



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 mai 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. **BOTOX – Extension d'indication**

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Personne n'a à quitter la salle. Je vais chercher M. Lengliné.

██████████, pour la HAS.- La demande concerne BOTOX, indiqué dans le traitement de l'incontinence urinaire liée à une hyperactivité détrusorienne d'origine neurologique, dont en pratique les blessés médullaires d'une part et les patients atteints de sclérose en plaques d'autre part, qui sont en échec aux traitements par anticholinergique.

La Commission a rendu un avis en juillet 2012 avec les attendus de la Commission. L'objet de l'examen concerne les réponses que le laboratoire fournit à la Commission par rapport à ses attentes. Par ailleurs, nous avons souhaité que la Commission se prononce sur une modification du RCP, qui correspond tout de même à une extension d'indication, puisque désormais le médicament chez les patients atteints de sclérose en plaques peut être prescrit que les patients utilisent l'auto-sondage ou non, ce qui peut avoir des conséquences. Le Professeur Clanet, rapporteur sur ce dossier, va éclairer ces points.

Pour rappeler les conclusions de la Commission, c'était à l'époque dans le traitement de l'hyperactivité vésicale détrusorienne conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et chez ceux atteints de sclérose en plaques et utilisant l'auto-sondage comme mode mictionnel. La Commission avait noté dans l'avis rendu que des études avaient été demandées par l'AFSSAPS, notamment une étude sur les injections répétées et une étude évaluant l'intérêt de BOTOX à la plus faible posologie dans la sous-population des patients atteints de SEP ayant conservé une miction spontanée. La Commission avait souhaité être tenue informée de ces données.

Par ailleurs, concernant les données dont on disposait en 2012, l'évaluation du produit était faite chez 690 adultes inclus dans deux études randomisées comparatives en double aveugle, injections de toxine botulique de type A à deux doses possibles 200 U (dose retenue par l'AMM) ou 300 U versus placebo. Les patients inclus avaient en moyenne 31 épisodes d'incontinence urinaire par semaine, dont l'origine était une sclérose en plaques (47 %) ou une lésion médullaire (53 %). Ils étaient tous en échec aux anticholinergiques oraux. L'auto-sondage était le mode mictionnel de 30 % des patients atteints de sclérose en plaques et de 80 % de ceux atteints d'une lésion médullaire.

Le critère principal de jugement était la réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par semaine six semaines après l'injection. Les deux études démontraient une efficacité de BOTOX à la dose de 200 U par rapport au placebo avec une réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par semaine 6 en faveur de BOTOX par rapport au placebo de l'ordre de neuf épisodes d'incontinence urinaire par semaine.

Nous avons des résultats de critères secondaires, dont score de qualité de vie, proportion de patients répondeurs, également en faveur de l'intervention. Des données comparatives

suggéraient également des résultats analogues chez les patients ayant reçu une seconde injection 12 semaines après la première. La commission notait qu'on ne disposait pas de données cliniques sur la réduction des complications rénales.

Dans ses conclusions, la Commission avait souhaité disposer de données complémentaires documentant d'une part le respect des conditions de prescription de BOTOX, qui sont strictes, décrites par l'AMM et reprises par la Commission. Elle souhaitait également avoir davantage d'information sur le maintien de l'efficacité et de la tolérance lors de réadministration de ce produit susceptible d'être prescrit au long cours.

À l'occasion de cet examen, le laboratoire revendique un maintien du SMR important et de l'ASMR III octroyée en 2012 dans l'ensemble de l'indication.

Quelles données le laboratoire a fournies ? Nous disposons, d'une part, des résultats d'une étude observationnelle, multicentrique, l'étude BOREAL, dont nous vous avons déjà présenté la méthodologie. Je vais aller vite, puisque nous avons discuté de BOTOX il y a un mois dans une indication similaire, les patients ayant une incontinence urinaire cette fois-ci de cause idiopathique.

Cette étude visait à documenter en pratique médicale le respect de la prescription et des modalités d'injection de BOTOX. Nous disposons également des données visant à documenter le maintien de l'efficacité et la tolérance de BOTOX dans le cadre d'une utilisation au long cours. Pour cela, le laboratoire présente les résultats finaux de l'étude non comparative de suivi des patients ayant complété les études de phase III. Enfin, nous avons les résultats d'une étude de phase III comparative randomisée contre placebo comparant l'efficacité et la tolérance de BOTOX à la dose de 100 UI, donc une dose plus faible, par rapport au placebo, chez des patients atteints de SEP et qui n'utilisait pas l'auto-sondage intermittent, ce qui soutient la modification de libellé.

Concernant les données observationnelles, je vais vite. Nous avons déjà présenté la méthodologie. Il me semblait qu'elle était plutôt adéquate pour ce type d'étude. Je peux détailler. Je ne veux pas que ce soit péjoratif. Le laboratoire fait l'étude, et je ne voudrais pas donner l'impression que l'on va vite. Je peux détailler si vous le souhaitez, mais cela apparaît clairement dans le document préparatoire. Nous avons passé en revue à la fois les aspects méthodologiques et les résultats. L'étude tend à montrer une utilisation conforme du médicament en termes d'indication et de conditions d'utilisation. Il y a quand même des mésusages qui sont révélés notamment sur les conditions d'utilisation, mais cela ne me paraît pas rédhibitoire. Par contre, cette étude transversale montre des effets indésirables en termes d'infection et de rétention urinaire. Nous les voyons mieux dans l'étude de suivi des deux études randomisées.

Je vais être rapide sur ces deux études qui, à mon sens, ne sont pas très adéquates pour documenter le maintien de l'efficacité. Les résultats sont favorables : chez les patients répondeurs, nous avons un maintien de l'efficacité. En tout cas, l'ordre de grandeur de la réduction des épisodes d'incontinence semble se conserver chez ces patients. Néanmoins, il

faut interpréter les résultats avec une certaine réserve. Il y a un biais d'attrition important qui se comprend, pas seulement parce que le produit ne marche pas, mais aussi parce que les patients arrêtent. Il y a un biais de sélection évident. On ne sélectionne que les répondeurs. Il n'y a pas de groupe contrôle. Cela limite l'interprétation des résultats en termes d'efficacité, en tout cas pour documenter sérieusement au long cours l'efficacité de ce médicament.

Concernant la tolérance du produit, nous trouvons un certain nombre de patients victimes d'infection urinaire d'une part et de rétention urinaire d'autre part.

Nous allons nous arrêter plus longuement sur la troisième étude qui documente l'intérêt du produit chez les patients atteints de sclérose en plaques et qui n'utilisent pas l'auto-sondage intermittent propre à l'inclusion. C'est une étude faite à la demande de l'ANSM. C'est une étude de phase III randomisée, groupe parallèle, double aveugle, versus placebo.

Le critère principal était le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire quotidiens six semaines après injection. 144 patients ont été inclus dans cette étude et randomisés. Tous ont reçu au moins une dose de traitement. 66 ont reçu BOTOX et 78 un placebo. C'était une randomisation par centre qui avait été privilégiée plutôt qu'une randomisation centralisée.

Parmi les 144 patients, 90 % ont complété l'étude. L'âge moyen des patients était de 51 ans avec une majorité de femmes incluses (88 %). Tous les patients avaient un antécédent d'hyperactivité détrusorienne neurologique, et tous avaient reçu un anticholinergique avant l'inclusion.

Concernant le résultat sur le critère principal de jugement d'efficacité, à l'inclusion, le nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire quotidiens était de l'ordre de 4,18 épisodes dans le groupe BOTOX 100 U versus 4,32 dans le groupe placebo. À six semaines, on a une réduction du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire quotidiens est plus important dans le groupe BOTOX que dans le groupe contrôle avec une différence ajustée de 2,32 épisodes d'incontinence urinaire quotidiens.

Nous avons également regardé les résultats sur les critères secondaires, critères d'intérêt en particulier : patients répondeurs, patients continents, score de qualité de vie. Globalement, tous ces résultats documentent l'efficacité et vont dans le sens de la lecture du résultat sur le critère principal. Par contre, peu de patients ont reçu une deuxième injection.

Un focus sur la qualité de vie. Dans l'indication hyperactivité détrusorienne neurologique, des données de qualité de vie sont documentées en tant que critère secondaire, à la fois par l'étude BOREAL, par le suivi des patients répondeurs des études comparatives. Toutes ces données suggèrent un effet favorable sur la qualité de vie des patients recevant BOTOX dans cette indication. Cela va dans le sens de l'appréciation que la Commission avait faite en 2012 avec l'ASMR III.

En termes d'effets indésirables, plusieurs modifications ont été faites et ne concernent pas que cette indication. Elles sont rapportées dans le document préparatoire. J'ai repris le plan de

gestion de risque avec des risques importants identifiés (des infections du tractus urinaire, des épisodes de rétention urinaire) mais également une aggravation de sclérose en plaques, qui est un risque important potentiel relevé.

Au total, nous avons une étude observationnelle de méthodologie acceptable, répondant aux attentes de la Commission, à savoir qui documente l'utilisation du produit et dont les résultats ne sont pas alarmants mais rassurants. Deuxième point, concernant le maintien de l'efficacité au long cours, nous n'avons pas trop de nouvelles données solides. Les données disponibles suggèrent que le produit est efficace chez certains patients, mais c'est difficile d'aller plus loin. Nous n'avons pas d'élément de comparaison.

Puis, nous avons l'étude contre placebo qui permet d'octroyer l'AMM aux patients atteints de sclérose en plaques et qui n'utilisent pas l'auto-sondage à l'inclusion. Cela permet d'ouvrir sur une question. Nous avons discuté de cela au bureau. Chez les patients atteints de SEP dont le mode mictionnel est spontané, ils doivent être en mesure, c'est-à-dire qu'ils doivent accepter et savoir le faire, de pratiquer l'auto-sondage si la prescription de BOTOX est faite. C'est une condition indispensable pour le bon usage du produit et pour ne pas avoir de problème, notamment en termes de rétention urinaire.

M. LE PRÉSIDENT.- Bien sûr.

M. le P^r CLANET.- Je vais vous proposer trois groupes de remarques sur le dossier BOTOX.

Premièrement, concernant l'étude BOREAL, c'est une étude observationnelle qui permet de se rendre compte de l'utilisation pratique par nos collègues neuro-urologues qui utilisent le BOTOX dans cette indication est de bonne qualité. Elle répond à des recommandations qu'ils ont publiées il y a quelques années, et ils y tiennent. Nous pouvons en tirer cela.

Deuxièmement, concernant les études de long cours, le laboratoire propose des études de suivi des études précédentes et des études randomisées. C'est un sujet important que de savoir ce que deviennent au long cours les patients ayant une hyperactivité détrusorienne, qui sont sous auto-sondage, et qui ont régulièrement (entre tous les 8 et 12 mois) une injection complémentaire. Est-ce que cet effet thérapeutique est durable puisque ces patients ont ces troubles de façon prolongée ?

Les études présentées montrent une diminution du nombre de patients qui continuent d'utiliser des auto-sondages. C'est un sujet que se pose actuellement l'ensemble des experts dans ce domaine parce qu'ils constatent qu'indépendamment des patients qui veulent arrêter le traitement ou qui ont eu des infections, il y a un tas de facteurs, qui permettent d'arrêter, mais il y a pour certains une diminution progressive de l'efficacité des traitements. Deux études ont été publiées après sept ans, montrant qu'entre 40 et 50 % des patients ont arrêté après sept ans, bien qu'il y en ait encore 45 % qui après 10 ans continuent le traitement. Se pose le problème de la perte d'efficacité progressive avec une réflexion sur la possibilité d'un effet neutralisant d'anticorps antitoxine botulique pour lequel il y a des études plus spécifiques en cours. Des collègues urologues proposent, lorsqu'il y a une perte d'efficacité, peut-être parce

qu'il n'y aurait pas d'antigénicité croisée, ce qui est un peu étonnant, de changer de toxine botulique. Le problème de très long cours se pose encore actuellement, mais pour tous les patients ayant une hyperactivité détrusorienne neurologique, que ce soient les traumatisés médullaires ou les sclérosés en plaques, c'est une amélioration tout à fait significative par rapport à ces problèmes.

Troisièmement, cela concerne les sclérosés en plaques qui ne font pas d'auto-sondage. Je voudrais faire un point par rapport aux troubles vésico-sphinctériens dans la sclérose en plaques. Ils sont fréquents, ils sont précoces, c'est-à-dire que beaucoup de patients qui sont ambulatoires et qui vivent une vie professionnelle et personnelle normale ont des troubles vésico-sphinctériens qui leur empoisonnent la vie. Cela peut être l'hyperactivité détrusorienne, donc les urgenturies, les incontinences, mais aussi de la dysurie, liée soit à l'hyperactivité du sphincter ou soit à une diminution de l'activité du détrusor. Il y a une multiplicité de troubles vésico-sphinctériens dont l'expression clinique est parfois un peu équivoque. Ces troubles évoluent dans le temps. Un patient qui est stable à un moment x, six mois plus tard ou un an plus tard, peut être déstabilisé sur ces troubles vésico-sphinctériens, sans que cela n'ait rien à voir avec l'évolution de la maladie. C'est un problème qui évolue de manière spécifique.

Dedans, l'hyperactivité détrusorienne et les incontinences, c'est fréquent, c'est, parmi les troubles vésico-sphinctériens, 30 à 40 %.

Il y a des recommandations de prise en charge. Avant le recours au spécialiste, il y a un algorithme suivi par l'ensemble des spécialistes, qu'ils soient rééducateurs, neurologues ou urologues pour la prise en charge et le traitement. Nous arrivons aux patients qui sous anticholinergique continuent d'avoir des pertes d'urine. Par conséquent, à ceux-là aujourd'hui, nous proposons l'élargissement de l'indication et donc la toxine botulique. La petite étude qui a été faite confirme l'efficacité. Le problème, c'est que quand vous allez mettre de la toxine botulique dans la vessie, vous avez une augmentation du résidu post-mictionnel possible puisque vous diminuez l'activité du détrusor. Dans l'étude, un patient sur six aura nécessité du recours aux auto-sondages parce qu'il ne peut plus uriner. C'est un des points importants. Si les patients sont améliorés par cette approche, il est clair qu'ils ont un risque plus élevé de mettre en place des auto-sondages. Si cela se produit, il faut qu'ils aient la possibilité d'effectuer ces auto-sondages. Il faut les prévenir que ce risque va exister.

Dernier point, que vont-ils devenir dans la durée ? L'étude est courte. On a deux cycles. Au bout du quatrième, cinquième cycle, est-ce qu'ils ne seront pas obligatoirement passés aux auto-sondages ?

Dans cette indication, ce risque existe. Il me paraît important de préciser qu'on doit dire aux patients qu'il y a un risque de rétention, et qu'il faudra faire des auto-sondages. Deuxièmement, les auto-sondages, ça ne s'invente pas. Il faut être formé à cela.

À partir de là, je considère que la toxine botulique par rapport aux troubles vésico-sphinctériens neurologiques est un apport important. Je ne crois pas qu'il y ait de modification à apporter à ce que nous avons proposé en SMR et ASMR, mais je pense qu'il faut ajouter ces éléments et bien

les préciser dans la stratégie de manière à ce qu'il n'y ait pas de problème par rapport à cette extension d'indication un peu particulière.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour cette précision qui pour l'utilisation du BOTOX est très importante. Il y a un risque d'auto-sondage. Si tu arrêtes le BOTOX, les choses se résolvent d'elles-mêmes ?

M. le P^r CLANET.- Oui, mais le problème du BOTOX, c'est que l'effet est de quelques mois. Après, si tu l'arrêtes, effectivement... Il ne faut pas oublier que cela fluctue. Un patient qui a une hyperactivité du détrusor peut avoir une dyssynergie vésico-sphinctérienne, et là, de toute façon, ce sont les auto-sondages.

M^{me} le D^r DEGOS.- Les auto-sondages peuvent-ils être faits de façon prolongée sans qu'il y ait des risques majeurs d'infection urinaire ?

M. le P^r CLANET.- Il y a des risques d'infection urinaire avec les auto-sondages, mais je rappelle que beaucoup de patients présentent une rétention chronique et que c'est un facteur extrêmement fréquent d'infection urinaire chez les scléroses en plaques. Quand elles sont faites dans de bonnes conditions, des conditions propres d'hygiène tout à fait satisfaisante, le risque est faible.

M^{me} le D^r DEGOS.- On y arrive.

M. le P^r CLANET.- Oui.

M. le P^r MERCIER.- Je parle sous le conseil de mon voisin, qui connaît cela mieux que moi. Chez les enfants qui doivent être auto-sondés pour éviter les infections urinaires, nous faisons une intervention où on tubule la vessie pour avoir un orifice continent au niveau de l'ombilic. L'auto-sondage est, semble-t-il, beaucoup mieux toléré alors que cette technique un peu invasive, exposant aux complications d'infection urinaire doit être travaillée. Je n'ai pas regardé le sujet. Chez les enfants, c'était une des bonnes solutions, alors qu'il y a l'air d'avoir des problèmes résiduels considérables chez l'adulte.

M. le P^r CLANET.- Je ne connais pas cela chez l'adulte, mais je suis, dans les patients que j'ai vus, un nombre important de patients qui font des auto-sondages. Il y a deux phases. Quand on leur annonce qu'il faut faire des auto-sondages, ce n'est pas simple. Il y a une réticence psychologique à aborder ce type d'approche. En général, ils sont formés par nos collègues dans de bonnes conditions. La majorité d'entre eux disent ensuite que « il n'y a pas photo » entre avant, quand ils n'avaient pas d'auto-sondage et des problèmes d'urgenterie, incontinence, etc., et après, où il trouve qu'il y a une nette amélioration de la qualité de vie. Il y a eu énormément de progrès fait dans les sondes utilisées. Dans la vie quotidienne, la majorité des patients sont satisfaits de faire des auto-sondages, sans dispositif spécifique comme celui que tu précises qui, à mon sens, n'est pas utilisé chez l'adulte.

M. Le P^r MERCIER.- Autre chose, l'orifice qui est juste sous l'ombilic est plus facile à visualiser que les autres orifices naturels.

M. le P^r CLANET.- Je suis également des patients assez sévèrement handicapés avec des spasticités des inducteurs qui font des auto-sondages quotidiens dans des conditions correctes.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans autre question, la première réponse à la question, là, c'est une extension d'indication SEP avec auto-sondages ou non. Pour toi, cela ne change rien. En termes d'efficacité, tu ne changes rien. Sur l'efficacité au long cours, il y a un point d'interrogation que nous aurons du mal à résoudre. Tu serais partisan de ne rien changer.

M. le D^r LENGLINÉ.- Une petite remarque de forme, est-il utile de faire mention de tous les effets secondaires du BOTOX, y compris quand c'est utilisé dans d'autres sites que la vessie ? Cela n'a pas vraiment de sens.

[REDACTED], pour la HAS.- La toxine botulique peut diffuser à distance du site d'administration. C'est un souci potentiel. Je pense que les effets indésirables ne sont pas étiologie dépendants mais injection dépendants.

M. le P^r CLANET.- Je pense qu'il faut ajouter un point sur cela. Les doses utilisées dans des indications neurologiques, comme la spasticité, les dystonies, sont des doses beaucoup plus importantes dans lesquelles des effets indésirables arrivent quand avec la vessie aux doses utilisées, ce n'est pas le cas.

[REDACTED], pour la HAS.- Comme il y a répétition des doses, je ne sais pas...

M. le D^r BLONDON.- Si j'ai bien entendu, [REDACTED] a signalé des aggravations de SEP liées au BOTOX. M. Clanet n'en a pas parlé.

M. le P^r CLANET.- Il n'y a pas eu de rapport d'aggravation ou de poussées de sclérose en plaques. Ce qui peut aggraver, c'est une infection urinaire. Avec une infection urinaire, vous avez momentanément une aggravation des symptômes neurologiques, puis les patients récupèrent. Il n'y a pas de poussée ou une évolutivité inflammatoire de la maladie engendrée par la toxine botulique.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans autre question, nous pouvons passer au vote sur ce produit qui rend réellement service et qui n'a pas de comparateur.

Qu'est-ce pour le maintien du SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité.

L'ASMR est III, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : unanimité.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire