

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

10 avril 2019

*Date d'examen par la Commission : 3 avril 2019***oxybutynine (chlorhydrate)****DITROPAN 5 mg, comprimé sécable**

B/60 (CIP : 34009 327 307 5 9)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	G04BD04 (antispasmodique urinaire de type anticholinergique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Adultes et enfants de plus de 5 ans : incontinence urinaire, impériosité urinaire et pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une hyperactivité vésicale idiopathique ou d'atteintes vésicales neurogènes (hyperactivité du détrusor)¹. <u>Chez les enfants de plus de 5 ans :</u> Enurésie nocturne associée à une hyperactivité du détrusor, en association avec une thérapie non-médicamenteuse, en cas d'échec d'un autre traitement.² »

¹ Définitions :Incontinence urinaire : perte d'urine soudaine et involontaire.Impériosité : désir soudain, impérieux et fréquemment irrépressible d'uriner.Pollakiurie : augmentation de la fréquence des mictions (généralement ≥ 8 mictions par 24h).Hyperactivité vésicale : syndrome clinique caractérisé par une urgenturie, avec ou sans incontinence, le plus souvent associée à une pollakiurie et une nycturie, en l'absence d'infection urinaire ou une pathologie locale organique évidente susceptibles d'engendrer ces symptômes.² Cette indication fait l'objet d'un avis séparé

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 17/07/1984 dans les indications suivantes : - Vessies neurogènes spastiques. - Impériosité urinaire chez la femme, avec ou sans fuite, exclusivement en cas de vessie instable à l'exclusion des incontinences d'effort. - Enurésie, exclusivement lorsque le contexte clinique témoigne d'une immaturité vésicale (présence de troubles urinaires diurnes). Les libellés des indications ont été revues le 27/09/2012 (procédure d'harmonisation européenne) comme suit : - « Adultes et enfant de plus de 5 ans : Incontinence urinaire, impériosité urinaire et pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une hyperactivité vésicale idiopathique ou d'atteintes vésicales neurogènes (hyperactivité du détrusor). - Enfants de plus de 5 ans : énurésie nocturne associée à une hyperactivité du détrusor, en association avec une thérapie non médicamenteuse, en cas d'échec d'un autre traitement. » Rectificatif d'AMM du 24/03/2015 et du 07/07/2017 (cf. 04.2 Effets indésirables/Tolérance)										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II										
Classification ATC	2018 <table><tr><td>G</td><td>Système génito-urinaire et hormones sexuelles</td></tr><tr><td>G04</td><td>Médicaments urologiques</td></tr><tr><td>G04B</td><td>Médicaments urologiques</td></tr><tr><td>G04BD</td><td>Médicaments de l'incontinence urinaire</td></tr><tr><td>G04BD04</td><td>oxybutynine</td></tr></table>	G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles	G04	Médicaments urologiques	G04B	Médicaments urologiques	G04BD	Médicaments de l'incontinence urinaire	G04BD04	oxybutynine
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles										
G04	Médicaments urologiques										
G04B	Médicaments urologiques										
G04BD	Médicaments de l'incontinence urinaire										
G04BD04	oxybutynine										

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2013.

Chez les adultes, dans son dernier avis de réévaluation des spécialités anticholinergiques dans le traitement de l'incontinence urinaire du 26/06/2013, la Commission a considéré que le SMR de DITROPAN restait modéré dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire (idiopathique ou de cause neurologique. Cet avis précisait néanmoins que « la tolérance et l'efficacité ne sont pas établies en cas d'hyperactivité du détrusor d'origine neurogène. »

Chez l'enfant de plus de 5 ans, dans le traitement de l'incontinence urinaire, impériosité urinaire et pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une hyperactivité vésicale idiopathique ou d'atteintes vésicales neurogènes (hyperactivité du détrusor), aucun avis n'avait été formellement rendu.

DITROPAN dispose par ailleurs d'une AMM dans le traitement de l'énurésie nocturne associée à une hyperactivité du détrusor chez les enfants de plus de 5 ans, qui fait l'objet d'un avis séparé.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« **Adultes et enfants de plus de 5 ans :**

Incontinence urinaire, impériosité urinaire et pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une hyperactivité vésicale idiopathique ou d'atteintes vésicales neurogènes (hyperactivité du détrusor).

Chez les enfants de plus de 5 ans (cette indication fait l'objet d'un avis séparé) :

Enurésie nocturne associée à une hyperactivité du détrusor, en association avec une thérapie non-médicamenteuse, en cas d'échec d'un autre traitement. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Chez l'adulte

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité depuis le précédent avis de réévaluation du 26/06/2013.

4.1.2 Chez l'enfant de plus de 5 ans

Dans le cadre de l'article 45 du Règlement Pédiatrique, une procédure européenne de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base d'oxybutynine a été faite. Dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire, impériosité urinaire et pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une hyperactivité vésicale idiopathique ou d'atteintes vésicales neurogènes (hyperactivité du détrusor), les données cliniques établissant l'efficacité de l'oxybutynine chez l'enfant de plus de 5 ans, par voie orale, sont peu nombreuses selon le rapport d'évaluation daté du 6 septembre 2010³ :

► Dans le traitement de l'hyperactivité vésicale de cause neurologique chez l'enfant de plus de 5 ans

Etudes versus placebo

L'oxybutynine par voie orale a été évaluée en comparaison au placebo dans 2 études randomisées publiées^{4,5} conduites chez des enfants de plus de 10 ans (N=40 au total). Les

³ Rapporteur's Final Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended. OXYBUTYNIN HYDROCHLORIDE. Ditropan, Dridase, and Cystrin Oral formulations UK/W/017/pdWS/001. 6 September 2010.

⁴ Hehir M, Fitzpatrick JM. Oxybutynin and the prevention of urinary incontinence in spina bifida. Eur Urol 1985;11:254-6.

critères d'efficacité ont été la fréquence urinaire et des paramètres urodynamiques (volume de la vessie, pression de remplissage maximale). Ces critères ont « semblé être améliorés » davantage dans le groupe oxybutynine que sous placebo. On dispose aussi de résultats provenant de cinq rapports d'étude⁶, non publiées, croisées, versus placebo, randomisées, double aveugle menées chez 18 enfants âgés de 5 à 13 ans. Les résultats d'efficacité (paramètres urodynamiques, amélioration des symptômes) sont contradictoires : une amélioration des symptômes n'a été observée que dans l'une de ces études ; le nombre d'enfants inclus dans chaque étude est très limité et 5 d'entre eux (sur un total de 18 enfants) n'ont pas terminé ces études en raison d'effets indésirables, d'un manque d'efficacité ou car perdus de vue. Le rapporteur conclue que ces données ne permettent pas de démontrer un bénéfice clinique de l'oxybutynine.

Etudes versus comparateur actif

Le rapport européen fait état de deux études cliniques ayant comparé l'efficacité de l'oxybutynine à un autre médicament chez l'enfant de plus de 5 ans. Ces études non randomisées ne permettent pas de tirer de conclusion solide, le comparateur actif n'ayant pas par ailleurs l'AMM en France (propivéline⁷ ; hexocyclium méthylsulfate⁸).

► Dans l'hyperactivité vésicale idiopathique chez l'enfant de plus de 5 ans

Les conclusions concernant les études d'efficacité sont les suivantes :

- l'oxybutynine est l'un des agents antimuscariniques les plus largement utilisés dans le traitement des symptômes de la vessie hyperactive et de l'hyperactivité du détrusor. Outre son activité antimuscarinique, il exerce un effet relaxant direct et un effet paralysant sur le muscle lisse, ce qui pourrait s'avérer bénéfique pour le traitement du reflux vésico-urétéral.
- Cependant, les résultats de 6 études contrôlées versus placebo, randomisées ne permettent pas de démontrer contre placebo cette efficacité^{9,10}. Les autres données cliniques disponibles ne sont pas robustes dans cette indication (étude¹¹ versus oxyphenonium hors AMM, non randomisée, N=12) ; études non comparatives^{12,13}).

4.1.3 Conclusions sur les données d'efficacité

- Chez l'adulte, il n'y a pas de donnée nouvelle d'efficacité.
- Chez l'enfant, sur la base des données analysées dans le rapport européen :
 - L'oxybutynine est un anti-muscarinique de première génération utilisé depuis longtemps dans le traitement de l'incontinence urinaire en cas d'hyperactivité vésicale. Il n'est pas attendu, que son mécanisme d'action bien établi chez l'adulte, diffère dans la population pédiatrique.
 - Dans le traitement de la vessie neurogène, malgré la qualité limitée des données chez l'enfant, le rapport conclue que les études disponibles établissent l'efficacité de l'oxybutynine, par voie orale, chez les enfants de plus de 5 ans.

⁵ Bono AV, Marconi AM, Giannone E. Oxybutynin chloride on the pure instable bladder. Preliminary controlled study versus placebo. Urologia 1982;49:764-8.

⁶ Marion Laboratories. Internal reports on efficacy and safety of DITROPAN to placebo in treating signs and symptoms associated with reflex or uninhibited neurogenic bladder. Extract of New Drug Application. 1981

⁷ Madersbacher H, Mürtz G, et al. Propiverine vs oxybutynin for treating neurogenic detrusor overactivity in children and adolescents: results of a multicentre observational cohort study. BJU Int 2009;103:776-81.

⁸ Bouchot O, Buzelin JM, Labat JJ. Long-term efficacy of anticholinergics and alpha-blocking drugs on the detrusor of children with myelomeningocele. J Urol 1988;94:83-6.

⁹ Van Gool JD, de Jong TPVM, Winkler-Seinstra P, et al. Comparison of standard therapy, bladder rehabilitation with biofeedback, and pharmacotherapy in children with nontherapeutic bladder-sphincter dysfunction Abstract Neurourol 1999;18:261-62.

¹⁰ Sureshkumar P, Bower W, Craig JC, Knight JF. Treatment of daytime urinary incontinence in children: a systematic review of randomized controlled trials. J Urol 2003;170:196- 200.

¹¹ Scholtmeijer RJ, van Mastrigt R. The effect of oxyphenonium bromide and oxybutynin hydrochloride on detrusor contractility and reflux in children with vesicoureteral reflux and detrusor instability. J Urol 1991;146:660-2.

¹² Homsy YL, Nsouli I, Hamburger B, Laberge I, Schick E. Effects of oxybutynin on vesicoureteral reflux in children. J Urol 1985;134:1168-71.

¹³ Casolari E. Treatment of the so-called "minor" pediatric incontinence problems accompanied by mictorial retraining with oxybutynin chloride. Medicina Rivista dell'Enciclopedia Medica Italiana.1984;1 :78-80.

- Dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique, les études disponibles sont de qualité méthodologique variable et ont des effectifs faibles. Le rapport souligne le manque de donnée pour recommander l'utilisation des anticholinergiques dont l'oxybutynine dans ce type d'incontinence.

04.2 Tolérance

4.2.1 Actualisation des données de tolérance depuis le précédent avis

► Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 18 juillet 2012 au 17 juillet 2017).

Durant cette période, 3 signaux catégorisés comme « risque important identifié » ont fait l'objet de modifications de l'information à destination des professionnels de santé et des patients (modifications prises en compte dans le RCP) :

- dépendance à l'oxybutynine chez les patients ayant une histoire médicale d'abus médicamenteux ;
- potentialisation des effets indésirables neuropsychiatriques chez les patients avec une histoire médicale de maladie de Parkinson ;
- interaction médicamenteuse entre l'oxybutynine et les médicaments prokinétiques.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées et ont concerné entre autres les rubriques suivantes :

- « Contre-indications » : ajout d'une contre-indication chez les patients souffrant d'iléus paralytique ;
- « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de mentions concernant les patients atteints de maladie de Parkinson, de certains troubles gastro intestinaux ou œsophagiens, les patients âgés, le risque d'aggravation d'une hypertension, le risque de troubles cognitifs ou neuro psychiques, le risque de survenue d'un glaucome ;
- « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : ajout de mentions en cas d'utilisation avec d'autres médicaments cholinergiques ; d'une mention concernant la réduction de la motilité gastrique pouvant modifier l'absorption d'autres médicaments ; d'une mention concernant la prise concomitante d'un inhibiteur du CYP 3A4 ; ajout d'une mention concernant l'antagonisation de l'action de médicaments prokinétiques ; d'une mention concernant l'association à un inhibiteur de la cholinestérase ; d'une mention concernant l'association à l'alcool ;
- « Grossesse et allaitement » : ajout d'une mention concernant l'utilisation pendant la grossesse qui ne doit être faite qu'en cas de nécessité absolue en raison du manque de données ;
- « Effets indésirables » : ajout d'informations sur les affections gastro-intestinales, psychiatriques notamment sur le risque de dépendance à l'oxybutynine, du système nerveux, vasculaires, l'hyperthermie, les réactions cutanées, les affections du système immunitaire ;
- « Surdosage » : ajout d'informations complémentaires notamment sur la conduite à tenir en cas de surdosage.

► Les effets indésirables sous oxybutynine les plus fréquents concernent :

- la peau et du tissu sous-cutané : peau sèche (très fréquent) ; rougeur du visage (plus prononcée chez l'enfant que chez l'adulte) (fréquent) ;
- flush (fréquent) ;
- des troubles gastro-intestinaux : nausées, constipation, sécheresse buccale (très fréquent) et diarrhée, vomissements (fréquent) ;
- des troubles psychiatriques : confusion (fréquent) ;
- des troubles du système nerveux : céphalées, étourdissements, somnolence (très fréquent) ;
- sécheresse oculaire (fréquent) ;
- rétention urinaire (fréquent).

► Profil de tolérance de l'oxybutynine chez l'enfant

La rubrique « Mises en garde » du RCP fait état en particulier en cas d'utilisation chez des enfants des informations suivantes :

- le chlorhydrate d'oxybutynine doit être utilisé avec prudence chez les sujets âgés, les patients atteints de la maladie de Parkinson et les enfants qui ont un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables, ainsi que chez les patients présentant une neuropathie végétative, un trouble sévère de la motilité gastro-intestinale, une affection hépatique ou rénale, une tachyarythmie, une insuffisance vasculaire cérébrale ;
- chez les enfants :
 - o en raison de données d'efficacité et de tolérance insuffisantes, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 5 ans.
 - o l'expérience est limitée sur l'utilisation de ce médicament chez les enfants souffrant d'énurésie nocturne monosymptomatique (non liée à une hyperactivité du détrusor).
 - o chez les enfants de plus de 5 ans, le chlorhydrate d'oxybutynine doit être utilisé avec prudence car ils peuvent être plus sensibles aux effets de l'oxybutynine, notamment aux effets neurologiques et psychiatriques.
- l'administration prolongée d'oxybutynine peut entraîner une gêne par diminution du débit salivaire et ainsi favoriser l'apparition de caries, d'une parodontolyse, de candidoses buccales ;
- dans des conditions de température environnementale élevée, un traitement par oxybutynine peut conduire à une diminution de la sudation et entraîner une réponse insuffisante ou inadaptée des mécanismes de thermorégulation, se traduisant par la survenue d'un coup de chaleur. Ce risque est majoré pour les âges extrêmes (nourrisson, enfant, personne âgée) et en cas de pathologie chronique (en particulier cardiovasculaire, rénale ou neuropsychiatrique) ;
- des effets anticholinergiques affectant le système nerveux central (tels que hallucinations, agitation, confusion, somnolence) ont été rapportés. Une surveillance est recommandée particulièrement pendant les premiers mois suivant le début du traitement ou après augmentation de la dose. Si ces effets anticholinergiques apparaissent, un arrêt du traitement ou une diminution de la dose doit être envisagé.

4.2.2 Conclusions sur les données de tolérance

► Chez l'adulte

Les effets indésirables sont principalement des effets anticholinergiques périphériques (constipation, nausée, bouche sèche, rougeur du visage et peau sèche) et des effets indésirables sur le SNC (maux de tête, convulsions, somnolence, cauchemars).

► Chez l'enfant de plus de 5 ans

- Selon le rapport d'évaluation européen, l'oxybutynine expose les enfants fréquemment à des effets indésirables anticholinergiques périphériques : constipation, nausées, bouche sèche, flushes et peau desséché. De plus, l'oxybutynine qui traverse la barrière hémato-encéphalique, est à l'origine d'effets indésirables sur le système nerveux central qui sont très fréquents chez l'enfant. Il s'agit essentiellement d'hallucinations, de maux de tête, de convulsions, de somnolence et de cauchemars.
- Chez les enfants, l'oxybutynine doit être utilisé avec prudence car ils sont plus sensibles à ces effets et sont susceptibles de limiter son utilisation au long cours.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) (cumul mobile annuel automne 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité DITROPAN est estimé à 157 000 prescriptions.

DITROPAN est majoritairement prescrit dans l'incontinence urinaire, sans précision (15,4% des prescriptions) et est prescrit par les médecins généralistes dans 93,9% des cas.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Place de DITROPAN chez l'adulte

Les données acquises de la science sur l'incontinence urinaire, l'impériosité urinaire et la pollakiurie en cas d'instabilité vésicale résultant d'une hyperactivité vésicale idiopathique ou d'atteintes vésicales neurogènes et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{14,15,16,17,18,19,20}. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 26/06/2013, la place de DITROPAN chez l'adulte dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique dont le rapport efficacité/effets indésirables reste faible.

4.4.2 Place de DITROPAN chez l'enfant

► En dehors de l'oxybutynine (DITROPAN) indiqué chez l'enfant à partir de 5 ans, seul le trospium chlorure (CERIS 20 mg, comprimé enrobé), un autre anticholinergique, est indiqué chez l'enfant à partir de 12 ans. Les autres anticholinergiques n'ont pas établi leur intérêt thérapeutique selon le RCP :

- « Dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale, le RCP précise que « la sécurité et l'efficacité de VESICARE (solifénacine succinate) chez les enfants n'ont pas encore été établies et qu'il ne doit pas être prescrit chez l'enfant ».
- « Dans le traitement symptomatique de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant s'observer en cas d'hyperactivité vésicale, la sécurité et l'efficacité de TOVIAZ (fésotérodine fumarate) chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »
- « Dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale, l'efficacité de DETRUSITOL (toltérodine L-tartrate) n'a pas été démontrée chez l'enfant. Par conséquent, DETRUSITOL n'est pas recommandé chez l'enfant. »

VESICARE 1 mg/mL, suspension buvable, indiqué dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène (HDN) chez les enfants âgés de 2 à 18 ans, a eu un SMR insuffisant « compte tenu de la démonstration de l'efficacité de VESICARE sur la modification de la capacité cystomanométrique maximale (CCM) après 24 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale, l'absence de corrélation établie entre la réduction significative de la CCM et un bénéfice clinique sur la sévérité des épisodes d'incontinence urinaire ou des complications en lien avec cette diminution, l'absence de donnée comparative permettant d'évaluer l'apport de VESICARE en termes d'efficacité et d'effets indésirables par rapport à un autre anticholinergique chez l'enfant à partir de 5 ans alors que ces comparaisons étaient réalisables, et des données portant sur un effectif de taille très réduite chez l'enfant de moins de 5 ans, la Commission considère que VESICARE 1 mg/mL n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique. »²¹

¹⁴ Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, Lemack GE, Nambiar AK, Thiruchelvam N, Tubaro A. EAU Guidelines on urinary incontinence. Limited text update March 2017.

¹⁵ NICE. Urinary incontinence in women: management. Clinical guideline Published: 11 September 2013. Last updated: November 2015.

¹⁶ Ouslander J G. Management of overactive bladder. N Engl J Med 2004;350;8:786-99.

¹⁷ Robinson D., Cardozo L. Antimuscarinic drugs to treat overactive bladder. BMJ 2012;344:e2130.

¹⁸ 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

¹⁹ E.A. Gormley et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: American Urological Association Guideline. 2012

²⁰ M.G. Lucas et al. EAU European Association of Urology Guidelines on assessment and non surgical management of urinary incontinence. Eur Urol 2012;4179:1-13

²¹ Cf. avis rendu par la Commission le 21/10/2018 pour VESICARE 1 mg/mL, suspension buvable.

► Les données acquises de la science sur l'hyperactivité vésicale et ses modalités de prise en charge chez l'enfant ont également été prises en compte²² :

Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale (idiopathique)

On ne dispose pas de recommandation française. Malgré les données d'efficacité limitées chez l'enfant, plusieurs recommandations internationales préconisent l'utilisation de l'oxybutynine dans cette indication.

Selon le rapport européen de 2010 ayant évalué l'oxybutynine chez l'enfant²³ :

- *"Regarding the use of Oxybutynin in daytime lower urinary tract conditions, the paediatric studies provided by the MAH are of variable design quality and limited in terms of the number of patients investigated. The rapporteur agrees with the comments that **"there is a need to prove exactly which groups of children with this type of functional incontinence problems can or must not be treated with antimuscarinic drugs."***

Selon les recommandations de la société européenne d'urologie de 2018 :

Recommendations for the management of day-time urinary tract conditions, EAU, 2018

Recommendations	LE	SR
Use a stepwise approach, starting with the least invasive treatment in managing day-time lower urinary tract dysfunction (LUTD) in children.	4	weak
Initially offer urotherapy involving bladder rehabilitation and bowel management.	2	weak
Use pharmacotherapy (mainly antispasmodics and anticholinergics) as second line therapy in OAB.	1	strong
Use antibiotic prophylaxis if there are recurrent infections.	2	weak

Traitement de l'hyperactivité vésicale neurologique du détrusor

On ne dispose pas de recommandation française. Malgré les données d'efficacité limitées chez l'enfant, plusieurs recommandations internationales préconisent l'utilisation de l'oxybutynine dans cette indication.

Selon le rapport européen de 2010 ayant évalué l'oxybutynine chez l'enfant :

The management of neurogenic bladder sphincter dysfunction in children has undergone major changes over the years. The introduction of clean intermittent catheterisation (CIC) has revolutionised the management of children with neurogenic bladder. Pharmacologic therapy plays an integral role in the treatment of patients with neurogenic bladder dysfunction. Treatment usually centres around 3 major elements: the use of antibiotics to prevent infection, the use of anticholinergic medications to relax the bladder and to increase storage capacity, and the use of alpha agonists to attempt to improve continence. At present, oxybutynin, **toltérodine**, **trospium** and **propiverine** are the most frequently used drugs. The efficacy of oral oxybutynin has been demonstrated in several studies by reducing the incidence of uninhibited bladder contractions.

Selon les guidelines du NICE, 2012²⁴

Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management (adult and children)

1.3 Treatment to improve bladder storage - Antimuscarinics

²² European Association of Urology Guidelines - 2018 edition.

²³ Rapporteur's Final Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended. OXYBUTYNIN HYDROCHLORIDE. Ditropan, Dridase, and Cystrin Oral formulations UKW/017/pdWS/001. 6 September 2010.

²⁴ NICE. Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management? Clinical guideline [CG148] Published date: August 2012.

- 1.3.3 Offer antimuscarinic drugs to people with spinal cord disease (for example, spinal cord injury or multiple sclerosis) and symptoms of an overactive bladder such as increased frequency, urgency and incontinence.

- 1.3.4 Consider antimuscarinic drug treatment in people with conditions affecting the brain (for example, cerebral palsy, head injury or stroke) and symptoms of an overactive bladder.
- 1.3.5 Consider antimuscarinic drug treatment in people with urodynamic investigations showing impaired bladder storage.
- 1.3.7 When prescribing antimuscarinics, take into account that:
 - o antimuscarinics known to cross the blood-brain barrier (for example, oxybutynin) have the potential to cause central nervous system-related side effects (such as confusion)
 - o antimuscarinic treatment can reduce bladder emptying, which may increase the risk of urinary tract infections
 - o antimuscarinic treatment may precipitate or exacerbate constipation.

Selon les recommandations de la société européenne d'urologie (2018) :

Recommendations for the management of neurogenic bladder, EAU, 2018

Recommendations	LE	SR
Urodynamic studies should be performed in every patient with spina bifida as well as in every child with high suspicion of a neurogenic bladder to estimate the risk for the upper urinary tract and to evaluate the function of the detrusor and the sphincter.	2	strong
In all newborns, intermittent catheterisation (IC) should be started soon after birth. In those with a clear underactive sphincter and no overactivity starting IC may be delayed. If IC is delayed, closely monitor babies for urinary tract infections, upper tract changes (US) and lower tract (UD).	3	strong
Start early anticholinergic medication in the new-borns with suspicion of an overactive detrusor.	2	Strong
The use of suburothelial or intradetrusor injection of onabotulinum toxin A is an alternative and a less invasive option in children who are refractory to anticholinergics in contrast to bladder augmentation.	2	strong
Treatment of faecal incontinence is important to gain continence and independence. Treatment should be started with mild laxatives, rectal suppositories as well as digital. If not sufficient transanal irrigation is recommended, if not practicable or feasible, a Malone antegrade colonic enema (MACE)/Antegrade continence enema (ACE) stoma should be discussed.	3	strong
Ileal or colonic bladder augmentation is recommended in patients with therapy-resistant overactivity of the detrusor, small capacity and poor compliance, which may cause upper tract damage and incontinence. The risk of surgical and non-surgical complications and consequences outweigh the risk for permanent damage of the upper urinary tract +/- incontinence due to the detrusor.	2	strong

Compte tenu de ces recommandations et des données d'efficacité en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'atteintes vésicales neurogènes (hyperactivité du détrusor) et du profil de tolérance chez l'enfant, la Commission considère que DITROPAN (oxybutynine) est un traitement de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention dont le rapport efficacité/effets indésirables est faible chez l'enfant de plus de 5 ans,

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

05.1 Service Médical Rendu

► L'incontinence urinaire par impériosité est caractérisée par la perte involontaire d'urine précédée d'un besoin urgent et irrépressible d'uriner aboutissant à une miction ne pouvant être différée. L'hyperactivité vésicale idiopathique ou liée à un trouble neurologique entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et une évolution possible vers un handicap social.

► DITROPAN est un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de l'oxybutynine est:

- faible chez l'adulte ; le profil de tolérance de DITROPAN est moins bon que celui des autres anticholinergiques disponibles et la survenue de certains effets indésirables est accru chez les sujets les plus âgés (> 70 ans).
- faible chez l'enfant de 5 ans sachant que l'efficacité est moins établie que chez l'adulte et que les enfants sont plus exposés que les adultes aux effets indésirables notamment en cas de traitement au long cours.

► Place dans la stratégie thérapeutique : DITROPAN (oxybutynine) est un médicament prescrit en 1^{ère} intention ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation.

► Il existe des alternatives thérapeutiques :

- chez l'adulte :
 - en cas d'hyperactivité vésicale idiopathique : ce sont notamment d'autres anticholinergiques (CERIS, DETRUSITOL²⁵, TOVIAZ, VESICARE), URISPAS²⁶ chez la femme et BOTOX²⁷.
 - En cas d'hyperactivité du détrusor d'origine neurologique : ce sont d'autres anticholinergiques (CERIS, DETRUSITOL, TOVIAZ) et BOTOX²⁸.
- chez l'enfant : CERIS (trospium chlorure) est le seul autre anticholinergique ayant l'AMM à partir de 12 ans.

Compte tenu de ces éléments, dans le traitement de l'incontinence urinaire, impériosité urinaire et pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une hyperactivité vésicale idiopathique ou d'atteintes vésicales neurogènes (hyperactivité du détrusor), la Commission considère que le service médical rendu par DITROPAN est faible chez l'adulte comme chez l'enfant à partir de 5 ans.

²⁵ Non remboursable et jamais évalué par la Commission.

²⁶ URISPAS est indiqué en cas d'« impériosité urinaire chez la femme, avec ou sans fuite, exclusivement en cas de vessie instable à l'exclusion des incontinences d'effort. »

²⁷ BOTOX est indiqué dans le « traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours et une fréquence urinaire définie par un nombre de mictions ≥ 8 par jour et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite. »

²⁸ BOTOX est indiqué 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. »

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 5 ans.

► **Taux de remboursement proposé : 15%**

► **Conditionnement**

Chez l'adulte : il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Chez l'enfant de plus de 5 ans, la forme galénique en comprimé n'est pas adaptée. Le rapport d'évaluation européen de 2010 relevait que des formes galéniques adaptées à l'usage pédiatrique (solution, sirop) étaient commercialisées dans quatre pays européens : Belgique, Irlande, Luxembourg et Royaume-Uni.