

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 novembre 2014

BOTOX 50 UNITES ALLERGAN poudre pour solution injectable

Boite de 1 flacon (CIP : 34009 370 831 4 0)

BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable

Boite de 1 flacon (CIP : 34009 562 088 8 3)

BOTOX 200 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable

Boite de 1 flacon (CIP : 34009 370 832 0 1)

Laboratoire ALLERGAN France SAS

DCI	toxine botulinique de type A
Code ATC (2013)	M03AX01 (myorelaxant à action périphérique)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant : - 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et - fréquence urinaire définie par un nombre de mictions $\geq$ 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. »

SMR	Important
ASMR	BOTOX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de l'hyperactivité vésicale chez les patients en échec des traitements médicamenteux et non médicamenteux (traitements comportementaux et de la rééducation périnéo-sphinctérienne).
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de seconde intention, en cas d'échec du traitement médicamenteux (par anticholinergique et par agoniste des récepteurs bêta-3 adrénergiques), des traitements comportementaux et de la rééducation périnéo-sphinctérienne.
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date de l'AMM initiale : - 22 août 2000 pour le dosage à 100 Unités Allergan - 22 février 2006 pour les dosages à 50 et à 200 Unités Allergan. Date de l'extension d'indication faisant l'objet de cet examen : 6 mai 2014.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Réservée à l'usage hospitalier L'administration de BOTOX nécessite la réalisation d'un acte de la CCAM (chap. 8.2.3.12 : injection de toxine botulinique dans la musculature vésicale par urétrocystoscopie). La HAS a rendu un avis positif pour l'inscription de cet acte à la CCAM le 22 octobre 2012 dans le cadre du traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique de l'adulte. L'administration de BOTOX dans l'extension d'indication aux formes idiopathiques relève de cet acte.

Classification ATC	2013 M M03 M03A M03AX M03AX01	Muscles et squelette Myorelaxants Myorelaxants à action périphérique Autres myorelaxants à action périphérique toxine botulinique
--------------------	--	---

02 CONTEXTE

Demande d'inscription aux Collectivités pour les dosages à 50 unités, 100 unités et 200 unités de la spécialité BOTOX (toxine botulinique A) dans l'extension d'indication : Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant :

- 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et
- 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.

BOTOX 50, 100 et 200 unités Allergan est déjà agréée aux Collectivités dans l'ensemble de ces indications. Pour rappel, il a obtenu 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 les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel" un SMR important et une ASMR III), ainsi que dans ces autres indications AMM.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Adultes »

Dysfonctions vésicales :

Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant:

HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

3/26

Avis 2

- **3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et**
- **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.**

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

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

Adultes et enfants de plus de 12 ans

- Troubles de l'oculomotricité : strabisme, paralysies oculomotrices récentes, myopathie thyroïdienne récente.
- Blépharospasme.
- Spasme hémifacial.
- Torticolis spasmodique.
- Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important.

Adultes et enfants de 2 ans et plus

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

04 POSOLOGIE

« Recommandations générales

Les doses recommandées de BOTOX ne sont pas interchangeables avec les autres préparations de toxines botuliniques. Elles sont exprimées en unités Allergan. En cas d'antécédents d'atteinte neurogène de la face et chez les personnes âgées de plus de 70 ans, il est recommandé de réduire la posologie lors de la première séance d'injections.

Posologie et modalités d'administration dans le traitement de l'hyperactivité vésicale

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

Une instillation intra-vésicale d'une solution anesthésique diluée avec ou sans sédation associée peut être pratiquée avant l'injection selon les pratiques locales. En cas d'instillation d'anesthésique local, la vessie doit être drainée et rincée par une solution de chlorure de sodium stérile avant de poursuivre la procédure d'injection.

Débuter le traitement avec une dose de 50 unités de BOTOX. Si la réponse est insuffisante, la dose étudiée de 100 unités de BOTOX pourrait être utilisée lors des injections suivantes.

La solution reconstituée de BOTOX est injectée dans le muscle détrusorien via un cystoscope flexible ou rigide, en évitant le trigone. La vessie doit être instillée avec une quantité suffisante de solution de chlorure de sodium pour permettre une visualisation adéquate des injections, tout en évitant une distension excessive. L'aiguille doit être introduite environ 2 mm à l'intérieur du détrusor, et les injections de 0,5 ml doivent être réparties en 20 sites espacés d'environ 1 cm. La dernière injection doit être réalisée avec 1 ml de solution de chlorure de sodium stérile afin de s'assurer que la dose totale aura été injectée. Une fois les injections réalisées, la solution de chlorure de sodium utilisée pour la visualisation des parois de la vessie ne doit pas être drainée afin que le patient puisse démontrer sa capacité à uriner avant de quitter l'établissement de santé. Le patient doit rester en observation au moins 30 minutes après la séance d'injection et jusqu'au retour à une miction spontanée.

L'amélioration clinique est généralement observée dans les 2 premières semaines suivant l'injection. Une nouvelle injection peut être considérée quand le bénéfice clinique de la précédente s'estompe (durée moyenne de l'effet observée dans les études de phase 3 avec 100 Unités de BOTOX : 166 jours (environ 24 semaines)), et en respectant un intervalle minimum de 3 mois. »

Technique d'injection

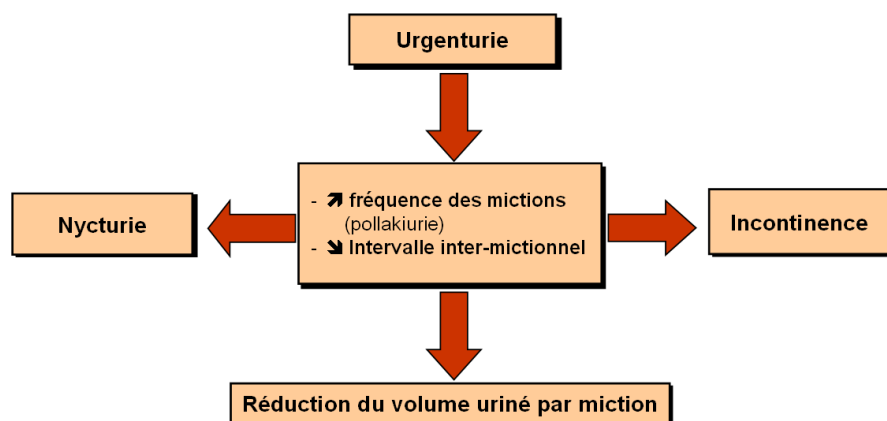
Voie intramusculaire stricte ou intradermique stricte suivant l'indication.

Chez les patients adultes atteints d'hyperactivité vésicale, ce traitement médicamenteux par injection dans le détrusor doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire associant médecin urologue et gynécologue-obstétricien ayant reçu une formation spécifique d'utilisation de la toxine botulinique dans cette indication sous la supervision d'un urologue. Les injections de toxine botulinique doivent être réalisées sous visualisation cystoscopique, via un cystoscope flexible ou rigide, en évitant le trigone.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'hyperactivité vésicale est un syndrome clinique caractérisé par un besoin irréprensible d'uriner (urgenterie) avec ou sans incontinence, le plus souvent associé à une pollakiurie et une nycturie, en l'absence d'infection urinaire ou d'une pathologie locale organique évidente susceptibles d'engendrer ces symptômes. Parmi les symptômes de l'hyperactivité vésicale, l'urgenterie occupe le statut de symptôme-pivot puisqu'il constitue l'élément déclencheur des autres symptômes éventuellement associés (Figure 1) :

Figure 1 : Représentation schématique du syndrome d'hyperactivité vésicale (Chapple 2005)



Les facteurs de risque de l'hyperactivité vésicale sont notamment l'âge, une ou des grossesses antérieures, des antécédents d'accouchement par voie vaginale et de traumatismes gynéco-obstétricaux, des antécédents de chirurgie pelvienne ou abdominale, l'obésité, l'activité physique intensive et une énurésie dans l'enfance.

Plusieurs moyens thérapeutiques sont disponibles pour traiter l'incontinence urinaire idiopathique par impériosité^{1,2}. Les traitements comportementaux (adaptation des apports liquidiens, reprogrammation mictionnelle, tenue d'un calendrier mictionnel) et la rééducation périnéosphinctérienne sont recommandés (grade C). Ces différentes modalités peuvent être associées afin de réaliser une rééducation visant à inhiber les contractions vésicales. Elles peuvent être proposées en 1^{ère} intention, et peuvent représenter une alternative aux traitements médicamenteux

¹ Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Prise en charge de l'incontinence urinaire de la femme en médecine générale. Services des recommandations professionnelles Mai 2003 ; 136 p.

² Pr François Haab (Université paris VI, Hôpital Tenon, Paris). Rapport sur le thème de l'incontinence urinaire remis à Mr Philippe Bas (Ministère de la Santé et des Solidarités). Avril 2007

de l'incontinence urinaire. Un médicament anticholinergique peut être proposé en 1^{ère} intention et/ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation (grade B). Ce traitement médicamenteux ne doit être envisagé qu'en l'absence d'infection urinaire, de rétention urinaire, et ne doit pas être associé à un anticholinestérasique. Les anticholinergiques ont une efficacité démontrée par rapport au placebo, mais modérée pour faire disparaître ou soulager l'incontinence urinaire par impériosité, avec une diminution moyenne d'environ un épisode d'incontinence urinaire par période de 48 heures. Leur principal inconvénient provient de leur profil de tolérance : sécheresse buccale, constipation, troubles cognitifs notamment. Selon les auteurs d'une méta-analyse³ récente, la sécheresse buccale est l'effet le plus souvent observé (environ chez 30% des patients sous anticholinergiques). Parmi les spécialités disponibles en France, trois d'entre elles (VESICARE, CERIS et TOVIAZ) ont un profil de tolérance meilleur que celui de DITROPAN, notamment chez le sujet âgé. D'après les dernières recommandations de l'association européenne d'urologie⁴, il n'y a pas de donnée clinique prouvant qu'un anticholinergique est supérieur à un autre en termes d'amélioration des symptômes de l'incontinence urinaire, de la qualité de vie ou à une thérapie comportementale. Selon les dernières recommandations canadiennes⁵ et américaines⁶, tous les anticholinergiques ont une efficacité similaire et l'oxybutynine à libération immédiate génère plus d'effets indésirables que les autres anticholinergiques.

Le mirabegron (BETMIGA) est une alternative aux anticholinergiques. Mais son efficacité à court terme, modeste par rapport au placebo, n'a pas été comparée à un anticholinergique. Son profil de tolérance au long cours n'est pas connu.

Des techniques mini-invasives et chirurgicales et des traitements palliatifs (protections, poches collectrices, sonde vésicale, étuis pénien...) peuvent être envisagés en cas d'inefficacité, de contre-indications ou d'effets indésirables liés aux médicaments et dans les cas plus sévères. La neuromodulation des racines sacrées est une alternative (technique mini-invasive), la dérivation urinaire et la cystoplastie d'augmentation étant envisagée en dernier recours.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
BETMIGA (mirabegron) ASTELLAS PHARMA	non	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	5 février 2014	faible	ASMR V (inexistante)	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

NB. La population cible de BETMIGA ne recouvre pas exactement celle de BOTOX. Les anticholinergiques ne représentent pas une alternative : la prescription de BOTOX ne doit être envisagée que chez les patients « ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique » selon le RCP.

³ C. Roxburgh et al. Anticholinergic drugs versus other medications for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Review 2009.

⁴ M.G. Lucas et al. Guidelines on urinary incontinence. European Association of Urology 2014.

⁵ Traitements visant la vessie hyperactive : accent sur la pharmacothérapie. Directive clinique de la société des obstétriciens et gynécologues du Canada. J Obstet Gynaecol Can 2012 ;34 :S1-S12

⁶ E.A. Gormley et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: American Urological Association Guideline. 2012

06.2 Autres technologies de santé

- Traitement comportementaux : adaptation des apports liquidiens, reprogrammation mictionnelle, tenue d'un calendrier mictionnel.
- Rééducation périnéo-sphinctérienne.

Ces différentes modalités peuvent être associées avec les traitements médicamenteux afin de réaliser une rééducation visant à inhiber les contractions vésicales.

- Techniques chirurgicales :
 - Neuromodulation des racines sacrées (à l'aide d'un dispositif médical implantable).
 - Chirurgie d'agrandissement de la vessie.

► Conclusion

Les comparateurs pertinents à BOTOX sont : le mirabegron (BETMIGA) en alternative aux anticholinergiques, et les techniques chirurgicales les moins invasives (neuromodulation fonctionnelle).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

BOTOX dans l'indication de l'incontinence urinaire par hyperactivité vésicale est pris en charge dans une grande majorité de pays européen et aux Etats-Unis.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Populations cibles Celle de l'AMM ou restreinte
Etats-Unis	oui	AMM, injection dans un centre de chirurgie ambulatoire ou bien dans le cabinet du médecin
Allemagne		AMM, injection en externe ou au cours d'une hospitalisation
Norvège		AMM, injection en établissement de santé ou en ville
Suède		AMM, injection en externe ou au cours d'une hospitalisation
Portugal		AMM, injection en externe ou au cours d'une hospitalisation
Royaume-Uni		AMM, injection en externe ou au cours d'une hospitalisation (avis NICE)
Pologne		AMM, injection en établissement de santé
Italie		
Espagne		
Grèce		
Pays Bas		
Autriche		
Malte		
Danemark		
Finlande		
Islande		
Russie	oui	AMM, remboursé pour les vétérans et les patients handicapés
Irlande		
Belgique		
Luxembourg		
Suisse		
Croatie	Non (dossiers non encore soumis)	
République Tchèque		
Estonie		
Hongrie		
Turquie	En cours d'évaluation	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a présenté trois études contrôlées dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique :

- une étude de phase II de type dose/réponse (N° 191622-077) comparant l'efficacité et la tolérance de BOTOX (50U, 100U, 150U, 200U et 300U) à celles d'un placebo ;
- deux études pivots de phase III (N° 191622-095 et 191622-520) comparant l'efficacité et la tolérance de BOTOX (100U) à celles d'un placebo ;
- une étude de suivi (étude 191622-096) des patients ayant complétés les deux études pivots de phases III. Cette étude est toujours en cours. Des résultats préliminaires (3^{ème} analyse intermédiaire) sont présentés à titre informatif.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de recherche de dose (191622-077)

Objectif de l'étude :

Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de BOTOX à différents dosages chez des patients atteints d'hyperactivité vésicale idiopathique avec incontinence urinaire depuis au moins 6 mois, et insuffisamment contrôlés par traitement anticholinergique.

Méthodologie :

Il s'agit d'une étude randomisée versus placebo, double aveugle, groupes parallèles et multicentrique. Les patients ont été randomisés dans l'un des groupes de traitement suivants : BOTOX 50, 100, 150, 200, 300 unités ou placebo. Le traitement a été administré via une cystoscopie à raison de 20 injections intramusculaires de 0,5 ml faites dans le détrusor, en évitant le trigone et le dôme.

Critères d'inclusion des patients :

- adultes ayant au moins 8 épisodes d'incontinence urinaire par semaine, et au moins 8 mictions par jour ;
- insuffisamment contrôlés par un ou plusieurs médicaments anticholinergiques ;
- capables d'utiliser un autosondage intermittent propre ou acceptant la pose d'un cathéter à demeure.

Critère principal de jugement : réduction moyenne par rapport à l'inclusion du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire hebdomadaires à la 12^{ème} semaine.

Résultats :

Au total, 313 patients ont été randomisés : 269 dans les groupes BOTOX et 44 dans le groupe placebo.

Tableau 1 : populations analysées dans l'étude de recherche de dose

Groupes de traitement	BOTOX 300U	BOTOX 200U	BOTOX 150U	BOTOX 100U	BOTOX 50U	Placebo
Randomisés	56	53	49	54	57	44
ITT population	56	53	49	54	57	44
PP population	47	47	43	48	49	34
Population tolérance	55	52	50	55	56	43

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion n'ont pas différé entre les groupes de traitement. L'âge médian a été de 58,8 ans (19-85 ans), avec une majorité de femmes (92%). Seulement 11,5% (36/313) étaient âgés de 75 ans ou plus.

Résultats pour le critère principal de jugement (analyse en ITT) :

Tableau 2 : nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par urgenturie (IUU) hebdomadaire à 12 semaines entre les groupes placebo et BOTOX dans l'étude de recherche de dose

Groupes de traitement	Nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par urgenturie hebdomadaire		
	à l'inclusion	à la 12 ^{ème} semaine : différence du nombre d'IUU entre les groupes BOTOX et le groupe placebo [IC 95%]	p
BOTOX 50U	26,8 (±20,84)	-5,8 [-11,27 ; -0,24]	0,041
BOTOX 100U	24,1 (±17,63)	-4,8 [-10,41 ; 0,83]	NS (0,09)
BOTOX 150U	28,3 (±26,28)	-8,9 [-14,60 ; -3,13]	0,003
BOTOX 200U	27,8 (±22,72)	-7,8 [-13,40 ; -2,14]	0,007
BOTOX 300U	30,3 (±18,98)	-6,7 [-12,32 ; -1,16]	<0,02
Placebo	32,5 (±20,24)	-	-

NB. Les résultats d'une seconde étude de recherche de dose⁷ ne sont pas présentés car les patients pouvaient être inclus pour une hyperactivité vésicale idiopathique sans incontinence urinaire (hors AMM).

8.1.2 Etudes de phase III (191622-095⁸ et -520)

L'objectif et la méthodologie de ces deux études ont été similaires :

Objectif :

Evaluer l'efficacité et le profil de tolérance de la toxine botulinique A (BOTOX 100U) dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique avec incontinence urinaire chez des patients insuffisamment contrôlés par un traitement anticholinergique.

Méthodologie :

Etudes randomisées versus placebo, double aveugle, en groupes parallèles et multicentriques. L'étude 191622-095 a été faite en Amérique du Nord (64 centres aux Etats-Unis et 8 centres au Canada). L'étude 191622-520 a été faite en Europe et aux Etats-Unis (64 centres dans 7 pays). Aucun patient n'a été inclus en France.

Critères d'inclusion :

- adultes ayant des symptômes d'hyperactivité vésicale idiopathique depuis au moins 6 mois avec au moins 3 épisodes d'incontinence urinaire par urgenturie pendant trois jours consécutifs et au moins 8 mictions par jour (et plus de 24 mictions dans les 3 jours de la période de sélection) ;
- patients acceptant d'utiliser un autosondage intermittent propre (ASIP) pour vider la vessie ;
- patients insuffisamment contrôlés⁹ par un ou plusieurs médicaments anticholinergiques.

Traitements de l'étude :

- BOTOX 100 U et placebo. Une seconde injection de BOTOX pouvait être faite chez les patients répondant à l'ensemble des critères suivants : demande du patient, présence d'au moins 2 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie et sans plus d'un jour sans épisode d'incontinence urinaire sur les 3 jours renseignés au cours de la semaine

⁷ Denys P, et al. Efficacy and Safety of Low Doses of Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Refractory Idiopathic Overactive Bladder: A multicentre, double-Blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. Eur. Urol. 2011, doi:10.1016/j.eururo.2011.10.028

⁸ Nitti V.W. et al. EMBARK Study Group. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3 randomized placebo-controlled trial. J Urol 2013;189:2186-93.

⁹ Patient incontinents après au moins 4 semaines d'un traitement anticholinergique à dose optimale ou en cas de survenue d'effets indésirables après au moins 2 semaines de traitement.

- précédant la deuxième injection, volume urinaire résiduel post mictionnel < 200ml, un délai d'au moins 12 semaines après la 1^{ère} injection.
- Un antibiotique a été prescrit un jour avant le début du traitement à l'étude et poursuivi trois jours après l'injection.
- Les patients ne pouvaient pas recevoir de traitement anticholinergique au cours de l'étude.

Critères de jugement principaux :

A la 12^{ème} semaine de traitement, les deux critères principaux de jugement ont été :

- la variation moyenne du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par 24 heures enregistrés par le patient au cours des 3 jours précédant la visite évaluée par une analyse de covariance ;
- la proportion de patients ayant une réponse positive au traitement selon le score TBS¹⁰ évaluée par un test de Cochran-Mantel-Haenszel.

Parmi les critères secondaires (évaluées à la 12^{ème} semaine) :

- nombre de miction par 24 heures ;
- nombre d'épisodes d'urgenterie (impériosité) par 24 heures ;
- volume mictionnel moyen (ml) ;
- proportion de patients « répondeurs » : proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50% du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire hebdomadaires ;
- proportion de patients « continents » : proportion de patients ayant une réduction de 100% du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire hebdomadaires ;
- qualité de vie évaluée par les questionnaires I-QOL¹¹ et King's Health Questionnaire¹² (scores des items "limitation rôle" et "limitation sociale").

Plan d'analyse des résultats :

Le nombre de sujets nécessaires a été déterminé comme suit :

- pour le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par 24 heures : un total de 227 patients par groupe était nécessaire pour avoir une puissance de 82% et détecter une différence de 2,3 épisodes d'incontinence urinaire sur une période de 3 jours. Le calcul prenait en compte un écart type de 8,5, un test bilatéral et un risque alpha de 5%.
- pour la proportion de patients ayant une réponse positive à la semaine 12 : un total de 227 patients par groupe permettait d'avoir une puissance de 99% pour détecter une différence de 22% entre les 2 groupes (76% pour le groupe BOTOX et 54% dans le groupe Placebo). Le nombre de 227 a été augmenté à 267 par groupe pour tenir compte des éventuels patients prématurément sortis de l'essai.

La randomisation a été stratifiée selon le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire (≤ 9 versus > 9 rapportés sur la période de sélection 3 jours) et le centre. Des analyses en sous-groupes ont été faites selon l'âge et le sexe.

L'analyse principale a été réalisée sur la population en ITT en gérant les données manquantes par la méthode LOCF.

Les patients ont été suivis pendant 24 semaines au moins et jusqu'à 36 semaines en cas de seconde administration (second cycle de traitement).

¹⁰ Le score TBS (Treatment Benefit Scale) peut varier de 1 à 4 (1 : grandement amélioré, 2 : amélioré, 3 : inchangé et 4 : aggravé). Les patients ont été considérés comme ayant une réponse positive au traitement selon le score TBS si leur évaluation de ce score valait 1 (« grandement amélioré ») ou 2 (« amélioré »).

¹¹ Le score I-QOL (Urinary Incontinence-Specific Quality of Life Instrument) est coté de 0 (absence de qualité de vie) à 100 (qualité de vie optimale) ; il évalue 3 domaines (« évitement et limitation de comportement », « impacts psychosociaux » et « embarras social »).

¹² King's Health Questionnaire (KHQ) : Questionnaire d'automesure permettant le calcul d'un score de l'impact de l'incontinence urinaire sur l'état de santé générale, les limitations d'activité (rôle), les limitations physiques ou sociales, les relations personnelles, les émotions, l'état de fatigue et la sévérité des symptômes de l'hyperactivité vésiculaire sur la vie du patient au quotidien. Le score attribué à chacune de ces sections sont cotées sur une échelle allant de 0 à 3 (0 : nul, 1 : peu, 2 : moyen et 3 : fort)

Résultats des études pivots (résultats dans la population ITT-LOCF)

Caractéristiques des patients inclus

Tableau 3 : caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion dans les études pivots 191622-095 et 191622-520

Etudes	191622-095		191622-520	
Groupes de traitement	BOTOX N = 280	Placebo N = 277	BOTOX N = 277	Placebo N = 271
Age en année (ET*)	61,7 ans (12,7)	61 ans (13,1)	59,5 ans (12,7)	59,2 ans (14,1)
Sexe (Féminin) (%)	252 (90,0%)	245 (88,4%)	244 (88,1%)	229 (84,5%)
Durée de la maladie en année (ET)	6,8 ans (7,7)	6,6 ans (7,4)	5,2 ans (6,2)	5,7 ans (6,7)
Durée du traitement anticholinergique en semaine (ET)	135,5 (166,6)	118,2 (131,7)	111,9 (139,7)	111,5 (149,9)
Nombre moyen de traitement anticholinergique (ET)	2,4 (1,6)	2,5 (1,6)	2,3 (1,5)	2,5 (1,5)

*ET : écart-type

Tableau 4 : caractéristiques de l'hyperactivité vésicale des patients à l'inclusion dans les études pivots 191622-095 et 191622-520

Etudes	191622-095		191622-520	
Groupes de traitement	BOTOX N = 280	Placebo N = 277	BOTOX N = 277	Placebo N = 271
Nombre moyen d'épisodes incontinence urinaire par 24 heures (ET)	5,5 (3,6)	5,1 (3,2)	5,5 (3,7)	5,7 (3,9)
Nombre moyen d'épisodes incontinence urinaire urgent par 24 heures (ET)	4,8 (3,2)	4,5 (3,1)	5,1 (3,6)	5,2 (3,7)
Nombre moyen de mictions par 24 heures (ET)	12,0 (4,3)	11,2 (3,1)	12,0 (4,0)	11,8 (3,6)
Nombre moyen d'épisodes d'urgenterie par 24 heures (ET)	8,5 (4,7)	7,9 (3,7)	9,1 (4,6)	8,8 (4,6)
Nombre moyen d'épisodes de nycturie par 24 heures (ET)	2,2 (1,5)	2,0 (1,3)	2,2 (1,5)	2,1 (1,5)
Volume moyen mictionnel en ml (ET)	156,4 (63,2)	161,1 (68,7)	144,2 (57,5)	152,6 (59,3)
Volume moyen résiduel post-mictionnel en ml (ET)	27,7 (30,0)	24,9 (27,0)	17,2 (23,1)	13,8 (20,7)

Les caractéristiques des patients ont été similaires entre les deux groupes de chacune des deux études.

Résultats des critères principaux de jugement

A la 12^e semaine, le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par 24h a été réduit de 1,65 ou de 1,91 par rapport au placebo dans, respectivement les études 095 et 520. La proportion de patients ayant une réponse positive au score TBS du groupe BOTOX a été supérieure à celle observée dans le groupe placebo dans les 2 études (3,8 IC 95% [2,7 ; 5,4] pour l'étude 095 et 4,6 IC 95% [3,2 ; 6,6] pour l'étude 520, p<0,001).

Tableau 5 : résultats sur les critères principaux de jugement des deux études pivots 191622-095 et 191622-520

Etudes	191622-095		191622-520	
Groupes de traitement	BOTOX	Placebo	BOTOX	Placebo
Nombre d'épisodes d'incontinence urinaire (IU)/24h				
Population ITT-LOCF, N	280	277	277	271
Valeur à l'inclusion (ET)	5,47 (±3,62)	5,09 (±3,20)	5,52 (±3,75)	5,70 (±3,86)
Valeur à la 12ème semaine (ET)	2,81 (±3,52)	4,23 (±3,62)	2,57 (±3,68)	4,67 (±4,33)
Variation moyenne (ET)	-2,65 (±3,33)	-0,87 (±2,83)	-2,95 (±3,58)	-1,03 (±3,00)
Différence vs placebo : moyenne ajustée*	-1,65		-1,91	
[IC 95%]*	[-2,13 ; -1,17]		[-2,43 ; -1,39]	
p*	< 0,001		< 0,001	
Proportion de patients ayant une réponse positive du score TBS				
Population ITT-LOCF, N	278	271	274	269
Proportion à la 12ème semaine (%)	169/278 (60,8%)	79/271 (29,2%)	172/274 (62,8%)	72/269 (26,8%)
Odds ratio BOTOX/Placebo : moyenne ajustée**	3,8		4,6	
[IC95%]**	[2,7 ; 5,4]		[3,2 ; 6,6]	
p**	< 0,001		< 0,001	

*ANCOVA avec ajustement sur variable

**Test de Cochran-Mantel-Haenszel

Résultats des critères principaux de jugement chez les patients ayant eu une seconde administration de BOTOX

La durée médiane de l'effet du traitement dans les deux études pivots, basée sur une demande de retraitement exprimée par le patient, a été de 166 jours (environ 24 semaines).

Etude 191622-095

Il y a eu 353 patients (sur 557 du cycle 1) éligibles à un second traitement (cycle 2) : 141 (50,3%) patients du groupe BOTOX et 212 (76,5%) patients du groupe Placebo du cycle 1.

Etude 191622-520

Il y a eu 386 patients (sur 548 du cycle 1) éligibles à un second traitement (cycle 2) : 163 patients (58,8%) dans le groupe BOTOX, et 223 patients (82,3%) des patients dans le groupe Placebo du cycle 1.

Tableau 6 : résultats des critères principaux d'efficacité après le cycle 2 des études 191622-095 et -520

Etudes	191622-095		191622-520	
Groupes de traitement	BOTOX/ BOTOX	Placebo/ BOTOX	BOTOX/ BOTOX	Placebo/ BOTOX
Nombre d'épisodes d'incontinence urinaire (IU)/24h				
Valeur à l'inclusion (cycle 1)				
N (Nombre de patients)	141	212	163	223
Moyenne	6,21	5,33	5,88	5,79
Ecart type	(±3,90)	(±3,19)	(±3,92)	(±3,77)
Valeur à la 12 ^{ème} semaine (cycle 2)				
N	135	199	152	208
Moyenne	3,10	2,20	2,42	2,05
Ecart type	(±3,05)	(±2,79)	(±3,24)	(±3,05)
Variation moyenne				
N	135	199	152	208
Moyenne	-3,10	-3,18	-3,44	-3,71
Ecart type	(±3,71)	(±2,93)	(±3,45)	(±3,57)
Différence vs placebo : moyenne ajustée* [IC 95%]*	0,60 [-0,01 ; 1,20]		0,43 [-0,16 ; 1,01]	
p*	NS (0,053)		NS (0,153)	
Valeur à l'inclusion (cycle 2)				
N	141	211	159	222
Moyenne	4,40	4,96	3,93	5,32
Ecart type	(±3,23)	(±3,52)	(±3,36)	(±4,11)
Valeur à la 12 ^{ème} semaine (cycle 2)				
N	135	199	152	208
Moyenne	3,10	2,20	2,42	2,05
Ecart type	(±3,05)	(±2,79)	(±3,24)	(±3,05)
Variation moyenne				
N	135	199	152	208
Moyenne	-1,25	-2,78	-1,49	-3,23
Ecart type	(±2,47)	(±2,98)	(±2,58)	(±3,43)
Différence vs placebo : moyenne ajustée* [IC 95%]*	1,25 [0,72 ; 1,79]		1,01 [0,47 ; 1,56]	
p*	<0,001		<0,001	
Proportion de patients ayant une réponse positive du score TBS (cycle 2)				
Valeur à la 12 ^{ème} semaine (cycle 2)	97/133 (72,9%)	158/202 (78,2%)	112/150 (74,7%)	167/211 (79,1%)
Odds ratio BOTOX/Placebo : moyenne ajustée** [IC95%]**	0,75 [0,47 ; 1,25]		0,78 [0,47 ; 1,27]	
p**	NS (0,268)		NS (0,315)	

* ANCOVA avec ajustement sur variable

** Test de Cochran-Mantel-Haenszel

Résultats des critères secondaires :

Tableau 7 : résultats des critères secondaires d'efficacité de l'étude 191622-095

Etude		191622-095	
Groupes de traitement		BOTOX	Placebo
Moyenne du nombre de miction par 24 heures			
N***		280	270
Valeur à l'inclusion (ET)		11,98 (±4,26)	11,20 (±3,07)
N		263	258
Valeur à la 12 ^{ème} semaine (ET)		9,68 (±3,93)	10,34 (±2,95)
Différence vs placebo* (moyenne ajustée, IC 95%)		-1,04 [-1,48 ; -0,59]	
p*		<0,001	
Moyenne du nombre d'épisodes d'urgenterie (impériosité) par 24 heures			
N		280	277
Valeur à l'inclusion (ET)		8,54 (±4,68)	7,85 (±3,65)
N		263	258
Valeur à la 12 ^{ème} semaine (ET)		5,50 (±4,83)	6,76 (±4,04)
Différence vs placebo* (moyenne ajustée, IC 95%)		-1,51 [-2,15 ; -0,87]	
p*		<0,001	
Volume mictionnel moyen (ml)			
N		280	277
Valeur à l'inclusion (ET)		156,4 (±63,21)	161,1 (±68,65)
N		261	257
Valeur à la 12 ^{ème} semaine (ET)		198,3 (±96,97)	171,7 (±83,72)
Différence vs placebo* (moyenne ajustée, IC 95%)		30,3 [17,1 ; 43,5]	
p*		<0,001	
Proportion de patients répondeurs (réduction ≥ de 50% des épisodes d'IU hebdomadaires entre l'inclusion et la 12 ^{ème} semaine d'étude)			
n (%)		161/280 (57,7%)	80/277 (28,9%)
p**		<0,001	
Proportion de patients continents (réduction de 100% des épisodes d'IU hebdomadaires entre l'inclusion et la 12 ^{ème} semaine d'étude)			
n (%)		64/280 (22,9%)	18/277 (6,5%)
p**		<0,001	
Moyenne du Score total du questionnaire de qualité de vie I-QOL			
N		280	277
Valeur à l'inclusion (ET)		36,5 (±20,6)	37,3 (±19,4)
N		266	255
Valeur à la 12 ^{ème} semaine (ET)		58,8 (±27,1)	43,9 (±23,6)
Différence vs placebo* (moyenne ajustée, IC 95%)		+14,9 [11,1 ; 18,7]	
p*		<0,001	
Moyenne du score du domaine "limitation rôle" du questionnaire King's Health Questionnaire			
N		278	277
Valeur à l'inclusion (ET)		61,2 (±30,4)	56,2 (±30,1)
N		266	255
Valeur à la 12 ^{ème} semaine (ET)		36,9 (±33,0)	54,4 (±32,1)
Différence vs placebo* (moyenne ajustée, IC 95%)		-20,64 [-25,56 ; -15,73]	
p*		<0,001	
Moyenne du score du domaine "limitation sociale" du questionnaire King's Health Questionnaire			
N		278	276
Valeur à l'inclusion (ET)		40,5 (±30,7)	39,4 (±30,1)
N		266	255
Valeur à la 12 ^{ème} semaine (ET)		22,6 (±28,1)	36,0 (±31,1)
Différence vs placebo* (moyenne ajustée, IC 95%)		-13,89 [-18,07 ; -9,71]	
p*		<0,001	

* ANCOVA avec ajustement sur variable

** Test de Cochran-Mantel-Haenszel

*** population ITT-LOCF

Tableau 8 : résultats des critères secondaires d'efficacité de l'étude 191622-520

Etude		191622-520	
Groupes de traitement		BOTOX	Placebo
Moyenne du nombre de miction par 24 heures			
N***		277	270
Valeur à l'inclusion (ET)		12,01 (±4,07)	11,77 (±3,65)
N		264	260
à la 12 ^{ème} semaine (ET)		9,47 (±4,09)	10,92(±3,68)
Différence vs placebo (moyenne ajustée*, IC 95%*)		-1.72 [-2,19 ; -1,26]	
p*		<0,001	
Moyenne du nombre d'épisodes d'urgenterie (impériosité) par 24 heures			
N		277	270
Valeur à l'inclusion (ET)		9,11 (±4,63)	8,78 (±4,49)
N		264	260
Valeur à la 12 ^{ème} semaine (ET)		5,40 (±5,17)	7,49 (±4,9)
Différence vs placebo (moyenne ajustée*, IC 95%*)		-2.44 [-3,09 ; -1,79]	
p*		<0,001	
Volume mictionnel moyen (ml)			
N		275	270
Valeur à l'inclusion (ET)		144,2 (±57,54)	152,5 (±59,27)
N		264	258
Valeur à la 12 ^{ème} semaine (ET)		188,6 (±86,48)	166,5 (±72,48)
Différence vs placebo (moyenne ajustée*, IC 95%*)		30,4 [19,8 ; 41,0]	
p*		<0,001	
Proportion de patients répondeurs (réduction ≥ de 50% des épisodes d'IU hebdomadaires entre l'inclusion et la 12 ^{ème} semaine d'étude)			
n (%)		176/277 (63,5%)	90/271 (33,2%)
p**		<0,001	
Proportion de patients continents (réduction de 100% des épisodes d'IU hebdomadaires entre l'inclusion et la 12 ^{ème} semaine d'étude)			
n (%)		87/277 (31,4%)	28/271 (10,3%)
p**		<0,001	
Moyenne du Score total du questionnaire de qualité de vie I-QOL			
N		274	270
Valeur à l'inclusion (ET)		31,7 (±16,98)	32,1 (±17,24)
N		262	255
Valeur à la 12 ^{ème} semaine (ET)		54,9 (±27,74)	38,8 (±22,03)
Différence vs placebo (moyenne ajustée*, IC 95%*)		+16,9 [13,2 ; 20,6]	
p*		<0,001	
Moyenne du score du domaine "limitation rôle" du questionnaire King's Health Questionnaire			
N		275	270
Valeur à l'inclusion (ET)		69,6 (±26,83)	66,4 (±26,84)
N		263	257
Valeur à la 12 ^{ème} semaine (ET)		43,3 (±33,32)	61,5 (±30,28)
Différence vs placebo (moyenne ajustée*, IC 95%*)		-19,8 [-24,8 ; -14,7]	
p*		<0,001	
Moyenne du score du domaine "limitation sociale" du questionnaire King's Health Questionnaire			
N		275	270
Valeur à l'inclusion (ET)		49,1 (±31,46)	45,4 (±30,80)
N		263	257
Valeur à la 12 ^{ème} semaine (ET)		32,9 (±32,48)	43,6 (±31,96)
Différence vs placebo (moyenne ajustée*, IC 95%*)		-13,2 [-17,8 ; -8,6]	
p*		<0,001	

* ANCOVA avec ajustement sur variable

* *Test de Cochran-Mantel-Haenszel

*** Nombre de patients dans la population ITT-LOCF

L'analyse des résultats des critères secondaires à la 12^{ème} semaine suggère un effet en faveur de BOTOX 100U en comparaison au placebo en termes de réduction du nombre de mictions par 24 heures, du nombre d'épisodes d'urgenterie (impériosité) par 24 heures et du volume mictionnel

moyen. De même la proportion de patients « répondeurs » (ayant une réduction $\geq$ de 50% des épisodes d'IU hebdomadaires) et la proportion de patients « continents » (ayant une réduction de 100% des épisodes d'IU hebdomadaires) a été plus élevée dans le groupe BOTOX 100U que sous placebo.

Une amélioration de la qualité de vie a été également observée sous BOTOX au score du questionnaire de qualité de vie I-QOL et sur les items "limitation rôle" et "limitation sociale" du questionnaire King's Health Questionnaire (KHQ).

Résultats des analyses en sous-groupes

- Selon le sexe

Dans les deux études pivots, il y a eu une majorité de femmes (970 femmes sur 1 105 patients inclus, soit 87,8% de femmes). Les analyses en sous-groupes ont montré que l'effet traitement n'était pas homogène selon le sexe, sur les critères principaux de jugement, avec une réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire à la 12^{ème} semaine par BOTOX plus importante chez les femmes que chez les hommes, sachant qu'aucune différence entre le groupe BOTOX et le groupe placebo n'a été mise en évidence dans le sous-groupe des hommes. De même, la proportion de patients ayant une réponse positive au score TBS a été moins élevée chez les hommes que chez les femmes.

Ces données doivent néanmoins être interprétées avec prudence, un manque de puissance pouvant les expliquer.

- Selon l'âge

Les analyses ont comparé quatre groupes d'âges : < 40 ans, 40 à 64 ans, 65 à 74 ans et $\geq$ 75 ans. Ces analyses ont montré un effet traitement par BOTOX similaire (différence non significative) entre ces groupes d'âges en termes de réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire à la 12^{ème} semaine et de réponse au score TBS. Des résultats analogues ont été observés pour la comparaison des résultats entre les patients < 65 ans et les patients $\geq$ 65 ans.

- Selon le nombre initial d'épisodes d'incontinence urinaire ($\leq$ 9 et $>$ 9)

Aucune différence significative dans l'effet du traitement à la 12^{ème} semaine n'a été mise en évidence entre les deux sous-groupes.

8.1.3 Etude de suivi (191622-096)

Méthodologie :

Au cours de cette étude non comparative, les patients ayant terminé les études pivots de phase III (191622-095 et -520) et ayant eu un suivi de 24 semaines après la première injection et d'au moins 12 semaines supplémentaires en cas de seconde injection ont reçu une nouvelle administration de BOTOX (cycle 1 de l'étude) dans les 21 jours suivant la dernière administration. Plusieurs cycles d'administration de BOTOX étaient possibles. L'évaluation a été faite 12 semaines après chaque cycle sur les mêmes critères que ceux des études pivots sachant qu'un maximum de 12 cycles correspondant à un suivi de 3 ans a été prévu. Les patients pouvaient recevoir 100 ou 150 unités de BOTOX.

Résultats :

Parmi les 967 patients (1 105 patients randomisés) ayant terminés les études pivots, 839 ont été inclus dans ce suivi. On dispose de résultat pour 829 d'entre eux, dont 543 ont reçu BOTOX 100U et 286 patients BOTOX 150U (posologie hors AMM). Les résultats d'une analyse intermédiaire (étude toujours en cours) pour les patients ayant reçus jusqu'à 5 cycles de traitements sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9 : résultats des critères principaux* et secondaires** d'efficacité à la 12^{ème} semaine de chaque cycle de l'étude 191622-096

Paramètres	Cycle1 N=829	Cycle 2 N=603	Cycle 3 N=351	Cycle 4 N=216	Cycle 5 N=137
Moyenne du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par 24H*	-3,26 [-3,5 ; -3,02]	-3,70 [-3,97 ; -3,42]	-3,87 [-4,25 ; -3,49]	-3,20 [-3,76 ; -2,63]	- 3,22 [-3,99 ; -2,46]
Proportion de patients avec une réponse positive du score TBS*	74%	80,9%	80,4%	79,4%	86,1%
Moyenne du nombre de mictions par 24 H**	-2,56 [-2,76 ; -2,36]	-2,91 [-3,16 ; -2,66]	-2,81 [-3,16 ; -2,46]	-2,37 [-2,88 ; -1,86]	-2,55 [-3,24 ; -1,86]
Moyenne du nombre d'épisodes d'urgenterie par 24 H**	-3,81 [-4,09 ; -3,54]	-4,08 [-4,41 ; -3,75]	-4,19 [-4,65 ; -3,73]	-3,66 [-4,29 ; -3,04]	-3,77 [-4,66 ; -2,88]
Volume moyen mictionnel (ml)**	51 ml [45,6 ; 56,3]	55,9 ml [50 ; 61,8]	54,2 ml [45,3 ; 63,1]	48,4 ml [37,3 ; 59,6]	48 ml [34 ; 62]
Moyenne score I-QOL **	+26 [24,3 ; 27,7]	+28,5 [26,5 ; 30,5]	+26,6 [24,1 ; 29]	+25,4 [21,8 ; 29]	+26,6 [22,2 ; 31]
Moyenne KHQ (limitation rôle)**	-28,5 [-30,9 ; -26,2]	-31,8 [-34,6 ; -29]	-28,7 [-32,4 ; -25]	-29,8 [-34,5 ; -25,1]	-30,6 [-37,4 ; -23,7]
Moyenne du nombre d'épisodes de nycturie par 24 H**	-0,57 [-0,66 ; -0,49]	-0,61 [-0,7 ; -0,51]	-0,69 [-0,82 ; -0,55]	-0,56 [-0,74 ; -0,38]	-0,62 [-0,88 ; -0,35]
Moyenne KHQ (limitation sociale)**	-18,4 [-20,4 ; -16,4]	-19,8 [-22,2 ; -17,4]	-17,2 [-20,4 ; -14]	-18,3 [-22,7 ; -14]	-21,3 [-26,9 ; -15,7]

Ces résultats quoique suggérant un maintien de l'efficacité en cas de réadministration de BOTOX, doivent être interprétés avec prudence ; trois cent quinze (315) patients (38% de l'effectif) ayant arrêtés prématurément le suivi. Par ailleurs, il s'agit de résultats intermédiaires, l'étude se poursuivant pour 504 patients (60,8% de l'effectif) avec des effectifs au-delà de deux cycles de traitement très réduits et sans groupe contrôle.

08.2 Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Ces données sont issues de l'étude de recherche de doses 077 et des deux études pivots (095 et 520), soit 1 205 patients dont 607 ayant reçu BOTOX 100U. La durée médiane de l'exposition à BOTOX 100U a été d'environ 24 semaines [min 1 semaine à max 45,6 semaines]. Seulement 291 patients du groupe BOTOX 100U ont été exposés au-delà de 24 semaines et 110 au-delà de 30 semaines.

Le suivi a été réalisé jusqu'à 24 semaines pour les patients ayant reçu une seule administration (soit 291 patients dans le groupe BOTOX 100 pour le 1^{er} cycle de traitement) et jusqu'à 36 semaines pour les 594 patients ayant reçu une seconde administration de BOTOX.

Les arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables ont été peu nombreux après le 1er cycle de traitement : 1,5% (9/607) dans le groupe BOTOX 100U et 1% (6/585) dans le groupe placebo.

Au moins un événement indésirable a été rapporté chez 68,4% des patients du groupe BOTOX 100U et chez 53,7% des patients du groupe placebo au cours du 1^{er} cycle de traitement. Dans les deux études pivots, 22,3% (123/552) des patients du groupe BOTOX 100U et 15,9% (86/542) des patients du groupe placebo ont eu un événement indésirable lié à la procédure d'injection, avec notamment une infection urinaire chez 35 patients (6,3%) du groupe BOTOX 100U et chez 10 patients (1,8%) du groupe placebo, $p < 0,001$.

Les effets indésirables ont concerné davantage de patients du groupe BOTOX 100U (29,2% des patients) que du groupe placebo (17,3% des patients). La survenue d'une infection urinaire, d'une rétention urinaire ou l'existence d'un volume d'urine résiduel anormal ont été plus fréquentes dans le groupe BOTOX que sous placebo. Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves et de décès rapportés.

Tableau10 : effets indésirables chez $\geq 3\%$ des patients au cours des cycles 1 et 2 de traitement dans les études cliniques

Libellé de l'EI	cycle 1			cycle 2	
	BOTOX 100 N=607	BOTOX 150 N=50	placebo N=585	BOTOX 100 N=500	BOTOX 150 N=94
Ensemble	177 (29,2%)*	20 (40%)*	101 (17,3%)	111 (22,2%)	17 (18,1%)
Infection urinaire	49 (8,1%)*	6 (12%)*	13 (2,2%)	35 (7%)	6 (6,4%)
Rétention urinaire	43 (7,1%)*	13 (26%)*	2 (0,3%)	20 (4%)	0 (0%)
Dysurie	36 (5,9%)	2 (4%)	29 (5%)	25 (5%)	3 (3,2%)
Volume d'urine résiduelle	20 (3,3%)*	0 (0%)	2 (0,3%)	13 (2,6%)	0 (0%)

*différence statistiquement significative entre les groupes BOTOX et le groupe placebo ($p < 0,001$)

Infections urinaires

Deux infections urinaires (1 pyélonéphrite lors du 1er cycle de traitement et 1 urosepsis) ont été considérées comme sévères dans le groupe BOTOX.

Parmi les 1 242 patients inclus dans les études cliniques contrôlées versus placebo, 41,4% ($n=514$) avaient 65 ans et plus et 14,7% ($n=182$) 75 ans et plus. Il n'y a pas eu de différence en termes de profil de tolérance entre les patients âgés de moins de 65 ans et ceux âgés de 65 ans et plus, à l'exception de l'incidence des infections urinaires plus fréquente dans les groupes BOTOX (ou placebo) chez les patients âgés de 65 ans et plus en comparaison aux patients plus jeunes.

Cinquante pour cent (50%) des patients du groupe BOTOX 100U pratiquant l'autosondage ont déclaré des infections urinaires lors du 1er cycle de traitement (ce pourcentage a été de 30% chez les patients recevant un second cycle de traitement).

Augmentation du volume résiduel post-mictionnel (RPM) et de rétention urinaire

La rétention urinaire est un effet secondaire lié au mécanisme d'action de la toxine botulinique. A l'inclusion, 99,8% des patients des deux groupes avaient un RPM ≤ 100 ml. Les patients dont le RPM était supérieur à 200 ml devaient réaliser l'autosondage intermittent propre (ASIP) en cas d'infection urinaire.

Tableau 11 : mise en place de l'autosondage intermittent propre effectif (ASIP+) selon la valeur du résidu post-mictionnel (RPM) dans les études cliniques après une administration (cycle 1)

	BOTOX 100 N = 552	Placebo N = 542
Résidu Post-mictionnel (RPM)		
≤ 100 ml (RPM normal)	60,1 % (332/552) dont ASIP+ = 0,2% (1/552)	88 % (477/542) dont ASIP+ = 0,2% (1/542)
>100 et < 200 ml	29,2 % (161/552) dont ASIP+ = 0,4% (2/552)	11,1 % (60/542) dont ASIP+ = 0% (0/542)
>200 et < 350 ml	6,9 % (38/552) dont ASIP+ = 2,3% (13/552) et IU = 2,3% (13/552)	0 % (4/542) dont ASIP+ = 0% (0/542) et IU = 0,2% (1/542)
≥ 350 ml	3,8 % (21/552) dont ASIP+ = 3,6% (20/552) et IU = 2,3% (13/552)	0,2 % (1/542) dont ASIP+ = 0,2% (1/542) et IU = 0% (0/542)

ASIP+ = autosondage intermittent propre effectif
RPM = résidu post-mictionnel

Les effets indésirables fréquents liés à la procédure sont la dysurie et l'hématurie. Un autosondage (ASIP) a dû être fait chez 6,5% des patients du groupe BOTOX 100U et chez 0,4% des patients du groupe placebo dans les études cliniques contrôlées. La durée médiane de l'autosondage lors du 1er cycle de traitement a été de 63 jours [1 à 214 jrs] dans le groupe BOTOX 100U et de 10,5 jours [3 à 18 jrs] dans le groupe placebo. Les données disponibles sur l'administration répétée de BOTOX actuellement disponibles rapportent les mêmes types d'effets indésirables.

Effets à distance du site d'injection

Aucun cas n'a été rapporté dans les études.

Anticorps antitoxine, séroconversion

Aucun cas n'a été rapporté dans les études.

8.2.2 Données issues des PSUR

Pour la période du 1er janvier 1990 au 31 décembre 2013, 628 cas de pharmacovigilance (1 152 effets indésirables) dont 592 médicalement confirmés ont été rapportés dans les indications suivantes : dyssynergie vésico-sphinctérienne, trouble vésical, vessie hyperactive, vessie neurologique, incontinence, incontinence urinaire, trouble de la miction, urgence mictionnelle et pollakiurie. Sur ces 628 cas, 163 (dont 154 médicalement confirmés, 260 effets indésirables) ont été considérés comme graves. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : infection des voies urinaires (107 cas), rétention urinaire (63), bouche sèche (39), faiblesse musculaire (38), sécheresse oculaire (30), constipation (29), asthénie (26) et fatigue (18).

8.2.3 Données issues du RCP

Selon le RCP, les infections du tractus urinaire et la dysurie sont « très fréquentes » chez les patients traités par BOTOX pour une hyperactivité vésicale. La rétention urinaire, l'augmentation du volume post-mictionnel et la pollakiurie sont des effets indésirables « fréquents ».

Indépendamment de l'indication, des effets indésirables (faiblesse musculaire excessive, dysphagie, pneumopathie d'inhalation, pouvant être fatales) liés à la diffusion de la toxine botulinique à distance du site d'injection ont été très rarement rapportés.

De rares réactions allergiques générales (rash, érythème, prurit, réaction anaphylactique) et des douleurs/brûlures au point d'injection peuvent aussi survenir.

08.3 Données d'utilisation

En Europe, 134 562 flacons de BOTOX 50 Unités Allergan, 1 654 337 flacons de BOTOX 100 Unités Allergan et 72 431 flacons de BOTOX 200 Unités Allergan ont été vendus entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2013 selon les données communiquées par le laboratoire. Dans les indications en urologie, dont le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique, l'exposition à BOTOX est estimée¹³ à 1 215 754 patients-année.

08.4 Résumé & discussion

Dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique avec incontinence urinaire, la posologie retenue dans les études pivots pour la toxine botulinique A (BOTOX) est de 100U par cycle d'administration. Le choix de cette posologie est mal étayé sur la base de l'étude de recherche de dose. De plus, dans les études pivots de phase III, le traitement a été débuté à la posologie de 100U, avec augmentation possible à 150U dans l'étude de suivi. Or, le RCP préconise de débuter le traitement par 50U et ne prévoit pas d'augmentation de posologie. Selon l'évaluation faite par NICE, la posologie recommandée varie de 100U pour réduire le risque d'épisodes de rétention urinaire, à 200U pour avoir une efficacité optimale. Le choix de la posologie est donc mal établi.

Deux études cliniques de phase III randomisées en double aveugle, multicentriques, contrôlées versus placebo ont été réalisées chez des patients présentant une hyperactivité vésicale avec des symptômes incluant incontinence urinaire, urgenturie et pollakiurie. Au total, 1 105 patients dont les symptômes étaient insuffisamment contrôlés par un traitement anticholinergique (réponse insuffisante ou intolérance) ont été randomisés pour recevoir soit 100 Unités de BOTOX, soit un placebo.

Ces études ont inclus des patients ayant au moins 3 épisodes d'incontinence urinaire par urgenturie pendant trois jours consécutifs (en moyenne entre 5 et 5,7 épisodes à l'inclusion) et au moins 8 mictions par jour (en moyenne entre 11 et 12 à l'inclusion).

Dans l'étude 191622-095, 557 patients ont été randomisés, 280 patients dans le groupe BOTOX 100U et 277 patients dans le groupe placebo. Au cours du premier cycle de traitement, 65 patients (11,7 %) sont sortis prématurément de l'étude dont 11,1% (31) dans le groupe BOTOX et 12,3% (34) dans le groupe placebo. Les patients inclus avaient une moyenne d'âge de 61 ans et 89% étaient des femmes.

Dans l'étude 191622-520, 548 patients ont été randomisés, 277 patients dans le groupe BOTOX 100U et 271 patients dans le groupe Placebo. Les patients inclus avaient une moyenne d'âge de 59 ans et 86% étaient des femmes. Au cours du premier cycle de traitement, 44 patients (8,0 %) sont sortis prématurément de l'étude dont 7,2% (20) dans le groupe BOTOX et 8,9% (24) dans le groupe placebo.

A la 12^e semaine, le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par 24h a été réduit de 1,65 ou de 1,91 par rapport au placebo dans, respectivement les études 095 et 520. La proportion de patients ayant une réponse positive au score TBS du groupe BOTOX a été supérieure à celle observée dans le groupe placebo dans les 2 études (3,8 IC 95% [2,7 ; 5,4] pour l'étude 095 et 4,6 IC 95%

¹³ BOTOX est indiquée en Europe depuis août 2011 dans le traitement de l'incontinence urinaire liée à une hyperactivité vésicale d'origine neurologique et depuis décembre 2012 dans le traitement de l'incontinence urinaire liée à une hyperactivité vésicale d'origine idiopathique.

[3,2 ; 6,6] pour l'étude 520, $p < 0,001$). Ceci démontre la supériorité de BOTOX sur le placebo pour ce qui concerne ces critères.

Au terme des 12 semaines de suivi et en comparaison au placebo, une amélioration en faveur de BOTOX a aussi été observée sur les critères secondaires suivants : fréquence quotidienne des mictions (pollakiurie), nombre d'épisodes d'urgenterie, et nycturie. Le volume mictionnel a été aussi significativement plus élevé. Le traitement par BOTOX a été associé à des améliorations de la qualité de vie mesurée par le questionnaire I-QOL (Incontinence Quality of Life) (incluant les comportements d'évitement et de limitation, l'impact psychosocial, la gêne sociale) et le questionnaire KHQ (King's Health Questionnaire) incluant l'impact de l'incontinence, le manque de confiance en soi, gêne sociale, gêne physique, relations avec les autres, émotions, sommeil/énergie et capacité d'adaptation).

La durée médiane de l'effet du traitement dans les deux études pivots, basée sur une demande de retraitement exprimée par le patient, a été de 166 jours (environ 24 semaines). Ces résultats n'ont pas été différents selon le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire à l'inclusion ou selon l'âge. En revanche, les résultats semblent différer selon le sexe, mais le faible effectif d'hommes inclus rend toute conclusion hasardeuse.

Les principaux effets indésirables attendus sont les infections urinaires et la rétention d'urine nécessitant un autosondage.

Principaux points de discussion à propos des données :

1) La méthodologie des études de phase III ne soulèvent pas de problèmes méthodologiques importants. L'efficacité de BOTOX après une injection a été correctement établie en comparaison au placebo après 12 semaines de traitement.

2) Transposabilité :

- Les données cliniques chez l'homme sont très limitées (12,22% d'hommes dans les études de phase III).
- BOTOX n'a pas été évaluée en comparaison au mirabegron (BETMIGA). Sa place par rapport à la neuromodulation fonctionnelle reste à préciser.

3) Données attendues :

- La durée de l'effet thérapeutique de la toxine botulinique de type A étant imprévisible et le nombre de réinjections nécessaires pour obtenir une réponse thérapeutique optimale non établi, des données cliniques à plus long terme sont nécessaires. De même, le profil de tolérance à long terme (dont le risque de rétention urinaire et/ou d'infections urinaires) reste à évaluer, notamment en comparaison aux autres traitements possibles (neuromodulation fonctionnelle).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique réfractaire, avec incontinence urinaire et en cas d'échec d'un traitement d'au moins trois mois par anticholinergique, le mirabegron (BETMIGA) peut représenter une alternative. L'électrostimulation fonctionnelle, la chirurgie (dont la neuromodulation des racines sacrées en cas de résistance au traitement médicamenteux), les traitements palliatifs (protections, poches collectrices, sonde vésicale, étuis péniers...) peuvent également être envisagés en cas d'inefficacité comme alternatives aux traitements médicamenteux de l'incontinence urinaire, de contre-indications ou d'effets indésirables et dans les cas sévères. L'entérocystoplastie d'agrandissement de la vessie est un traitement de 3^{ème} intention.

Place de la toxine botulinique de type A

L'efficacité de la toxine botulinique de type A (BOTOX) a été établie versus placebo chez des patients ne recevant plus d'anticholinergique. Elle n'a pas été évaluée en comparaison au mirabegron (BETMIGA) ou à la neuromodulation fonctionnelle. Selon les données disponibles, la toxine botulinique de type A (BOTOX) est un traitement de 2^{ème} intention à envisager en cas d'échec du traitement médicamenteux par anticholinergique et/ou par mirabegron, et représente une alternative aux techniques mini-invasives chirurgicales (implantation d'un dispositif de neuromodulation¹⁴).

L'association européenne d'urologie préconisait en 2011¹⁵ l'utilisation de la toxine botulinique de type A chez les patients ayant une incontinence urinaire par urgenturie, réfractaires aux traitements anticholinergiques. Une injection unique de toxine botulinique de type A est jugée plus efficace que le placebo pour guérir ou traiter l'incontinence urinaire par urgenturie et améliorer la qualité de vie jusqu'à 12 mois (niveau de preuve 1A). Plus récemment, l'institut d'évaluation britannique (NICE) préconise¹⁶ chez la femme ayant une hyperactivité vésicale idiopathique avec incontinence urinaire le recours à la toxine botulinique de type A uniquement chez les patients réfractaires aux approches conservatrices incluant le traitement de 1^{ère} intention par anticholinergique. La posologie recommandée est de 200 unités pour un effet attendu optimum ou de 100 unités si la patiente souhaite limiter le risque de recours à l'autosondage. Il est recommandé d'informer les patientes des bénéfices attendus (amélioration partielle voire totale des symptômes de l'hyperactivité vésicale), de la nécessité parfois pour elle de devoir réaliser des autosondages, du risque accru d'infections urinaires et des incertitudes concernant la durée de l'effet du traitement, le nombre d'injections nécessaire et le profil de tolérance à long terme.

Modalités d'utilisation de BOTOX

Selon des experts français¹⁷ :

- l'injection sera réalisée au bloc opératoire ou en salle d'endoscopie ; elle peut être réalisée après une anesthésie locale uréthro-vésicale, éventuellement complétée par l'inhalation de protoxyde d'azote et parfois sous anesthésie générale ;
- la vessie ne doit pas être trop remplie (risque de perforation). Le traitement doit être appliqué en 10 à 20 points d'injection de 0,5 à 1 ml réparties de manière homogène dans la vessie en restant à distance des méats urétéraux ;

¹⁴ La neuromodulation des racines sacrées consiste à activer ou inhiber des réflexes neuronaux en stimulant électriquement les racines des nerfs sacrés qui innervent la vessie, le sphincter et le périnée à l'aide d'un neuromodulateur implantable.

¹⁵ Guidelines on Urinary Incontinence. European Association of Urology European Urology 2011;59:387–400.

¹⁶ Urinary incontinence. The management of urinary incontinence in women. Issued: September 2013
NICE clinical guideline 171. guidance.nice.org.uk/cg171

¹⁷ Hermieu JF et al. Recommandations pour l'utilisation de la toxine botulinique de type A (BOTOX) dans l'hyperactivité vésicale réfractaire idiopathique. Progrès en urologie 2013;23 :1457—1463.

- il n'est pas recommandé de laisser en place une sonde vésicale sauf en cas d'hématurie importante. Le patient doit être surveillé jusqu'à la reprise mictionnelle ;
- une note d'information sur les effets indésirables éventuels doit être remise au patient à sa sortie. Une consultation doit être prévue 3 mois après la première injection (calendrier mictionnel, débitmétrie, résidu post-mictionnel et examen cytot bactériologique des urines) ;
- un résidu post-mictionnel > 200 ml et/ou symptomatique doit faire discuter des autosondages ;
- une nouvelle injection pourra être envisagée lorsque le bénéfice clinique de la précédente s'estompe (entre 6 et 9 mois).

Le RCP précise que BOTOX ne doit pas être administré chez les patients ayant une infection de l'appareil urinaire, en cas de rétention urinaire aiguë ou chronique lorsque le sondage intermittent est contre-indiqué ou refusé par le patient. Son utilisation chez la femme enceinte est déconseillée.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► L'hyperactivité vésicale idiopathique avec incontinence urinaire par urgenterie entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie^{18,19,20} (retentissement psychologique, sur les activités de la vie quotidienne et professionnelle, troubles du sommeil notamment) et une évolution possible vers un handicap social.

► Le rapport efficacité/effet indésirables de la toxine botulinique A dans cette indication est important après une injection ; il reste à établir en cas d'injections multiples à long terme.

► Intérêt de santé publique

En termes de santé publique, l'incontinence urinaire peut être à l'origine d'une altération marquée de la qualité de vie et source de handicap dans la vie quotidienne des malades avec des conséquences familiales et sociales importantes. Le poids de l'incontinence urinaire chez les patients adultes atteints d'hyperactivité détrusorienne idiopathique et intolérants ou en échec aux anticholinergiques sur la santé publique peut être qualifié de faible. La prise en charge symptomatique de l'incontinence urinaire chez ces patients ne constitue pas un besoin de santé publique.

Les données des essais cliniques à court terme, c'est-à-dire 12 semaines, réalisés sur la spécialité BOTOX versus placebo montrent une réduction moyenne de 1,65 à 1,91 épisode d'incontinence urinaire quotidien selon les études et une amélioration de la qualité de vie sur l'échelle I-QOL de 15,9 points jugée cliniquement pertinente. Au vu de ces éléments, il est attendu de la spécialité BOTOX un impact modéré sur la morbidité et la qualité de vie des patients. La transposabilité de ces résultats n'est toutefois pas assurée à long terme compte tenu de l'insuffisance de données sur le maintien de l'efficacité du traitement.

Par ailleurs, un impact positif sur l'organisation des soins pourrait être attendu si le traitement par BOTOX permettait de retarder le recours aux traitements plus invasifs que sont la

¹⁸ Coyne KS et al. The Impact of Urinary Urgency and Frequency on Health-Related Quality of Life in Overactive Bladder: Results from a National Community Survey. Value Health 2004;7:455-63.

¹⁹ Irwin DE1, Milsom I, Kopp Z, Abrams P, Cardozo L. Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions and emotional well-being in six European countries. BJU Int 2006;97:96-100.

²⁰ Papanicolaou S, Hunskaar S, Lose G, Sykes D. Assessment of bothersomeness and impact on quality of life of urinary incontinence in women in France, Germany, Spain and the UK. BJU Int 2005;96:831-8.

neuromodulation et éventuellement la chirurgie. Toutefois, aucune donnée ne permet à ce jour de le démontrer.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, l'impact attendu de la spécialité BOTOX sur la santé publique est faible.

► BOTOX est un traitement à visée symptomatique.

► Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention à envisager après échec du traitement médicamenteux (par anticholinergique et par agoniste des récepteurs bêta-3 adrénergiques).

► Il existe une alternative médicamenteuse (mirabegron : BETMIGA). Des techniques chirurgicales plus ou moins invasives sont aussi envisageables, dont la neuromodulation fonctionnelle et la chirurgie d'agrandissement de la vessie en dernier recours.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BOTOX est important dans cette extension d'indication.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du « Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et 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... » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

BOTOX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de l'hyperactivité vésicale chez les patients en échec des traitements médicamenteux et non médicamenteux (traitements comportementaux et de la rééducation périnéo-sphinctérienne).

010.3 Population cible

La population cible de BOTOX est définie par les patients ayant une hyperactivité vésicale idiopathique, avec au moins trois épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et plus de 8 mictions urinaires par jour. Ces patients sont aussi en échec à un traitement par anticholinergique (inefficacité après 3 mois de traitement ou intolérance) et par agoniste des récepteurs bêta-3 adrénergique et ne répondent pas à une kinésithérapie bien conduite.

Estimation/conclusion

Selon une étude européenne²¹ (Allemagne, Espagne, France, Italie Royaume-Uni, Suède), la prévalence moyenne de l'hyperactivité vésicale serait de 16,6% dans la population âgée de plus de 40 ans. En France, la prévalence dans cette population serait de 12%²², soit environ 3,9 millions de personnes atteintes. La proportion de malades consultant pour ce motif est de 60%, soit environ 2,4 millions de patients. Parmi ceux-ci, au moment de l'enquête transversale européenne, seulement 27% étaient sous traitement médicamenteux, et 36% avaient une incontinence urinaire. En appliquant ces résultats à la population française, la population susceptible d'être traitée par médicament pour hyperactivité vésicale avec incontinence urinaire serait de l'ordre de 233 000 patients. Si on fait l'hypothèse d'une proportion de patients en échec aux anticholinergiques de 50%, 117 000 patients seraient potentiellement concernés. La proportion de patients en échec également à un agoniste des récepteurs bêta-3 adrénergiques n'est pas

²¹ Milsom I1, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int. 2001;87:760-6.

²² Cf. Avis de la Commission pour BETMIGA du 5 février 2014.

connue. Au total, selon l'estimation du laboratoire, la population cible de BOTOX dans cette indication serait de l'ordre de 70 000 patients, estimation confirmée par les experts.

NB. L'estimation de la prévalence du syndrome d'hyperactivité vésicale dépend de la définition du syndrome d'hyperactivité vésicale retenue dans les études épidémiologiques. De plus, elle varie notamment en fonction de l'âge (elle augmente chez les sujets plus âgés), de l'indice de masse corporelle (elle augmente avec l'IMC) et du sexe (elle est plus fréquente chez la femme). L'incontinence urinaire masculine est peu étudiée et mal connue.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.