

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

BOTOX (toxine botulique), myorelaxant



Intérêt clinique important dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique et progrès thérapeutique modéré dans la stratégie thérapeutique y compris lorsque les patients atteints de sclérose en plaques ont un mode mictionnel spontané

L'essentiel

- ▶ BOTOX a désormais l'AMM chez l'adulte dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN) conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et les patients atteints de sclérose en plaques.
- ▶ Il peut désormais être utilisé chez des patients atteints de SEP et un mode mictionnel conservé. Les patients doivent être avertis de contacter leur médecin s'ils ont des difficultés mictionnelles car les sondages intermittents seront nécessaires.
- ▶ Des données d'utilisation d'une étude observationnelle indiquent que les conditions de prescription de BOTOX sont bien respectées en France dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique.
- ▶ On ne dispose toujours pas de données cliniques établissant l'efficacité au long cours.
- ▶ Le risque de rétention urinaire et/ou d'infections urinaires, confirmé, doit être pris en compte et surveillé.

Indications préexistantes*

BOTOX a déjà l'AMM dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique (HVI) associée à des symptômes et d'autres indications dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique, les troubles de l'oculomotricité et la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs (Cf. AMM pour plus de précisions).

Stratégie thérapeutique

- L'objectif du traitement vise à réduire les fuites urinaires entre les mictions et la rétention chronique d'urine pour améliorer la qualité de vie du patient et à préserver le haut appareil urinaire.
- La prise en charge associe autosondage et traitement pharmacologique ou chirurgie. L'autosondage permet d'obtenir une vidange régulière complète et volontaire de la vessie. Le traitement pharmacologique lutte contre la cause d'incontinence et contribue à prévenir les risques de complications sur le haut appareil urinaire en réduisant les pressions endovésicales au cours du remplissage. En 1^{ère} intention, chez l'adulte, il fait appel aux médicaments anticholinergiques. L'effet de ces médicaments peut devenir insuffisant ou être à l'origine d'effets indésirables gênants et/ou graves. Dans certaines situations cliniques et en cas d'échec aux anticholinergiques, le recours à la chirurgie de dérivation, continente ou non continente, devient nécessaire.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
BOTOX reste un traitement de 2^e intention après échec ou intolérance aux anticholinergiques. Il peut être désormais envisagé chez des patients atteints de SEP et ayant un mode mictionnel conservé. Les patients doivent être informés que des sondages intermittents propres pour vider leur vessie pourront être nécessaires. BOTOX ne doit pas être administré chez les patients ayant une infection de l'appareil urinaire au

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

moment du traitement, en cas de rétention urinaire aigüe ou chronique lorsque le sondage intermittent est contre-indiqué ou refusé par le patient. Il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens de contraception, sauf nécessité majeure.

Données cliniques

- Les résultats d'une étude observationnelle française montrent que BOTOX est prescrit le plus souvent en conformité avec les préconisations du RCP et de l'avis de la Commission en termes de respect de l'indication et des conditions d'injection.
- La phase d'extension ouverte des deux études pivots de phase III ne permet pas de bien documenter le maintien de l'efficacité et la tolérance en cas de réadministration de BOTOX chez les patients atteints de HDN. Ces données suggèrent que la taille d'effet serait conservée en cas de réadministration de BOTOX chez les patients atteints de HVI suivis dans cette étude. Mais, compte tenu de l'attrition, de l'absence de contrôle et du suivi uniquement des patients répondeurs et tolérants à l'issue de la phase comparative de ces deux études, ces données ne permettent pas de démontrer le maintien de l'efficacité dans la population cible au long cours.
- Chez les adultes atteints de SEP, une étude de phase III comparative versus placebo a évalué, l'efficacité et la tolérance d'une dose inférieure de toxine botulinique A (100 U), en comparaison au placebo, chez 144 patients conservant une miction spontanée. A l'inclusion, le nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire quotidiens a été de 4,18 ($\pm$ 3,167) dans le groupe BOTOX 100 U et de 4,32 ($\pm$ 2,415) dans le groupe placebo. A la 6^e semaine, la réduction du nombre moyen d'épisodes d'incontinence quotidiens (critère de jugement principal) a été plus importante dans le groupe BOTOX 100U que dans le groupe placebo, avec une différence ajustée de - 2,32 épisodes d'IU quotidiens (IC95% [-2,97 ; - 1,66]), $p < 0,001$.
- Les données disponibles confirment que, parmi les effets indésirables, la survenue d'infections urinaires et d'une rétention urinaire doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par BOTOX reste important dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et chez les patients atteints de SEP y compris lorsqu'ils ont un mode mictionnel spontané.
- L'amélioration du service médical rendu** par BOTOX est modérée (ASMR III), y compris lorsque les patients atteints de SEP ont un mode mictionnel spontané.
- Avis favorable au maintien de la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 5 juin 2019 (CT-17656)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »