

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
10 avril 2019***Date d'examen par la Commission : 3 avril 2019****toxine botulinique de type A*****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

Code ATC	M03AX01 (myorelaxant à action périphérique)
Motif de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données dont les résultats de l'étude post-inscription demandée par la Commission
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Adultes Dysfonctions vésicales : traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique (HVI) 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date de l'AMM initiale (nationale) : - 22/08/2000 pour le dosage à 100 Unités - 22/02/2006 pour les dosages à 50 et à 200 Unités. Rectificatif AMM du 06/05/2014 : extension d'indication dans l'HVI. Rectificatif AMM en vigueur du 17/05/2018 (comprenant la mention de l'étude de suivi des patients inclus dans les deux études pivots).
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).
Classification ATC	2019 M Muscle et squelette M03 Myorelaxants M03A Myorelaxants à action périphérique M03AX Autres myorelaxants à action périphérique M03AX01 toxine botulinique

02 CONTEXTE

Dans l'avis du 19/11/2014 relatif au traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique chez l'adulte ayant 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, un nombre de mictions ≥ 8 par jour et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite, la Commission avait estimé que BOTOX apportait un service médical rendu (SMR) important, une amélioration du service médical rendu (ASMR IV) et avait souligné que :

- 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.

Enfin, la Commission avait annoncé son souhait d'obtenir des données avec le libellé suivant : « 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). »

Par ailleurs, dans l'avis de la commission de la Transparence du 18/07/2012 rendu pour l'examen de BOTOX dans le traitement de l'hyperactivité vésicale détrusorienne conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique (patients blessés médullaires ou atteints de sclérose en plaques), la Commission avait souhaité disposer de données en pratique médicale courante permettant de décrire les conditions d'injections de BOTOX et le respect des prescriptions vis-à-vis des conditions strictes de remboursement en termes d'indication du traitement et de prise en charge antérieure¹. Dans un courrier daté du 08/12/2014, la Commission a émis le souhait de disposer aussi dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique, « de données en pratique médicale courante permettant de décrire :

¹ Cf. avis BOTOX rendu par la Commission dans cette extension d'indication le 18 juillet 2012.

- les conditions d'injections de BOTOX (lieux et modalités d'injections, nombre de sites injectés, doses administrées, nombre et fréquence des injections, spécialités des injecteurs, ...)
 - le respect des prescriptions vis-à-vis des conditions strictes de remboursement en termes d'indication du traitement et de prise en charge antérieure ;
- et également d'évaluer l'impact à long terme (3 ans) du traitement en termes de maintien, d'efficacité et de tolérance (taux de patients continents, fréquence des autosondages, qualité de vie, taux d'infections urinaires, dégradation de la fonction rénale, délai de recours à la chirurgie). »

Cet avis a pour objectif d'analyser les données présentées dans l'HVI par le laboratoire pour documenter la conformité à l'AMM de l'utilisation en France de BOTOX et le maintien de l'efficacité en cas de réadministration. Un avis spécifique sera rédigé pour la seconde indication (HDN).

03 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

« Adultes - Dysfonctions vésicales :

- **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.
- Traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez :
 - o les patients blessés médullaires,
 - o les patients atteints de sclérose en plaques.

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

« ... Chez l'adulte dans l'hyperactivité vésicale :

Intervalle minimum entre 2 séances d'injection

La présence d'anticorps dirigés contre la toxine botulinique de type A peut réduire l'efficacité du traitement par BOTOX. **En conséquence, par mesure de prudence, un intervalle minimum entre 2 séances d'injection doit être respecté : pour l'indication dans l'hyperactivité vésicale chez l'adulte : lorsque les bénéfices de l'injection précédente s'estompent (en général, 6 mois) et en respectant un intervalle minimum de 3 mois.**

Technique d'injection

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.

...

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 intravésicale 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 (voir schéma du RCP).

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, basée sur une demande de retraitement exprimée par le patient, 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.

Pour les patients ayant reçu 100 Unités de BOTOX dans les études de phase 3 puis dans l'étude d'extension en ouvert (N=438), la durée moyenne de l'effet observée, basée sur une demande de retraitement exprimée par le patient, était de 212 jours (environ 30 semaines). »

05 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES ÉVALUATIONS

Dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique chez l'adulte :

Date de l'avis	19 novembre 2014
Indication	Adultes - Dysfonctions vésicales : 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
SMR	Le service médical rendu est 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).
Etudes demandées	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.

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).

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

BOTOX ne dispose pas de comparateur cliniquement pertinent médicamenteux :

Les anticholinergiques ne sont pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents puisque 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.

BETMIGA (mirabegron, lab. ASTELLAS PHARMA) est indiqué dans le 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. Outre le fait que la population cible de BETMIGA ne recouvre pas exactement celle de BOTOX, ce médicament n'est pas considéré comme comparateur cliniquement pertinent car la Commission a conclu à un service médical rendu (SMR) insuffisant² pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, notamment en raison d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi dans cette indication.

06.2 Compareteurs non médicamenteux

Différentes modalités peuvent être associées aux traitements médicamenteux pour réaliser une rééducation visant à inhiber les contractions vésicales :

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

Techniques chirurgicales :

- neuromodulation des racines sacrées (à l'aide d'un dispositif médical implantable).
- chirurgie d'agrandissement de la vessie.

► Conclusion

Les comparateurs pertinents de BOTOX sont les techniques chirurgicales les moins invasives (neuromodulation fonctionnelle) et, en dernier recours, la chirurgie d'agrandissement de la vessie.

² Cf. avis de réévaluation du SMR de la Commission du 11 octobre 2017.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Rappel des conclusions de l'avis du 19/11/2014 dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique avec incontinence urinaire

L'avis initial de BOTOX dans cette indication s'appuyait sur deux études (191622-095 et 191622-520) cliniques de phase III randomisées en double aveugle, multicentriques, contrôlées versus placebo réalisées chez des patients ayant 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

Résultats

- A la semaine 12, 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, $p < 0,001$). Ceci démontre la supériorité de BOTOX sur le placebo pour ce qui concerne ces critères.
- Après 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'urgenturie, 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.

Suivi des patients

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 pour les patients ayant reçus jusqu'à 5 cycles de traitements sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : 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. »

A noter que la Commission avait souligné que 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.

07.2 Nouvelles données dont études post-inscriptions

Ces nouvelles données sont présentées par le laboratoire en réponse aux attentes de la Commission pour documenter le respect des conditions de prescription en pratique médicale courante, ainsi que l'efficacité (maintien de l'efficacité) et le profil de tolérance de BOTOX dans le traitement de l'HVI chez des patients devant recevoir plusieurs réinjections, notamment chez les hommes (cf. contexte) :

- étude observationnelle multicentrique (étude BOREAL) en pratique médicale courante de la prescription et des modalités d'injection de BOTOX (toxine botulinique de type A) chez des patients atteints d'une incontinence urinaire liée à une hyperactivité détroisurienne neurologique (HDN) ou à une hyperactivité vésicale idiopathique (HVI).
La méthode de l'étude et les caractéristiques des patients inclus sont décrites dans ces deux indications mais seuls les résultats dans l'HVI, objet du présent avis, sont analysés dans cet avis
- résultats finaux de l'étude non comparative (étude 191622-096) de suivi des patients ayant complétés les deux études pivots de phases III sachant que des résultats intermédiaires (3ème analyse intermédiaire) déjà disponibles ont déjà été analysés dans l'avis précédent.

Pour chacune de ces études, les résultats d'usage, d'efficacité et de tolérance sont décrits.

7.2.1 ETUDE BOREAL

Méthodologie

Etude BOREAL (Identifiant Clinicaltrial.gov : NCT02673047)	
Type d'étude	Etude observationnelle, multicentrique française. Il s'agit d'une étude transversale se déroulant durant une visite unique au cours de laquelle le patient était inclus ou non, et l'injection pratiquée (si le patient était inclus). Aucun suivi des patients n'était prévu
Objectif principal de l'étude	L'objectif principal était de décrire les conditions de prescription de BOTOX dans le traitement de l'incontinence urinaire liée à une hyperactivité détroisurienne neurologique (faisant l'objet d'un avis séparé) ou à une hyperactivité vésicale idiopathique (objet du présent avis)
Objectifs secondaires	Les objectifs secondaires étaient de décrire : <ul style="list-style-type: none"> - les modalités d'injection - les traitements antérieurs par BOTOX chez les patients non-naïfs - les caractéristiques des centres, des médecins injecteurs et des patients - l'efficacité du traitement chez les patients non-naïfs - les événements indésirables lors de la visite.
METHODE	
Population étudiée	Adultes recevant une injection de BOTOX pour le traitement d'une incontinence urinaire liée à une hyperactivité détroisurienne neurologique ou une hyperactivité vésicale idiopathique.
Critères d'inclusion	Patients adulte (≥18 ans) recevant une injection de BOTOX pour incontinence urinaire, qu'ils soient naïfs de traitement par BOTOX ou non.
Groupes de traitement	BOTOX : chaque flacon de BOTOX, toxine botulinique A, complexe de neurotoxine purifiée, contenait 100 U de toxine botulinique de type A Allergan
Déroulement de l'étude	<p>Au sein de chaque centre tiré au sort, via le(s) médecin(s) investigateur(s) ayant accepté de participer à l'étude, tous les patients éligibles (adultes recevant une injection de BOTOX) pour le traitement de l'incontinence urinaire) devaient être informés et inclus, avec un maximum de 10 patients inclus par centre. La période d'inclusion initialement prévue était de 3 mois. Elle prenait fin à l'inclusion du 10ème patient. Mais, en cas de difficultés pour atteindre l'objectif de 473 patients inclus au total, le protocole prévoyait de permettre aux centres volontaires de poursuivre les inclusions au-delà du 10ème patient.</p> <p>Les données issues du fichier PMSI 2013 ont permis d'identifier 784 centres spécialisés en urologie, dont 78 centres utilisateurs de BOTOX ayant reçu au moins 5 patients (ou ayant réalisé au moins 5 actes) pour un traitement par BOTOX dans le cadre d'une incontinence urinaire.</p> <p>Un échantillon de 50 médecins injecteurs exerçant dans le service public et/ou le secteur privé (urologues, gynécologues obstétriciens ou médecins de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR)) a été sélectionné pour être représentatif des prescriptions de BOTOX en France. Afin d'avoir une représentativité de l'ensemble</p>

des centres, petits et grands, un tirage au sort a été réalisé en stratifiant sur la taille des centres (quintiles) identifiées par le nombre d'actes réalisés en 2013.
Le tirage au sort a été effectué sur les centres (plusieurs médecins pouvaient participer au sein d'un même centre).

Le premier patient a été inclus le 11 février 2016 et la visite du dernier patient s'est déroulée le 21 septembre 2016, soit une période d'inclusion de 223 jours (un peu plus de 7 mois).

L'ensemble des critères de jugements évalués sont détaillés ci-contre. L'analyse de ces variables permettra à l'issue de l'étude de conclure à la conformité ou non de la prise en charge selon l'AMM de BOTOX.

Les principales variables d'analyse étaient les données recueillies à l'inclusion permettant de décrire les conditions de prescription en pratique courante :

- maladie en cause pour l'incontinence
- sondage intermittent (O/N)
- échec au traitement anticholinergique et/ou par agoniste des récepteurs bêta-3 adrénergiques (O/N)
- nombre moyen par jour d'épisodes d'incontinence urinaire
- urgenturie
- fréquence urinaire
- échec rééducation périnéo-sphinctérienne (O/N)

Afin de déterminer le nombre d'actes hors AMM, pour chaque acte et chaque patient, une variable spécifique « Prescription conforme à l'AMM » (Oui/Non) a été considérée. Elle a été définie conformément au descriptif de l'intitulé de l'AMM :

a- Patients naïfs (de BOTOX)

Prescription conforme à l'AMM = « Oui » si :

HDN	OU	HVI
Patient utilisant le sondage intermittent comme mode mictionnel, <u>et</u>		3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, <u>et</u>
Patient en échec de traitement anticholinergique (inefficacité ou intolérance)		Fréquence urinaire définie par un nombre de mictions \geq 8 par jour, <u>et</u>
		Patient ne répondant pas ⁽¹⁾ de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement ¹⁾ <u>ou</u> intolérants ⁽²⁾ au traitement anticholinergique et ne répondant pas ⁽¹⁾ à une kinésithérapie bien conduite.

NB :

1) Patient « ne répondant pas » = Echec pour Efficacité

2) Patient « intolérant » = Echec pour Tolérance

Dans le cas d'un cas patient HDN, si l'ensemble des critères définis ci-dessus n'étaient pas remplis (« prescription conforme à l'AMM » non égale à « Oui ») :

- o Si l'un des items n'était pas renseigné alors la variable « Prescription conforme à l'AMM » était considérée comme indéterminée.
 - L'utilisation du sondage intermittent comme mode mictionnel, ou
 - La prise de traitements anticholinergiques, ou
 - L'échec des traitements anticholinergiques
- o Sinon, la prescription à l'AMM était considérée comme non-conforme.

b- Patient non-naïf (de BOTOX)

Pour les patients non-naïfs et conformément aux recommandations du RCP :

- prescription « conforme à l'AMM » si l'injection était pratiquée dans un intervalle de 3 mois depuis la dernière injection ;
- prescription « non-conforme à l'AMM » si l'injection était pratiquée plus de 3 mois après la dernière injection ;
- conformité de la prescription à l'AMM « indéterminée » si la date de dernière injection ne permettait pas de déterminer si la dernière injection datait de plus de 3 mois ou de moins de 3 mois (date inconnue ou incomplète, et la durée de la continence suite à la dernière injection de BOTOX n'était pas d'au moins 3 mois).

Critères de jugement principaux

Parmi les critères de jugement secondaires

Les critères d'évaluation secondaires ont été les suivants :

- caractéristiques des modalités d'injection : nombre de points d'injection, dose totale utilisée, types d'anesthésie et d'antibiothérapie utilisés, réalisation d'un ECBU
- caractéristiques des traitements antérieurs par BOTOX pour les patients non naïfs : nombre

	<ul style="list-style-type: none"> - d'injections, dates de première et dernière injection, dose administrée, durée de la continence - caractéristiques des centres : région d'implantation et type de centre - caractéristiques des investigateurs (dont la durée d'activité d'injection de BOTOX dans ces indications et le nombre d'injections par an) - caractéristiques démographiques des patients - histoire de l'incontinence (pathologie sous-jacente, sévérité de l'incontinence) - antécédents médicaux et chirurgicaux - traitements (antérieurs et concomitants) - comorbidités - effets indésirables codés en MedDra (description, type, date de début et de fin, gravité, intensité et traitement).
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le calcul du nombre de sujets nécessaire (NSN) a été basé sur le pourcentage de prescription définie comme hors AMM attendu : 12%. L'hypothèse sur le pourcentage de prescription hors AMM (12%) repose sur le Plan de Gestion de Risque de BOTOX (PGR au niveau mondial).</p> <p>Selon les données PMSI 2013 en France :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 160 patients avaient été traités pour incontinence urinaire liée à une hyperactivité détrusorienne neurologique par BOTOX - 78 centres ont été identifiés comme ayant reçu au moins 5 patients en 2013 (ou ayant réalisé au moins 5 actes en 2013) pour un traitement par BOTOX pour incontinence urinaire neurologique. <p>Le nombre de sujets nécessaire a été évalué à 451. En estimant à 5% le nombre de données inexploitable, le nombre de sujets nécessaire à l'inclusion a été réévalué à environ 500. Sur la base de cet échantillon de 500 patients, l'étude est ainsi conçue pour être conduite dans 65% des centres identifiés et concerner environ 20% de la population effectivement traitée en France par BOTOX en 2013.</p> <p>Les centres investigateurs ont été sélectionnés de manière à obtenir un échantillon représentatif des médecins injecteurs (stratification selon le niveau d'activité défini par le nombre d'actes réalisés au sein du centre en 2013).</p>
Analyse statistique	<p>Les données quantitatives ont été décrites à l'aide de tables présentant leur effectif, le nombre de valeurs manquantes, leur moyenne, leur écart type, leur médiane et leurs valeurs extrêmes.</p> <p>Les données qualitatives ont été décrites à l'aide de tables présentant leur effectif et leur pourcentage. Les pourcentages ont été calculés sur les valeurs non manquantes. Les intervalles de confiance bilatéraux à 95% ont été fournis lorsque cela a été jugé pertinent.</p> <p>Les analyses effectuées étant exclusivement descriptives, aucune méthode d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des tests n'a été envisagée. De plus, des tests statistiques ont pu être utilisés à titre exploratoire ainsi qu'une erreur de Type I de 0.05 ont été utilisés de manière standard lorsque nécessaire.</p> <p>Sauf indication contraire, les analyses ont été effectuées sur la population des sujets inclus.</p> <p>Les analyses portant sur les médecins et centres injecteurs ont été effectuées pour l'ensemble des centres actifs.</p>

Résultats

► Déroulement et effectif de l'étude

Un total de 473 patients a été inclus entre le 11 février 2016 et le 21 septembre 2016, soit une durée d'inclusion d'environ 7 mois. Parmi les 78 centres utilisateurs de BOTOX ayant reçu au moins 5 patients en 2013 (ou ayant réalisé au moins 5 actes) dans le cadre d'une incontinence urinaire, un tirage au sort de 50 centres a été réalisé en stratifiant selon le niveau d'activité, représenté par les quintiles du nombre d'actes réalisés en 2013. Parmi eux, 38 centres contactés (76%) ont effectivement participé à l'étude BOREAL. Une liste complémentaire de 28 centres (appartenant à la liste initiale des 78 centres identifiés) a été contactée pour atteindre les 50 centres à recruter.

► Caractéristiques des patients inclus

Un total de 133/473 (28,1%) des patients ont été inclus pour incontinence urinaire liée à une HVI et 340/473 des patients (72%) pour HDN.

Les patients HVI étaient en grande majorité des femmes (85%) ; la moyenne d'âge était de 64,6 ans, similaire à celle de l'étude pivot 191622-520 dans l'HVI, de 59,2 ans pour les patients du groupe BOTOX 100U. En moyenne, l'incontinence urinaire datait de 7,94 ans (7,94 ans \pm 7,25, N=117) (cf. tableau 2).

Tableau 2 : ancienneté de l'HVI selon le sexe dans l'étude BOREAL

		Homme N=19	Femme N=114	Total N=133
Ancienneté (années)	N	19	100	119
	Moyenne \pm ET	5,336 \pm 4,901	6.917 \pm 8,138	6,665 \pm 7,718
	Médiane	4,74	4,27	4,27
	Min. ; Max.	0,11 ; 20,68	0.13 ; 45,84	0,11 ; 45,84
	Manquant	0	14	14

Chez les patients HVI, près de 75% (99/133) des patients avaient au moins une comorbidité et 62,6% deux comorbidités ou plus.

Avant l'inclusion, près de 70% des patients HVI (92/133) avaient déjà eu une procédure médicale ou chirurgicale urologique. Les actes les plus réalisés ont été la suspension du col de la vessie pour 45/92 des patients et la neurostimulation d'un nerf périphérique pour 39/92 patients.

Tableau 3 : antécédents de procédures médicales et/ou chirurgicales urologiques, selon la pathologie en cause pour l'incontinence urinaire – dans l'étude BOREAL

		Hyperactivité Détrusorienne Neurologique N=340	Hyperactivité Vésicale Idiopathique N=133	Total N=473
Procédures médicales et/ou chirurgicales urologiques	Aucune	243 (71,5%)	41 (30,8%)	284 (60,0%)
	Au moins une	97 (28,5%)	92 (69,2%)	189 (40,0%)

► Résultats concernant l'évaluation de la conformité des prescriptions de BOTOX à l'indication AMM (objectif principal) dans l'HVI

Historique du traitement par BOTOX

Parmi les patients inclus, 347/473 (73,4%) avaient déjà reçu une injection de BOTOX pour une incontinence urinaire. Les patients non-naïfs ont représenté près de la moitié des patients HVI (48,9%) et la grande majorité des patients HDN (82,9%) sachant que l'AMM date d'août 2012 dans l'HDN et d'octobre 2014 dans l'HVI.

Traitements reçus avant la 1^{ère} injection de BOTOX :

La quasi-totalité des patients inclus pour HVI (94,0%) avait reçu un anticholinergique. Parmi les 126 patients naïfs, 4 patients HVI avaient reçu un agoniste des récepteurs bêta-3 adrénergiques (MIRABEGRON). Parmi eux, 2 patients étaient en échec (inefficacité). Parmi les 133 patients HVI inclus, 83 (62,4%) patients avaient reçu une ou plusieurs rééducations périnéo-sphinctériennes et 71 (53,4%) patients un ou plusieurs traitements comportementaux. Une large majorité de ces traitements avait échoué du fait d'un manque d'efficacité.

Historique de l'incontinence urinaire avant la 1^{ère} injection de BOTOX :

La quasi-totalité des patients naïfs avaient une incontinence urinaire avec urgenturie lors de la visite d'inclusion (94,1% des patients HVI) ; en moyenne, ils avaient 4,75 (\pm 4,19) épisodes quotidiens d'incontinence urinaire avec urgenturie. Le nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire quotidien était de 5,05 (\pm 4,19) chez les patients HVI.

En moyenne, les patients non-naïfs avaient 4,55 (\pm 4,94, N=259) épisodes d'incontinence urinaire par jour, soit un nombre moyen similaire aux patients naïfs avant la visite d'inclusion.

Compte tenu de ces éléments, l'injection de BOTOX a été considérée comme conforme aux conditions d'indication décrites dans l'AMM pour l'HVI chez 78% (88/112) des patients évaluable. Chez 9 patients HVI non-naïfs et 12 patients HVI naïfs, la conformité à l'indication n'a pu être évaluée (données manquantes pour déterminer le respect de l'intervalle de 3 mois entre deux injections). Au total, la proportion de patients atteints d'HVI et dont l'indication a été jugée conforme à l'AMM est de 66%.

► Résultats concernant les conditions d'injection de BOTOX dans l'HVI

Posologie et modalité d'injection

Pour rappel, dans l'indication HVI, l'AMM préconise de débuter le traitement avec une dose de 50U et d'utiliser la dose étudiée de 100 unités lors des injections suivantes en cas de réponse insuffisante. Le nombre de points d'injection recommandé est de 20.

Pour 182 patients, un dosage différent de celui mentionné dans l'AMM a été rapporté, sans survenu d'un EI associé. Les caractéristiques des patients concernés ont été : 25 patients naïfs (19,8%), 157 patients non-naïfs (45,2%), et 39 patients HVI (29,3%). Chez les patients HVI naïfs, 34,3% (23 patients) des patients ont reçu un dosage différent de celui de l'AMM (un cas d'injection à 150 U, un cas d'injection à 200 U, et les autres étaient des cas d'injection à 100 U).

Les patients HVI ont reçu en moyenne une dose de 90,5U : 42,9% ont reçu 50U et 42,1% 100U. La dose de 50U a été injectée chez 66,2% des patients naïfs et 18,5% des patients non-naïfs continuaient cette dose lors des réinjections. **Dix-neuf patients HVI ont reçu une dose supérieure à 100U (16 patients non-naïfs), dont un patient une dose de 300U.**

Le délai moyen entre 2 injections a été de 9,8 mois ($\pm 5,5$).

Le nombre moyen de points d'injection chez les patients HVI a été de 17,4 points. Les médecins ont utilisé 20 points dans 51,1% des cas, **et 10 points d'injection dans 18,8% des cas.**

Réalisation d'une anesthésie

Une anesthésie a été utilisée pour la totalité des patients HVI dont 50,4% d'anesthésie.

Caractéristiques des médecins et des centres injecteurs

Au total, 64 (92,8%) médecins injecteurs HVI ont été des urologues, 3 MPR (Médecine Physique et Réadaptation) et 2 gynécologues-obstétriciens.

L'expérience des médecins injecteurs pour l'administration de BOTOX pour incontinence urinaire a été en moyenne de 7 ans et demi [8 mois – 17 ans] pour une activité moyenne de 56,4 injections l'année passée.

Les médecins ont utilisé majoritairement le bloc opératoire pour réaliser les injections (59,4% des médecins et 47,8% en bloc opératoire exclusivement). Un tiers des médecins a déclaré réaliser des injections en bloc de chirurgie ambulatoire (23,2% en bloc ambulatoire exclusivement) et 21,7% une salle d'endoscopie en ambulatoire (15,9% en salle d'endoscopie ambulatoire exclusivement).

Ces médecins étaient titulaires d'un Diplôme Universitaire Urodynamique dans 57% des cas et 37,7% d'entre eux avaient été formés à l'utilisation du produit par les laboratoires ALLERGAN.

La majorité des centres injecteurs appartenaient au secteur public avec 53 établissements (76,8%).

► Résultats concernant les événements et effets indésirables

Quatorze (n=14) événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 12 patients (2,5%) : 10 patients HDN (1 naïf et 9 non-naïfs) et 2 patients HVI (1 naïf et 1 non-naïf). Deux EI graves ont été rapportés, et ont nécessité une hospitalisation ou un prolongement d'hospitalisation du patient : un patient HVI non-naïf, après une injection de 50U et une patiente HDN atteinte de Sclérose En Plaques non-naïve après une injection de 200U. Aucun des EI n'a entraîné un arrêt du traitement.

Aucun cas de manque d'efficacité, de mésusage, d'abus, de surdosage, de grossesse, d'allaitement, d'erreur médicamenteuse, ou d'exposition professionnelle n'a été rapporté.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté.

7.2.2 Etude de suivi ouverte des études 191622-095 et -520

► Durée de suivi

Dans le groupe BOTOX 100 U, la durée maximale de participation a été de 199,9 semaines, soit 3,83 ans. La durée de suivi moyenne était de 134,51 semaines (2,58 ans) et la médiane de 166,90

semaines (3,20 ans). La durée de participation maximale au cours des études pivots était de 29 semaines (6,7 mois).

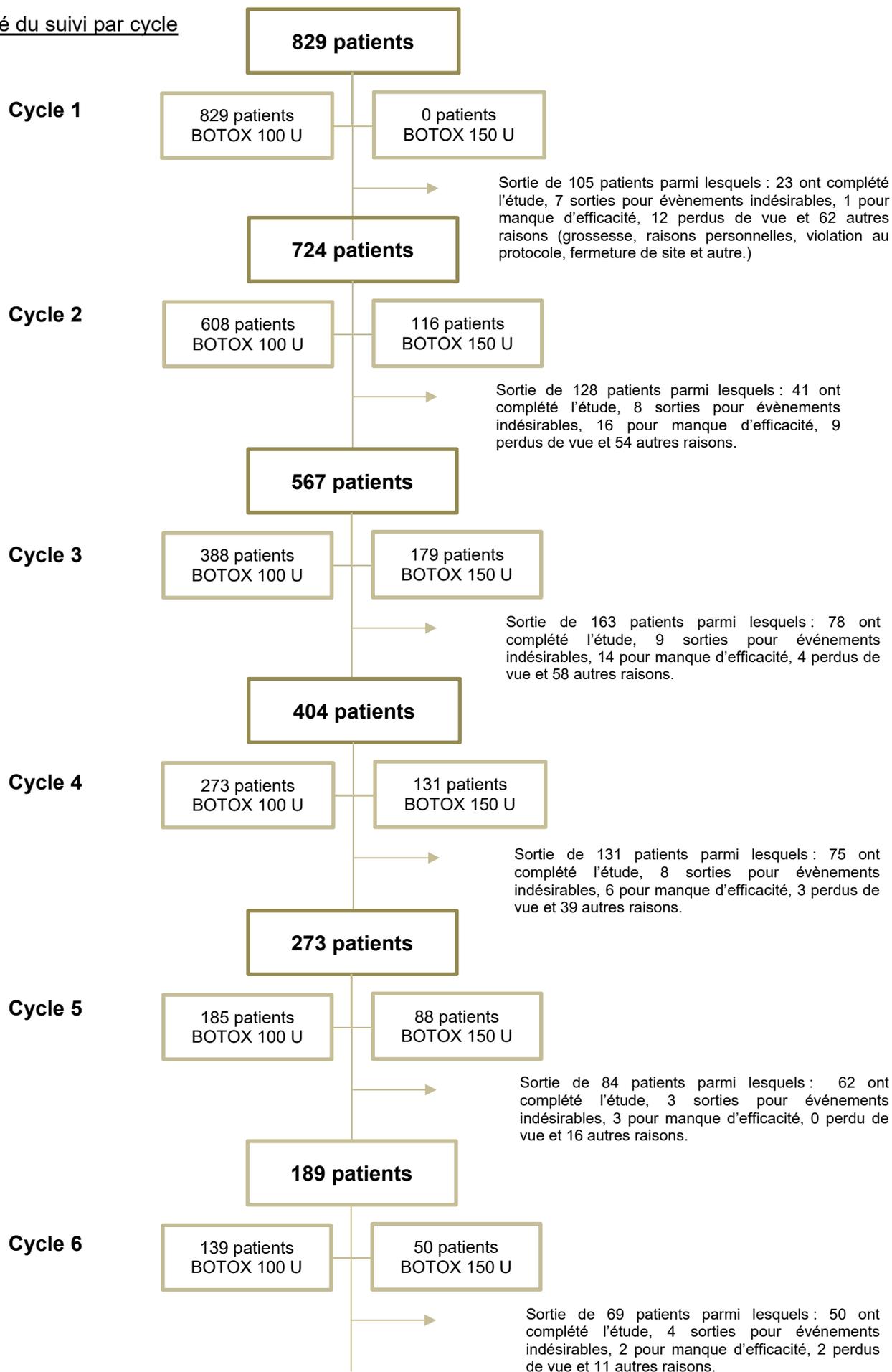
► **Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes :**

Dans le groupe BOTOX 100 U, l'âge moyen était de 60,6 ans (18-88 ans) et 50,8% d'entre eux [276/543] avaient un âge compris entre 40 et 64 ans. Une grande majorité de patients était des femmes (90,8% [493/543]). Le nombre moyen d'EIU quotidiens à l'inclusion était de 5,33 ($\pm 3,403$). On note également une fréquence quotidienne d'EIU urgent à l'inclusion de 4,83 épisodes dans le groupe BOTOX 100 U.

Les données de l'étude 191622-096 ont été intégrées aux résultats des études pivots afin de créer une population traitée par BOTOX (TOUT BOTOX). Elle inclue tous les patients ayant reçu au moins un traitement BOTOX au cours de l'étude 191622-096 ou au cours des études pivots.

L'analyse des résultats pertinente concerne néanmoins le groupe BOTOX 100 U (dosage ayant l'AMM), soit à l'inclusion 543/829 patients. A l'inclusion, le nombre moyen d'EIU par jour était dans le groupe BOTOX 100 U de 5,55 ($\pm 3,62$).

Résumé du suivi par cycle



► Résultats pour le critère principal de jugement : réduction moyenne du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par 24 h et proportion de patients ayant une réponse positive au score TBS (treatment benefit scale)

A l'inclusion, le nombre moyen d'EIU par jour était dans le groupe BOTOX 100 U de 5,55 ($\pm 3,617$). A la semaine 12, au cours des 6 cycles de traitement, la **réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire (EIU) par jour entre l'inclusion et la semaine 12** a varié entre -3,05 et -3,82 épisodes. Pour rappel, au cours de l'étude pivot 191622-095, le nombre moyen d'EIU par jour dans la population ITT à l'inclusion, était de 5,47 ($\pm 3,6$). A la semaine 12, le nombre moyen était de 2,81 ($\pm 3,52$), soit une réduction de -2,65 ($\pm 3,33$). Au cours de l'étude pivot 191622-520, le nombre moyen d'EIU par jour dans la population ITT, à l'inclusion était de 5,52 ($\pm 3,7$). A la semaine 12, le nombre moyen était de 2,57 ($\pm 3,7$), soit une réduction de -2,95 ($\pm 3,33$).

Pour rappel, le patient cotait selon son jugement l'efficacité sur une échelle de 1 à 4 (1 : grandement amélioré, 2 : amélioré, 3 : inchangé, 4 : aggravé). Une réponse a été considérée comme positive lorsque le patient jugeait l'efficacité du traitement par les scores 1 ou 2 (respectivement « grandement amélioré » ou « amélioré »). Pour rappel, la proportion de réponse positive obtenue pendant les études pivots était de 60,8% (étude 191622-095) et 62,8% (étude 191622-520).

A la semaine 12, la proportion de patients ayant une réponse positive au score TBS a été comprise entre 74,0% (cycle 1) et 83,2% (cycle 5) au cours des cycles 1 à 6 de traitement. A la semaine 12, les scores les plus rapportés ont été : (1 : grandement amélioré) et (2 : amélioré) au cours des 6 premiers cycles de traitement avec une proportion comprise entre 30,9% et 39,6% pour le score 1 et entre 38,4% et 50,0% pour le score 2.

► Critères secondaires d'efficacité

Comme indiqué dans l'avis précédent, les effectifs au-delà de deux cycles de traitement sont réduits (139/829 patients au cycle 6) et sans groupe contrôle.

L'information complémentaire apportée pour le cycle 6 ne modifie pas l'appréciation faite précédemment. « 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). »

Tableau 4 : étude 191622-096 – Résultats inhérents aux critères de jugements principaux

Résultats dans le groupe BOTOX 100 U	Etude 191622-096					
	Cycle 1 (N=829)	Cycle 2 (N=608)	Cycle 3 (N=388)	Cycle 4 (N=273)	Cycle 5 (N=185)	Cycle 6 (N=139)
Critères de jugement principaux						
Diminution du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire (IU)/24h						
<u>Valeur à l'inclusion</u>						
Moyenne	5,5	5,7	5,65	5,78	5,47	5,65
Ecart type	(±3,617)	(±3,685)	(±3,380)	(±3,463)	(±3,283)	(±3,238)
<u>Valeur à la 12^{ème} semaine</u>						
Moyenne	2,29	2,05	1,86	2,31	2,14	2,62
Ecart type	(±3,197)	(±2,861)	(±2,562)	(±3,189)	(±2,566)	(±2,926)
<u>Variation moyenne</u>						
Moyenne	-3,26	-3,64	-3,82	-3,48	-3,34	-3,05
Ecart type	(±3,439)	(±3,402)	(±3,341)	(±3,733)	(±3,791)	(±3,493)
[IC 95%]	[-3,49 ; -3,02]	[-3,92 ; -3,37]	[-14,7 ; 5,7]	[-19,3 ; 11,3]	[-14,0 ; 8,0]	[-15,3 ; 11,7]
Proportion de patients ayant une réponse positive du score TBS						
<u>Valeur à la 12^{ème} semaine</u>						
Proportion (%)	601/812 (74,0%)	481/594 (81,3%)	307/374 (82,1%)	206/263 (78,3%)	149/179 (83,2%)	110/136 (80,9%)
[IC 95%]	[70,9% ; 77,0%]	[77,9% ; 84,4%]	[77,8% ; 85,8%]	[72,9% ; 83,2%]	[76,9% ; 88,4%]	[73,3% ; 87,1%]

► Tolérance

Les données présentées portent sur les 6 premiers cycles de traitement. La durée médiane d'exposition du groupe traité par BOTOX 100 U tous cycles compris a été de 166,90 semaines (3,2 ans).

Tableau 5: durée moyenne d'exposition pour chaque cycle de traitement - Groupe BOTOX 100 U

	Cycle 1 N=829	Cycle 2 N=608	Cycle 3 N=388	Cycle 4 N=273	Cycle 5 N=185	Cycle 6 N=139
Moyenne (semaine)	41,59±36,56	42,08±30,32	35,80±21,37	28,58±16,65	26,34±13,98	21,62±9,88
± Ecart Type [Minimum-Maximum]	[12,0-182,3]	[2,0-169,9]	[5,1-147,0]	[5,9-113,1]	[0,1-89,1]	[11,7-83,3]

Evénements indésirables/Effets indésirables :

- au total, 5,1% (42/829) des patients de la population traitée par BOTOX qui ont quitté l'étude pour événement indésirable, dont 4 patients du groupe BOTOX 100 U (0,1%) à cause d'un EI lié au traitement. Pour rappel, dans les études pivots le taux a été de 1,5% dans le groupe BOTOX 100U.
- dans le groupe BOTOX 100 U, la proportion de patients ayant rapporté un événement indésirable grave (EIG) a été de 8,6% (71/829) des patients au cours du cycle 1 et de 5,8% (8/139) au cours du cycle 6.
- deux patients sont décédés ; la cause de décès n'a pas été imputée au traitement.
- la proportion de patients ayant eu un effet indésirable dans le groupe BOTOX 100 U a été globalement constant au cours de chaque cycle : il était de 68,3% (566/829) au cours du cycle 1 et de 64,0% (89/138) au cours du cycle 6. Les effets indésirables graves ont été rares (< 1%) dans les groupes BOTOX.

Effets indésirables d'intérêt particulier dans le groupe BOTOX 100U

- Infections urinaires :
 - 27,1% des patients (225/829) ont eu une infection urinaire au cours du cycle 1. Cette proportion était de 20,1% (28/139) au cours du cycle 6.
 - la proportion de patients ayant eu une infection urinaire a été de 7,2% (60/829) au cours du cycle 1 et de 5,8% (5/139) au cours du cycle 6.

- dysurie, bactériurie et rétention urinaire ont été les autres effets indésirables les plus souvent rapportés par les patients. Le plus souvent, ils sont survenus dans les 12 premières semaines suivant l'administration.

- Rétention Urinaire et augmentation du volume résiduel post-mictionnel associé :

La rétention urinaire était considérée comme indésirable si :

- le patient avait un RPM \geq 350 mL (avec ou sans symptômes)
- le patient avait un RPM compris entre 200 et 350 mL et avait des symptômes (difficulté mictionnelle, douleur de la vessie, selon l'avis de l'investigateur, si l'autosondage était requis).

La proportion de patient ayant eu une rétention urinaire a été de 4,1% (34/829 patients) au cours du cycle 1, de 3,1% (19/608) au cours du cycle 2 puis inférieure à 3% au cours des cycles suivants. Pour rappel, au cours du 1er cycle de traitement des études pivots, dans les groupes BOTOX 100U et 150U, la proportion de patients ayant eu une rétention urinaire était respectivement de 7,1% et 26%.

Le résidu post-mictionnel (RPM) après la semaine 2 de traitement n'a pas augmenté avec la répétition des traitements (les hausses les plus importantes sont comprises entre 39,4 et 49,4 ml au cours des cycles 1 à 6 de traitement) ; à l'entrée de l'étude, 99,9% des patients recevant BOTOX avaient un RPM \leq 100 mL.

Diffusion de la toxine

Aucun effet indésirable lié à la diffusion de la toxine botulinique à distance du site d'administration n'a été rapporté.

07.3 Données d'utilisation

Le laboratoire a présenté des données sur l'utilisation de BOTOX à partir d'une analyse du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information sur l'année 2016 du Groupe Homogène de Malade associé à l'injection de toxine botulique dans l'appareil urinaire (Racine 11C12) ainsi que l'acte classant JDLE332 : Injections de toxine botulique dans la musculature vésicale, par urétrocystoscopie. L'analyse PMSI portant sur l'acte JDLE332 « Injection de toxine botulique dans la musculature vésicale par urétrocystoscopie », correspondant aux indications AMM de BOTOX en urologie, a rapporté en 2016 un effectif de 8 907 séjours, soit une augmentation de 21,2% par rapport à 2015.

La part d'ambulatoire étant largement majoritaire, la durée moyenne de séjour, tout type de séjours confondus est de 0,26 jours.

07.4 Autres données

Le laboratoire fait état des données de pharmacovigilance (PBRER) pour la toxine botulinique de type A commercialisés par Allergan entre le 01/01/2012 et le 31/12/2016 ; sont concerné toutes les spécialités y compris en esthétique ainsi que les données relatives à la toxine botulinique de type A pour lesquelles le fabricant n'est pas identifié. L'estimation de l'exposition en patients-années pour BOTOX est comprise entre 14 881 259 et 21 209 191 patients années. Durant cette période, la survenue de subluxation articulaire est un signal en cours d'investigation. Pour rappel, le PGR actuel est le suivant :

Tableau 6 : Plan de gestion de risque au 31/12/2016

Risques importants identifiés	Toutes Indications
	Réactions d'hypersensibilité
	Troubles neuromusculaires préexistants
	Immunogénicité, résistance aux médicaments et formation d'anticorps
	Diffusion de la toxine à distance
	Indications dans les affections vésicales
	Infections du tractus urinaire chez les patients avec troubles vésicaux et épisodes d'incontinence urinaire.

	Episodes de rétention urinaire chez les patients avec troubles vésicaux et épisodes d'incontinence urinaire.
	Indications en neurologie
	Dysphagie chez les patients atteints de dystonie cervicale et de migraine chronique.
	Aggravation de migraine/mal de tête résistant dans le traitement de la migraine chronique.
	Indications dans le traitement des rides du haut du visage
	Ptose de la paupière dans les indications approuvées du haut du visage.
Risques potentiels importants	Toutes indications
	Syndrome de Guillain-Barré ¹
	Aggravation de Sclérose en plaques ¹
	Erreur médicamenteuse potentielle, surdosage suite à un mésusage d'un flacon de BOTOX 200 UA (dans les pays où le flacon de 200 UA est disponible)
	Interaction avec d'autres agents agissant au niveau de la jonction neuro-musculaire ¹
	Interaction avec d'autres sérotypes de toxine botulinique ¹ utilisés simultanément ou à plusieurs mois d'intervalle.
	Affections d'urologie
	Pyélonéphrite chez les patients atteints de troubles vésicaux et épisodes d'incontinence urinaire.
	Indications en neurologie
	Chutes chez les patients post AVC atteints de spasticité focale de la cheville.
Informations manquantes	Toutes indications
	Grossesse
	Allaitement
	Affections vésicales
	Données d'utilisation à long terme chez les patients de sexe masculin atteints d'hyperactivité vésicale idiopathique.
	Indications en neurologie
	Données d'utilisation chez les patients atteints de céphalées par surconsommation de médicaments. (céphalée secondaire induite par un traitement médicamenteux)

Modifications du RCP depuis le précédent avis

Les principales modifications en rapport avec l'indication HVI concernent les rubriques suivantes :

4.1 Indication

Adultes - Dysfonctions vésicales

Dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients atteints de sclérose en plaques, la mention « et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel » a été supprimée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ajout des mentions suivantes :

Patients âgés : Le traitement initial doit être débuté avec la plus faible dose recommandée pour l'indication considérée. Les patients âgés ayant des antécédents médicaux significatifs et des traitements concomitants doivent être traités avec prudence.

Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de BOTOX dans le traitement des dysfonctions vésicales chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Adultes :

Pour les patients ayant reçu 100 Unités de BOTOX dans les études de phase 3 puis dans l'étude d'extension en ouvert (N=438), la durée moyenne de l'effet observée, basée sur une demande de retraitement exprimée par le patient, était de 212 jours (environ 30 semaines).

Et pour toutes les indications de BOTOX

Toutes indications thérapeutiques :

En cas d'échec après une première séance de traitement, c'est-à-dire en l'absence, un mois après la séance, d'amélioration fonctionnelle significative par rapport au bilan initial, il y a lieu de :

- vérifier cliniquement, et au mieux par un examen électromyographique en milieu spécialisé, l'action de la toxine sur le(s) muscle(s) injecté(s),
- analyser les causes de l'échec :

- mauvaise sélection des muscles injectés,
 - dose insuffisante,
 - technique d'injection inadaptée,
 - apparition d'une rétraction fixée,
 - muscles antagonistes trop faibles,
 - formation d'anticorps neutralisants,
- réévaluer la pertinence du traitement par la toxine botulinique de type A,
 - en l'absence d'effet indésirable suite à la première séance de traitement, pratiquer une deuxième injection comme suit :
 - ajuster la dose en prenant en compte les données de l'analyse de l'échec du traitement précédent,
 - utiliser un guidage électromyographique,
 - respecter l'intervalle de 3 mois entre la première et la deuxième injection.

En cas d'échec du traitement ou de diminution de l'effet après des injections répétées, des alternatives thérapeutiques devront être employées.

4.3 Contre-indications

BOTOX est désormais contre-indiqué en présence d'une infection au(x) site(s) d'injection.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Ajout des mentions suivantes :

- Des réactions d'hypersensibilité grave et/ou immédiate, incluant anaphylaxie, maladie sérique, urticaire, œdème des tissus mous et dyspnée, ont été rarement rapportées. Certaines de ces réactions ont été rapportées après utilisation de BOTOX seul ou en association à d'autres produits impliqués dans des réactions similaires.
- Des effets indésirables impliquant le système cardiovasculaire, dont arythmie et infarctus du myocarde, pouvant parfois être fatals, ont été également rapportés. Certains de ces patients présentaient des facteurs de risque, dont une maladie cardiovasculaire.
- De nouvelles crises convulsives ou des convulsions récurrentes ont été rapportées, typiquement chez des patients prédisposés à de tels événements. La relation exacte de ces événements avec l'injection de toxine botulinique n'a pas été établie. Les cas recueillis chez l'enfant concernaient principalement des patients atteints de paralysie cérébrale traités pour une spasticité.
- La formation d'anticorps neutralisants contre la toxine botulinique de type A est susceptible de réduire l'efficacité du traitement par BOTOX en inactivant l'action biologique de la toxine. Les résultats de certaines études suggèrent que des injections de BOTOX à des intervalles plus courts ou à des doses plus élevées pourraient conduire à une incidence plus élevée de formation d'anticorps. Le cas échéant, le potentiel de formation d'anticorps peut être minimisé en injectant la dose minimale efficace en respectant les intervalles les plus longs cliniquement recommandés entre les injections.
- Les variations dans la réponse clinique constatée lors d'injections répétées de BOTOX (comme avec les autres toxines botuliniques) peuvent résulter des différences entre les procédures de reconstitution, les intervalles entre les injections, les muscles injectés et les faibles variations des valeurs d'activité de la toxine en fonction du test biologique utilisé.

Dans le traitement des patients atteints de dysfonctions vésicales :

- Les hommes atteints d'hyperactivité vésicale et présentant des signes ou symptômes d'obstruction urinaire ne doivent pas être traités par BOTOX.

4.8 Effets indésirables

Ajout des mentions suivantes :

Généralités :

- Dans les études cliniques conduites dans l'hyperactivité vésicale idiopathique, l'incidence des événements indésirables étaient de 26% après le premier traitement et de 22% après le second traitement.

- En général, les effets indésirables surviennent dans les tous premiers jours suivant l'injection, et, bien que généralement transitoires, ils peuvent durer plusieurs mois voire plus longtemps dans de rares cas.
- Une faiblesse musculaire locale correspond à l'action pharmacologique attendue de la toxine botulinique sur les tissus musculaires. Cependant, une faiblesse musculaire des muscles adjacents et/ou à distance du site d'injection a été rapporté. Comme on peut s'y attendre lors de toute procédure d'injection, la survenue d'une douleur localisée, d'une inflammation, de paresthésie, d'une hypoesthésie, d'une sensibilité douloureuse, d'un gonflement / œdème, d'un érythème, d'une infection locale, d'un saignement et/ou d'une ecchymose a été associée à l'injection. La douleur liée à l'injection et/ou l'anxiété ont entraîné des réactions vasovagales, incluant une hypotension symptomatique transitoire et une syncope. Des cas de fièvre et de syndrome pseudo-grippal ont également été rapportés après des injections de toxine botulinique.
- Investigations dans les dysfonctions vésicales : augmentation du volume post-mictionnel (résidu post-mictionnel augmenté ne nécessitant pas le recours à l'autosondage intermittent propre), fréquent.

La liste suivante inclut les effets indésirables ou autres événements indésirables cliniquement pertinents rapportés depuis la mise sur le marché du médicament quelle que soit l'indication :

- Affections du système immunitaire : anaphylaxie, angio-œdème, maladie sérique et urticaire.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie.
- Affections du système nerveux : atteinte du plexus brachial, dysphonie, dysarthrie, parésie faciale, hypoesthésie, faiblesse musculaire, myasthénie grave, neuropathie périphérique, paresthésie, radiculopathie, convulsions, syncope et paralysie faciale.
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : hypoacousie, acouphènes et vertiges.
- Affections oculaires : Glaucome à angle fermé (dans le traitement du blépharospasme), strabisme, vision floue, troubles visuels et sécheresse oculaire (notamment dans les indications impliquant des injections au niveau du visage).
- Affections cardiaques : arythmie, infarctus du myocarde.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : pneumonie d'inhalation (d'issue parfois fatale), dyspnée, détresse respiratoire et insuffisance respiratoire.
- Affections gastro-intestinales : Douleur abdominale, diarrhée, constipation, bouche sèche, dysphagie, nausée et vomissements.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopécie, dermatite psoriasiforme, érythème polymorphe, hyperhidrose, madarose, prurit et éruption cutanée.
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : atrophie musculaire, myalgie et contractions musculaires localisées / contractions musculaires involontaires.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : atrophie de dénervation, malaise, fièvre. »

07.5 Résumé & discussion

La réévaluation de BOTOX dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique (HVI) chez l'adulte ayant 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, 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, fait suite aux dépôts de nouvelles données.

Ces nouvelles données sont présentées par le laboratoire en réponse aux attentes de la Commission pour documenter le respect des conditions de prescription en pratique médicale courante, ainsi que l'efficacité (maintien de l'efficacité) et le profil de tolérance de BOTOX dans le traitement de l'HVI chez des patients devant recevoir plusieurs réinjections, notamment chez les hommes

L'étude BOREAL est une étude observationnelle, transversale visant à évaluer le bon usage de BOTOX en pratique médicale française. Cette étude a été conçue initialement pour évaluer les

patients traités par BOTOX atteints d'HDN. Suite à la demande de la Commission, l'étude a inclus également des patients traités pour dysfonction vésicale par HVI. Ils sont moins bien représentés dans l'étude que ceux atteints d'HDN.

Cette étude répond à la demande de la commission de la Transparence dans son avis du 19/11/2014, la méthodologie mise en œuvre est appropriée (réalisation de l'échantillon, choix des critères évalués). Les résultats montrent que, BOTOX est prescrit le plus souvent en conformité avec les préconisations du RCP et de l'avis de la Commission : respect de l'indication et des conditions d'injection. L'injection de BOTOX a été considérée comme conforme aux conditions d'indication décrites dans l'AMM pour l'HVI chez 78% (88/112) des patients évaluables.

La phase d'extension ouverte des deux études de phase III, en revanche, ne permet pas de bien documenter le maintien de l'efficacité et la tolérance en cas de réadministration de BOTOX chez les patients atteints de HVI. En effet, les données présentées suggèrent que la taille d'effet serait conservée en cas de réadministration de BOTOX chez les patients atteints de HVI suivis dans cette étude. Mais, compte tenu de l'attrition, de l'absence de contrôle et parce que le suivi ne concerne que des patients répondeurs (et tolérants) à l'issue de la phase comparative des deux études pivots, ces données ne permettent pas de démontrer le maintien de l'efficacité dans la population cible au long cours. Les données de tolérance présentées confirment que les effets indésirables à surveiller sont notamment la rétention urinaire et la survenue d'infections urinaires.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Depuis le précédent avis, en cas d'échec des anticholinergiques, le mirabegron (BETMIGA) ne représente plus une alternative à BOTOX. La Commission a conclu, en raison d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi, à un service médical rendu (SMR) insuffisant³ pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant survenir chez les adultes avec un syndrome d'hyperactivité vésicale.

Les traitements palliatifs (protections, poches collectrices, sonde vésicale, étuis péniens...) 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.

Le RCP précise que BOTOX ne doit pas être administré chez les patients ayant une infection de l'appareil urinaire au moment du traitement, en cas de rétention urinaire aiguë ou chronique lorsque le sondage intermittent est contre-indiqué ou refusé par le patient. La toxine botulinique ne doit pas être utilisée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens de contraception, sauf nécessité majeure. »

Place de BOTOX dans HVI

Dans le traitement de l'hyperactivité vésicale chez l'adulte, depuis le précédent avis et compte tenu des données disponibles, BOTOX reste un traitement de 2^{ème} intention en cas d'échec du traitement médicamenteux par anticholinergique, des traitements comportementaux et de la rééducation périnéo-sphinctérienne. Sa prescription est à envisager dans les formes réfractaires, avec incontinence urinaire, et en cas d'échec et en cas d'échec d'un traitement d'au moins trois mois par anticholinergique, et représente une alternative aux techniques mini-invasives chirurgicales (implantation d'un dispositif de neuromodulation).

³ Cf. avis de réévaluation du SMR de la Commission du 11 octobre 2017.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données des études ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 19 novembre 2014.