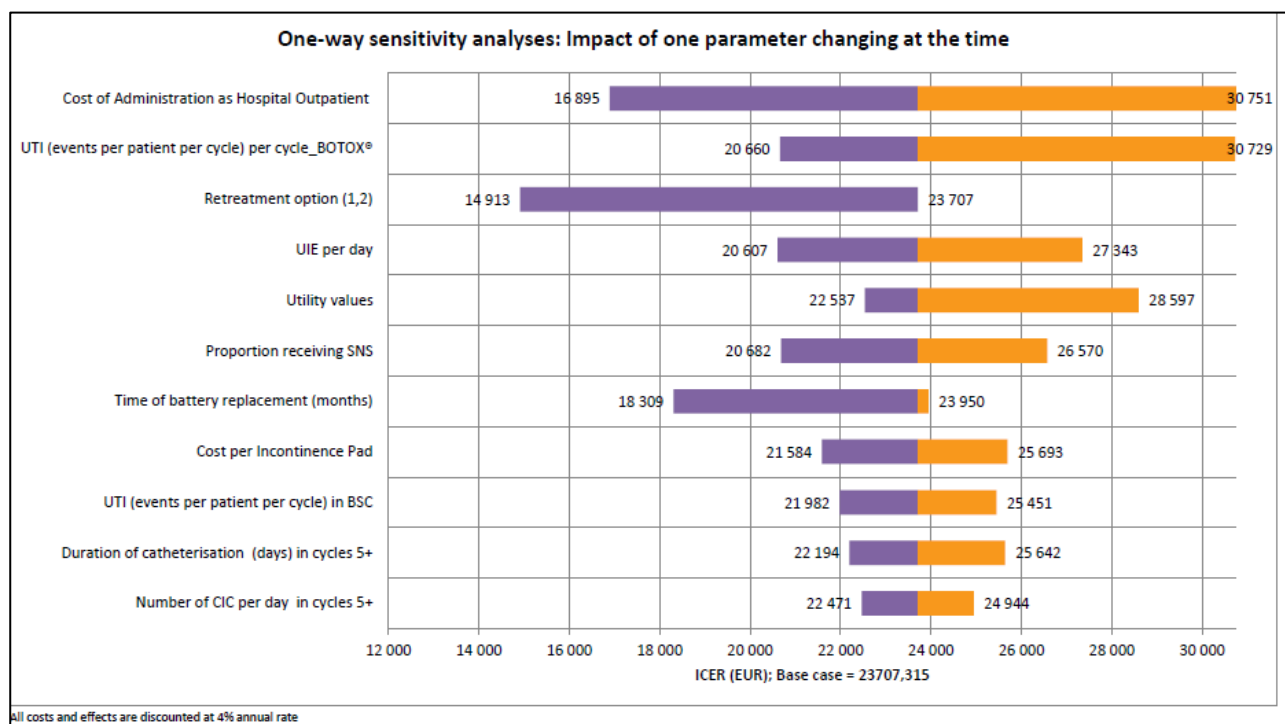
Certains paramètres sont testés dans le cadre d'une analyse de sensibilité déterministe multivariée comme par exemple les différentes valeurs d'utilités associées aux états de santé selon le traitement considéré.

Les analyses de sensibilité portent sur une centaine de paramètres incluant notamment :

- les différents coûts intégrés dans le modèle ;
- les valeurs d'utilité ;
- les paramètres d'efficacité ;
- le taux d'actualisation.

Les variables ayant un impact supérieur à 10% sur le niveau du RDCR sont présentées dans le graphique de Tornado.

Compte tenu des valeurs testées, les paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR sont : le coût d'administration de la toxine botulinique en hôpital de jour, le nombre d'infections urinaires par cycle dans le bras « toxine botulinique » et l'option d'un retraitement pour les patients non répondeurs à la toxine botulinique au premier cycle. Dans ces analyses, le RDCR de la stratégie avec toxine botulinique par rapport à la continuation des soins courants varie de 14 913 € à 30 751 € par QALY.

Figure 3 : Graphique de Tornado (Source : réponses aux questions techniques, août 2014)

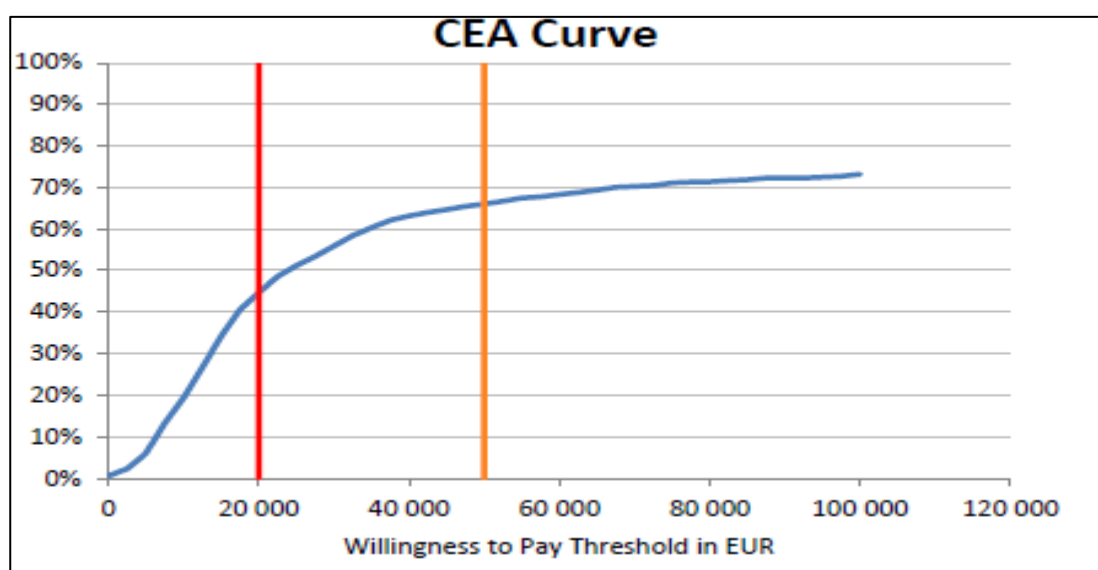
Notes de traduction. UTI : infection urinaire, UIE : épisode d'incontinence urinaire, CIC : sonde pour cathétérisme, incontinence pads : protections pour incontinence

Source. Rapport technique de l'étude médico-économique, fourni par l'industriel

Analyse de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste est basée sur 1 000 itérations de Monte Carlo. Elle est réalisée en faisant varier les mêmes paramètres que ceux testés dans les analyses de sensibilité déterministes. Un tableau rapporte pour chaque paramètre testé, la famille de loi de distribution choisie (Normale, Bêta ou Gamma) ainsi que les deux paramètres des lois Bêta ou Gamma le cas échéant. Les lois Normales sont caractérisées par la valeur de référence comme paramètre de position. Le paramètre de dispersion n'est pas explicitement rapporté, seules sont mentionnées les bornes testées dans l'analyse déterministe. Le choix des lois de distribution est justifié en référence aux bonnes pratiques de modélisation de Briggs et al. en 2006 et de Briggs et al. en 2003.

La courbe d'acceptabilité montre que le RDCR de la toxine botulinique sur un horizon temporel de 10 ans, a une probabilité de 45% d'être inférieur à environ 20 000 € par QALY, et de 65% d'être inférieur à environ 50 000 € par QALY. Le niveau de confiance sur le RDCR est au mieux de 70%. Ce niveau de confiance est atteint pour un RDCR supérieur à environ 65 000 € par QALY.

Figure 4 : Courbe d'acceptabilité (Source : réponses aux questions techniques, août 2014)

Source. Rapport technique de l'étude médico-économique, fourni par l'industriel

Analyse de sensibilité en scénario

Compte tenu du fait que les analyses en scénario étaient fondées sur la méthode de valorisation de l'injection de la toxine botulinique par la méthode de microcosting, les résultats de ces analyses ne sont pas présentés dans cet avis.

Une seule analyse en scénario fondée sur l'analyse de référence retenue par la CEESP est disponible dans le dossier de l'industriel. Cette analyse teste l'impact d'une réduction de l'horizon temporel à 5 ans et à 1 an. Ces résultats montrent que le RDCR diminue sur des horizons temporels plus courts : à 5 ans le RDCR de la toxine botulinique par rapport à la continuation des soins courants est de 17 065 € (versus 23 707 € à 10 ans) et cette stratégie est dominante à 1 an.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Les auteurs testent la validité interne du modèle en se fondant sur une check-list présentée dans les annexes du rapport technique. Ils précisent par ailleurs que la validation interne du modèle a été testée en comparant les résultats du modèle avec les données des essais cliniques. Les valeurs du modèle sont généralement conformes à celles du modèle et la différence est en défaveur du produit évalué (surestimation de la réduction du nombre d'épisodes d'incontinence dans le bras « continuation des soins courants »).

Les auteurs abordent l'incertitude liée au modèle en mentionnant notamment le choix des états de santé et l'absence de prise en compte d'autres événements que les épisodes d'incontinence urinaires pouvant affecter la qualité de vie (urgences, miction nocturne). L'analyse de sensibilité en scénario prenant en compte ces éléments n'a pas pu être exploitée car elle n'était pas fondée sur l'analyse de référence retenue par la CEESP.

3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité

► Résultats de l'étude médico-économique

La présentation des principaux résultats de l'analyse de référence est claire et elle est conforme aux recommandations de la HAS.

Seuls les résultats fondés sur la méthode de valorisation du coût d'administration de la toxine botulinique à partir des GHM sont retenus dans la mesure où cette méthode correspond à celle utilisée pour valoriser les coûts d'administration des autres traitements et lève l'incertitude liée à l'estimation des coûts dans l'étude de microcosting.

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Analyse de sensibilité déterministe et probabiliste

Les résultats des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sont correctement décrits. Les paramètres et les variations testées ainsi que les sources utilisées sont clairement présentées pour les deux types d'analyses de sensibilité. Pour l'analyse probabiliste, le choix des lois de distribution appliquées est documenté et justifié. Cependant, les indicateurs statistiques de la loi choisie (quantiles par exemples) permettant d'évaluer la pertinence de ce choix au regard des variations plausibles du paramètre ne sont pas présentés.

Conformément aux recommandations de la HAS, les résultats des analyses de sensibilité univariées sont présentés dans un graphique de Tornado et ceux de l'analyse probabiliste sont présentés avec une courbe d'acceptabilité. Le choix des bornes testées n'est cependant pas toujours très clair et ne semble pas toujours permettre de prendre en compte la variabilité décrite dans la littérature ou attendue, compte tenu de l'incertitude sur l'estimation des paramètres. Cela semble notamment être le cas concernant les bornes testées pour les paramètres suivant :

- le coût d'administration d'une NMS (pose, retrait ou changement) ; les bornes testées sont faibles ;
- le nombre de consultations médicales réalisées dans le cadre du suivi des différentes stratégies ;
- le taux de reprise après une NMS ; les bornes testées [13,98% ; 18,08%] ne semblent pas cohérentes au regard des données disponibles qui permettent d'envisager une variation de ce taux de 3% à 16%.

Analyse de sensibilité en scénario

Seule une analyse en scénario testant l'impact d'une réduction de l'horizon temporel à 5 ans et à 1 an est réalisée à partir de l'analyse de référence retenue par la CEESP.

Par ailleurs, la HAS a testé un scénario en considérant que le coût d'administration de la NMS était équivalent au coût moyen des GHM de l'ENC-MCO 2012 sans ajouter le prix du dispositif. Dans ce scénario, le RDCR de la toxine botulinique par rapport à la continuation des soins courants est de 32 512 € par QALY. Le RDCR augmente donc d'environ 10 000 € par QALY par rapport à celui de l'analyse de référence lorsque le coût du dispositif n'est pas ajouté au coût d'administration de la neuromodulation, démarche recommandée compte tenu de la méthode de valorisation adoptée.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Les auteurs récapitulent les différents tests qu'ils ont effectués pour s'assurer de la validation interne du modèle et en donnent les principales interprétations.

Concernant la validation externe du modèle, les auteurs ne discutent pas suffisamment leur résultat par rapport à ceux des études antérieures. L'évaluation économique de Siddiqui et al. en 2009 concluait par exemple que la NMS était plus coûteuse, mais également plus efficace que la toxine botulinique.

3.7 Commentaires généraux

L'estimation de nombreux paramètres du modèle, comme la justification de certains choix méthodologiques ou de données de coûts reposent sur l'avis des experts. L'avis des experts a notablement contribué à l'estimation des probabilités associées à la NMS et à l'estimation, comme aux

choix en matière de valorisation, des ressources consommées en association avec les différents traitements reçus et dans le cadre de leur suivi.

Les auteurs indiquent que cet avis se fonde sur le recueil de l'opinion de treize professionnels de santé français dont le profil et la déclaration d'intérêt sont précisés. Leur avis a été recueilli à l'occasion d'une réunion organisée par l'industriel au cours de laquelle un questionnaire (joint à la réponse écrite aux questions techniques) leur a été soumis. Les auteurs mentionnent que chaque réponse aux questions posées a été validée de façon consensuelle par les experts présents. Il n'est pas fait mention de la manière dont ce consensus a été obtenu et aucun compte rendu des discussions n'est proposé. Les informations fournies ne permettent pas de savoir si le questionnaire a d'abord été rempli individuellement par chaque expert avant d'être discuté et, le cas échéant, si ces réponses convergées ou non en amont. Par ailleurs, les déclarations d'intérêt montrent que les treize experts ont des liens d'intérêts avec l'industrie et, notamment, avec la société Allergan.

4. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau de synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
L'insuffisance des données cliniques chez les hommes ne permet pas de faire une analyse en sous-groupe en fonction du sexe alors qu'une interaction entre le sexe et l'effet du traitement a été mise en évidence.	-		
Modélisation			
Hypothèse d'effet négligeable des anticholinergiques non suffisamment étayée.	-		
L'utilisation faite de l'étude de long terme dans l'estimation des probabilités n'est pas claire.	-		
Manque de robustesse des données intégrées dans le modèle pour simuler l'effet et la survenue d'événements suite à une neuromodulation.	-		
Hypothèse d'extrapolation du maintien de l'effet du traitement par toxine botulinique observé dans les essais à court terme sur tout l'horizon temporel.		+	
Mesure et valorisation des résultats de santé			
Les données d'utilité intégrées dans le modèle proviennent de la transformation de données issues d'un questionnaire spécifique (I-QOL) en scores EQ-5D par un algorithme non validé en France et dont les résultats ont été comparés à ceux obtenus à partir d'un questionnaire EQ-5D valorisé à partir d'une matrice de pondération américaine.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Non prise en compte des coûts de transport.	-		
Mesure et valorisation des ressources consommées dans le cadre de la NMS fondées sur des hypothèses et données dont la validité pose question (ajout du prix du dispositif aux coûts des GHM liés à l'acte de pose et retrait valorisé avec les mêmes GHM, notamment). Ces hypothèses sont favorables au produit évalué.		+	
Présentation des résultats, analyses de sensibilité et validité du modèle			
Les bornes choisies dans le cadre des analyses de sensibilité déterministes et dans l'analyse probabiliste ne sont pas toujours suffisantes pour prendre en compte l'incertitude sur les paramètres testés.	-		
Validité externe du modèle insuffisamment discutée.	-		

5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

Choix structurants

1. **Pouvez-vous justifier l'absence d'analyse en sous-groupes sur des éléments pouvant influencer l'effet du traitement et la qualité de vie, comme le sexe et l'âge ?**
2. **Pouvez-vous décrire plus précisément le comparateur « continuation des soins courants » et discuter l'adéquation de ce traitement avec le placebo des essais ?**
3. Pouvez-vous justifier la non prise en compte dans le modèle du mirabegron (BETMIGA®) ? Pouvez-vous discuter l'impact potentiel de la prise en compte de cette option thérapeutique en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique ?
4. Pouvez-vous argumenter l'absence de prise en compte dans le modèle de la chirurgie après échec de la neuromodulation ?

Modélisation

5. **Pouvez-vous préciser l'articulation entre les différentes options thérapeutiques, en précisant notamment si un patient du bras « Botox® » en arrêt ou en échec de traitement, a le même pourcentage d'éligibilité à la neuromodulation et le même délai pour accéder à ce traitement que les patients du bras « continuation des soins courants ». Une justification de ce choix est attendue.**
6. **Compte tenu des données disponibles (résultats à un an des essais de phase 3 et analyse intermédiaire de l'étude long-terme), pouvez-vous expliquer quels arguments fondent l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement à 10 ans ?**
7. La population simulée est celle des deux essais de phase 3 où il est constaté :
 - une sur-représentation des patients nord-américains (93/136 centres) ;
 - un volume résiduel mictionnel plus élevé chez les patients nord-américains pouvant indiquer une sévérité différente de la pathologie ;
 - un pourcentage très élevé de femmes (88%).

Pouvez-vous discuter de l'impact potentiel de ces éléments, ainsi que celui d'autres caractéristiques des patients non rapportées dans le dossier comme l'indice de masse corporelle, sur les résultats de Botox® dans la population française ?
8. **Pouvez-vous préciser quelles sont les données sources utilisées à partir du 5^{ème} cycle pour le calcul 1) des différentes probabilités à intégrer dans le modèle et 2) des délais entre deux injections ?**
9. **Si l'étude long-terme est mobilisée pour le calcul des probabilités, pouvez-vous discuter l'impact de l'utilisation d'une dose plus élevée de traitement (Botox® 150U) pour un nombre non négligeable de patients (35%) sur les résultats ?**
10. **Pouvez-vous fournir un tableau rapportant toutes les probabilités par cycle (probabilités de transition, de succès et d'événements indésirables dont la reprise et le retrait du neuromodulateur) ?** En effet, le rapport technique ne précise pas comment sont utilisés les pourcentages d'événements dans le temps, par exemple, 16% de taux de retraits.
11. Pouvez-vous préciser : 1) quelles sont les données sources utilisées pour le calcul des probabilités de transition vers l'état Décès et 2) si le sexe et l'âge de la population simulée ont été pris en compte dans ce calcul ?
12. Contrairement à ce qui est mentionné p. 24 du rapport technique, il semble que dans l'analyse de référence aucun traitement par anticholinergiques ne soit prescrit un mois avant une nouvelle injection de Botox®. Pouvez-vous justifier ce choix et discuter l'impact d'une prise en compte d'une co-prescription sur les coûts et les résultats ?

13. Pourquoi avoir retenu seulement deux événements indésirables (EI) pour la stratégie Botox® et exclu la dysurie et le volume d'urine résiduelle ?

Mesure des résultats de santé (QALY)

14. La HAS recommande l'utilisation de questionnaire générique tel que l'EQ-5D. Si les auteurs intègrent des scores valorisés à partir de la méthode EQ-5D, l'algorithme utilisé pour transformer les résultats du questionnaire I-QOL en scores EQ-5D, n'a pas été validé en France. Les résultats obtenus à partir de la transformation des données I-QOL par cet algorithme sont comparés aux résultats obtenus avec l'application d'une matrice de pondération validée aux Etats-Unis pour valoriser les scores de préférence issus de questionnaires EQ-5D. **D'autres publications étaient-elles disponibles pour apprécier l'utilité associée aux états de santé du modèle ? Si oui, quels arguments justifient de ne pas les avoir pris en compte, a minima en analyse de sensibilité ?**

Mesure des coûts

15. Les coûts suivants ont-ils été pris en compte, si non pour quelles raisons ? :
- Les coûts des transports ;
 - Les dépassements d'honoraires.
16. Des précisions sont attendues pour justifier les choix suivants et expliciter leur impact sur les résultats :
- La description de la continuation des soins courants fait mention de la poursuite d'une thérapie comportementale. Pourquoi ne pas avoir pris en compte les coûts associés à cette thérapie ?
 - Le coût de diagnostic semble correspondre aux ressources consommées en amont d'une injection de Botox® mentionné dans les recommandations (Hermieu et al. en 2013). **Pouvez-vous justifier le choix d'avoir imputé ce coût dans les deux stratégies alors que les patients ont déjà reçu une 1^{ère} ligne de traitement et qu'aucune modification substantielle de la prise en charge n'est attendue dans le bras « continuation des soins courants » et de l'avoir pris en compte qu'une fois et non avant chaque injection dans le bras « Botox® » ?**
 - **Le choix d'avoir valorisé le coût d'administration de Botox® à partir de l'étude de Dode et al. 2009 (coût de 213 €) n'est pas cohérent avec la méthode utilisée pour estimer les autres coûts d'administration qui ont, eux, été valorisés à partir des GHM les plus fréquemment associés aux actes identifiés. Pouvez-vous justifier de ne pas avoir utilisé en analyse de référence cette dernière méthode pour estimer le coût d'administration de Botox® ?**
17. Concernant l'estimation des ressources consommées par la procédure NMS :
- Quelle est la différence entre les deux types de procédures NMS (une ou deux étapes) en termes de ressources consommées (une description des deux procédures est attendue) ? Pourquoi le coût total des procédures en une étape et en deux étapes est finalement valorisé au même coût dans le modèle (10 002,01 €)?
 - **Comment justifier que les ressources consommées soient les mêmes pour un retrait que pour une implantation du dispositif ?**
 - **Comment justifier que la reprise du neuromodulateur soit assimilée à celle d'un stimulateur cardiaque ?** Pouvez-vous préciser quel acte de reprise d'un stimulateur cardiaque a été utilisé, sachant qu'il en existe plusieurs.
 - Pouvez-vous indiquer l'estimation agrégée que vous faites à partir de votre revue de littérature du taux de reprise ?

- **Concernant la valorisation des coûts associés à la NMS, les auteurs ajoutent systématiquement le prix du dispositif au GHM tout en mentionnant que le dispositif n'est pas inscrit sur la liste en sus. Ce choix n'est pas cohérent. Comment le justifiez-vous ?**
- Dans le tableau 18, s'agit-il du nombre de visites par cycle ou par an ?

Résultats et analyses de sensibilité

18. **Quels sont les résultats du modèle et les analyses de sensibilité déterministes et probabiliste si l'analyse de référence prenait en compte :**
 - la méthode de valorisation du coût d'administration de Botox® testée dans l'analyse de scénario (1230,4 €) ;
 - un coût d'administration d'une NMS sans ajouter le coût du dispositif si ce dernier n'est pas inscrit sur la liste en sus dans le bras Botox® ;
 - les coûts des GHM liés à l'administration de Botox® valorisés aux tarifs de l'ENC 2012 (ENC 2012 : 01C10 J : 5 120 euros, 01C101 : 8 469 euros, 11C081 : 3 031 euros, 11 C08T : 2 068 euros) ; les coûts retenus (fondés sur des tarifs et ramenés en €2012 à partir de l'indice des prix à la consommation) étant éloignés des coûts de l'ENC 2012.
19. Combien de simulations ont été réalisées dans l'analyse de sensibilité probabiliste ?
20. Dans le tableau de l'annexe 9 sont indiquées les valeurs minimum et maximum des paramètres testés en analyse de sensibilité (colonnes Min Value et Max Value). Dans le cas de l'analyse de sensibilité probabiliste où des distributions sont attribuées aux paramètres, la signification de ces valeurs n'est pas claire (s'agit-il de quantiles ? Si oui, lesquels ?). Pouvez-vous fournir, pour chaque paramètre, des indicateurs statistiques de la distribution choisie permettant d'apprécier la pertinence de ce choix au regard de l'incertitude existante sur les valeurs possibles du paramètre (p.ex. médiane, 1^{er} et 9^{ème} déciles, 1^{er} et 3^{ème} quartiles et/ou moyenne et écart-type).
21. Concernant les analyses de sensibilité déterministes et probabiliste réalisées, une justification du choix des bornes testées, des distributions ou des hypothèses est attendue pour les paramètres faisant l'objet des questions suivantes :
 - **Pourquoi aucune variation du coût d'administration (hors acquisition) n'a été testée dans les analyses de sensibilité déterministes alors que l'estimation de ce paramètre est incertaine ?**
 - Pourquoi aucune hypothèse n'a été faite pour tester l'impact d'une variation de la proportion de patients traitée en hôpital de jour dans la stratégie avec Botox® ?
 - Les bornes définies [9 874 -10 130] pour tester le coût d'administration d'une NMS (pose, retrait ou changement) peuvent-elles être davantage justifiées ?
 - **Compte tenu de l'incertitude autour du nombre de consultations médicales réalisées dans le cadre du suivi des différentes stratégies, les bornes testées sont-elles suffisantes ?**
 - **Les bornes définies pour tester l'impact de la désutilité associées aux événements indésirables [2-0.05849] peuvent-elles être davantage justifiées ?**
 - La borne inférieure choisie pour tester le nombre d'infections urinaires dans le bras « continuation des soins courants » est négative. Qu'est-ce que cela signifie ?
 - Les bornes testées concernant le taux de reprise après une NMS sont toutes les deux supérieures au taux pris en compte dans l'analyse de référence. Ce choix doit être davantage justifié.

- Dans le rapport technique, il est fait référence à des analyses de sensibilité testant le pourcentage de patients recevant des anticholinergiques entre deux injections de Botox®. Cette analyse a-t-elle été réalisée ? La variation autour des 15% est-elle suffisante pour prendre en compte l'incertitude autour de ce paramètre (l'article français de Dode et al. en 2009 indiquait que 52% des patients continuaient un traitement par anticholinergiques alors qu'ils avaient déjà reçu plusieurs injections de Botox®) ?
- **Les auteurs annoncent des analyses de sensibilité sur la durée entre deux retraitements p. 24 du rapport technique. Pouvez-vous préciser à quelles analyses il est fait référence ?**

22. Concernant les analyses en scénarios, des analyses complémentaires sont attendues pour tester les paramètres suivants:

- **Les données d'utilité en testant le modèle par exemple avec des données issues d'autres sources ;**
- **Le coût d'administration d'une NMS en envisageant la possibilité que ce coût intègre le coût d'acquisition du dispositif pour un coût total intermédiaire entre le coût actuel du GHM et le coût du GHM actuel plus coût du dispositif ;**
- **La stabilité de l'effet du traitement par Botox® après plusieurs injections en envisageant la possibilité d'un décretement d'efficacité à partir du 5ème cycle ;**
- **La poursuite des anticholinergiques en incluant un scénario avec un taux supérieur de patients sous anticholinergiques entre deux traitements par Botox® que le taux retenu dans le bras placebo.**

Validation

23. Pourquoi ne pas avoir conduit de test de réplication pour tester la validité interne du modèle ?
24. Une description précise de la méthode de recueil des avis d'experts est attendue (nombre, mode d'exercice et déclaration de conflit d'intérêt; méthode de recueil et d'analyse de leurs réponses).

Vérification et erreurs

25. Dans le tableau 14 du rapport technique, le coût de Vesicare® et de Ceris®, obtenus à partir de la BDM, ne coïncident pas avec les coûts trouvés : 30,62€ au lieu de 35,40€ et 7,05€ au lieu de 4,90€ respectivement.

A la suite du projet d'avis validé le 14 octobre 2014 l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 25 novembre 2014.

Bibliographie

- Briggs AH, Ades AE, Price MJ. Probabilistic sensitivity analysis for decision trees with multiple branches: use of the Dirichlet distribution in a Bayesian framework. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak.* août 2003;23(4):341–350.
- Briggs AH, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*, Oxford, Oxford University Press, 2006
- Chapple C, Sievert K-D, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* août 2013;64(2):249–256.
- Chen HW, Bercik RS, Werner EF, Thung SF. Cost-effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended release Tolterodine for overactive bladder. *The Journal of Urology* 2012; 187: 178-184
- Dode X, Ruffion A, Denys P, Game X, Amarenco G, Seze MD, et al. Évaluation « coût conséquence » d'une nouvelle approche thérapeutique par la toxine botulinique pour la prise en charge des patients neurologiques présentant une hyperactivité du détrusor. *J Pharm Clin.* 1 juill 2009;28(3):157–165.
- Dowson C, Watkins J, Khan MS, Dasgupta P, Sahai A. Repeated botulinum toxin type A injections for refractory overactive bladder: medium-term outcomes, safety profile, and discontinuation rates. *Eur Urol.* avr 2012;61(4):834–839.
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- HAS. Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé. Avis de la CNEDiMTS. INTERSTIM (I ET II). 3 décembre 2013 [Internet]. [cité 10 avr 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-12/interstim_i_et_ii.pdf
- Hermieu J-F, Ballanger P, Amarenco G, Chartier-Kastler É, Cosson M, Costa P, et al. Recommandations pour l'utilisation de la toxine botulinique de type A (Botox®) dans l'hyperactivité vésicale réfractaire idiopathique. *Prog En Urol* [Internet]. [cité 14 nov 2013]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1166708713007379>
- Kay S, Tolley K, Colayco D, Khalaf K, Anderson P, Globe D. Mapping EQ-5D utility scores from the Incontinence Quality of Life Questionnaire among patients with neurogenic and idiopathic overactive bladder. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* avr 2013;16(2):394–402.
- Leroi A-M, Lenne X, Dervaux B, Chartier-Kastler E, Mauroy B, Normand LL, et al. Outcome and cost analysis of sacral nerve modulation for treating urinary and/or fecal incontinence. *Ann Surg.* avr 2011;253(4):720–732.
- NICE. Urinary incontinence in neurological disease. Issued : August 2012. NICE clinical guideline 148. Disponible sur : <http://www.nice.org.uk/guidance/cg148/resources/guidance-urinary-incontinence-in-neurological-disease-pdf>
- NICE. Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder. Issued: June 2013. NICE technology appraisal guidance 290.
- Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol.* juin 2013;189(6):2186–2193.
- Siddiqui NY, Amundsen CL, Visco AG, Myers ER, Wu JM. Cost-effectiveness of sacral neuromodulation versus intravesical botulinum A toxin for treatment of refractory urge incontinence. *J Urol.* déc 2009;182(6):2799–2804.
- Siddiqui NY, Wu JM, Amundsen CL. Efficacy and adverse events of sacral nerve stimulation for overactive bladder: A systematic review. *Neurourol Urodyn.* 2010;29 Suppl 1:S18–23.

Veeratterapillay R, Harding C, Teo L, Vasdev N, Abroaf A, Dorkin TJ, et al. Discontinuation rates and inter-injection interval for repeated intravesical botulinum toxin type A injections for detrusor overactivity. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* févr 2014;21(2):175-178.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr