

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 juin 2019

Date d'examen par la Commission : 22 mai 2019

toxine botulinique de type A

BOTOX 50 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable

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

BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable

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

BOTOX 200 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable

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

Laboratoire ALLERGAN FRANCE SAS

Code ATC	M03AX01 (myorelaxant à action périphérique)
Motif de l'examen	Extension d'indication 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 et <u>dont le mode mictionnel est spontané</u>¹. 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)
Indications concernées	« 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. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

¹ Ce nouveau libellé d'AMM supprime la restriction de l'autosondage comme mode mictionnel chez les patients atteints de SEP.

SMR	Important, y compris lorsque les patients atteints de SEP ont un mode mictionnel spontané.
ASMR	Compte tenu des données disponibles, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu par BOTOX n'est pas modifiée dans cette indication (ASMR modéré, niveau III), y compris lorsque les patients atteints de SEP ont un mode mictionnel spontané.
ISP	Compte tenu de : - la gravité de l'hyperactivité vésicale détrusorienne avec incontinence urinaire chez les patients atteints de sclérose en plaques et chez les blessés médullaires, - du besoin médical mal couvert chez ces patients, - la réponse au besoin identifié avec un impact modéré de BOTOX sur la morbidité et sachant que les données nouvelles sur le maintien de l'efficacité et sur la tolérance à long terme proviennent du suivi des seuls patients répondeurs ayant complété les études cliniques pivots, - de l'amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie selon l'I-QOL, observée dans les essais à la 6ème semaine, les données du suivi des patients ne modifiant pas cette appréciation. BOTOX est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique y compris lorsque les patients atteints de SEP ont un mode mictionnel spontané.
Place dans la stratégie thérapeutique	BOTOX est un traitement de 2ème intention après échec ou intolérance aux anticholinergiques. BOTOX peut être désormais envisagé pour traiter une incontinence urinaire résistante aux anticholinergiques chez des patients atteints de SEP et ayant un mode mictionnel conservé. Les patients doivent être informés que des sondages intermittents propres pour vider leur vessie pourront être nécessaires.

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 Rectificatifs AMM : - du 22/08/2011 : extension d'indication dans l'HDN. - du 28/03/2017 : suppression de la restriction de l'autosondage comme mode mictionnel chez les patients atteints de SEP (extension faisant l'objet du présent avis). - 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 <table><tr><td>M</td><td>Muscle et squelette</td></tr><tr><td>M03</td><td>Myorelaxants</td></tr><tr><td>M03A</td><td>Myorelaxants à action périphérique</td></tr><tr><td>M03AX</td><td>Autres myorelaxants à action périphérique</td></tr><tr><td>M03AX0A</td><td>Toxine botulinique</td></tr></table>	M	Muscle et squelette	M03	Myorelaxants	M03A	Myorelaxants à action périphérique	M03AX	Autres myorelaxants à action périphérique	M03AX0A	Toxine botulinique
M	Muscle et squelette										
M03	Myorelaxants										
M03A	Myorelaxants à action périphérique										
M03AX	Autres myorelaxants à action périphérique										
M03AX0A	Toxine botulinique										

02 CONTEXTE

Dans son avis du 18/07/2012 relatif à BOTOX dans « le traitement de l'hyperactivité vésicale détrusorienne conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et chez ceux atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel », la Commission avait estimé que :

- le SMR était important
- l'ASMR de niveau III

La Commission avait également sollicité une étude post inscription. L'objectif était de 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 antérieure.

Cette demande a été confirmée dans un courrier daté du 08/12/2014 où la Commission a précisé que ces données devaient permettre de décrire :

- 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 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). »

Cette demande concernait aussi bien l'hyperactivité vésicale détrusorienne que l'hyperactivité vésicale idiopathique (AMM initiale de BOTOX).

Par ailleurs, l'avis de 2012 mentionnait les résultats de deux études faites à la demande de l'AFSSAPS :

- l'une concernant les injections répétées, en cours (étude 094) « dont les données d'un rapport intermédiaire ne mettaient pas en évidence de nouveau signal. L'analyse de cette

étude devra discuter des effets indésirables qui se sont répétés à chaque injection ainsi que de ceux qui ont persisté tout au long du traitement (entre 2 injections). »

- l'autre évaluant « l'intérêt clinique de BOTOX à plus faible posologie dans la sous-population des patients atteints de SEP et ayant conservé une miction spontanée. Cette étude d'efficacité et de sécurité d'emploi randomisée, compare BOTOX 100U au placebo. »

Le présent avis a deux objectifs :

- analyser les résultats de l'EPI sollicitée par la CT en 2012 dans le traitement de l'hyperactivité vésicale détrusorienne pour documenter la conformité à l'AMM de l'utilisation en France de BOTOX et le maintien de l'efficacité en cas de réadministration ;
- évaluer le nouveau libellé d'AMM de BOTOX dans cette indication, qui ne restreint désormais plus BOTOX aux seules situations de SEP avec auto sondage.

A noter que les résultats de l'EPI dans l'hyperactivité vésicale idiopathique ont été détaillés dans un avis séparé.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Adultes - Dysfonctions vésicales :

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

Adultes et enfants de plus de 12 ans

- Troubles de l'oculomotricité : strabisme, paralysies oculomotrices récentes, myopathie thyroïdienne récente.
- Blépharospasme.
- Spasme hémifacial.
- Torticollis 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 détrusorienne neurologique chez l'adulte : lorsque les bénéfices de l'injection précédente s'estompent (en général, 9 mois) et en respectant un intervalle minimum de 3 mois.**

...

ADULTES : HYPERACTIVITÉ DÉTRUSORIENNE NEUROLOGIQUE

Les patients doivent être informés que, s'ils n'avaient pas recours à l'autosondage avant le traitement par BOTOX, des sondages intermittents propres pourront être nécessaires pour vider leur vessie au cours du traitement et après le traitement. Ils doivent eux-mêmes ou leur entourage être capables de les réaliser (voir rubrique 4.4). ...

Chez les blessés médullaires, la dose recommandée est de 200 Unités de BOTOX.

Chez les patients atteints de sclérose en plaques, la dose initiale recommandée est de 100 Unités de BOTOX. Chez les patients utilisant l'autosondage comme mode mictionnel, une dose de 200 Unités de BOTOX pourra être envisagée.

L'injection est réalisée sous visualisation cystoscopique, 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 1 ml doivent être réparties en 30 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, environ 9 mois après (durée moyenne de l'effet observée, basée sur une demande de retraitement exprimée par le patient, dans les études de phase 3 : 256 à 295 jours avec 200 Unités de BOTOX (environ 36-42 semaines)), et en respectant un intervalle minimum de 3 mois. Pour les patients ayant reçu 200 Unités de BOTOX dans les études de phase 3 puis dans l'étude d'extension en ouvert (N=174), la durée moyenne de l'effet observée, basée sur une demande de retraitement exprimée par le patient, était de 253 jours (environ 36 semaines). »**

05 BESOIN MEDICAL

L'objectif du traitement vise à réduire (voire supprimer) les fuites urinaires entre les mictions et la rétention chronique d'urine pour améliorer la qualité de vie du patient. Il vise aussi à préserver le haut appareil urinaire notamment en réduisant le régime de hautes pressions intravésicales au cours de la phase de remplissage de la vessie.

La prise en charge de l'hyperactivité du détrusor d'origine neurologique (HDN), notamment chez les patients atteints de sclérose en plaques, associe autosondage et traitement pharmacologique de l'HDN ou chirurgie.

L'autosondage permet d'obtenir une vidange régulière complète et volontaire de la vessie. Le traitement pharmacologique lutte contre la cause d'incontinence et contribue à prévenir les risques de complications sur le haut appareil urinaire en réduisant les pressions endovésicales au cours du remplissage. En 1^{ère} intention, il fait appel aux médicaments anticholinergiques. La toxine botulinique (BOTOX) est un médicament de 2^{ème} intention dans le traitement de l'incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et chez les patients atteints de sclérose en plaques.

L'effet de ces médicaments peut devenir insuffisant ou être à l'origine d'effets indésirables gênants et/ou graves. Dans certaines situations cliniques et en cas d'échec aux anticholinergiques, le

recours à la chirurgie urologique devient nécessaire (entérocystoplastie notamment). Au total, le besoin médical est partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Néant.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Stimulation tibiale postérieure (technique dont l'intérêt reste à préciser).
Chirurgie urologique (agrandissement vésical ; dérivation urinaire).

Conclusion

Chez les patients blessés médullaires ou atteints de sclérose en plaques ayant une hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire, lorsque le traitement anticholinergique n'est pas efficace, la seule alternative à BOTOX est la chirurgie.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Dans l'incontinence urinaire par hyperactivité vésicale (HVI et HDN), BOTOX est pris en charge selon les indications AMM dans la majorité des pays européens (Allemagne, Autriche, Belgique, Croatie, Espagne, Danemark, Finlande, Grèce, Hongrie, Ireland, Italie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Slovaquie, Espagne, Suède, Royaume-Uni, Slovénie).

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Dans l'hyperactivité détrusorienne neurologique chez l'adulte :

Date de l'avis (motif de la demande)	18 juillet 2012 (inscription Collectivités dans l'extension d'indication (libellé ci-dessous).
Indication	Traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.
SMR (libellé)	Important.
ASMR (libellé)	BOTOX apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne neurologique non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et chez les patients ayant une sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.
Etudes demandées	Considérant que : - Les résultats des études pivots ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la toxine botulinique de type A dans cette indication (étude 515 et 516) reposent essentiellement sur la démonstration d'un bénéfice évalué avec un nombre limité à deux cycles ; - Les données sur le maintien de l'effet de BOTOX, la tolérance et le maintien de l'amélioration de la qualité de vie lors d'administrations

réitérées sont limitées ;

- L'impact du traitement sur les complications du haut appareil urinaire ne repose que sur des paramètres urodynamiques ;
- Il existe des craintes quant au respect en pratique médicale courante des conditions de remboursement strictes de BOTOX notamment au regard de ses indications restreintes (patients blessés médullaires et atteints de SEP auto-sondés) ;

La Commission considère que la transposabilité des données des essais cliniques présentés à la pratique médicale est discutable et souhaite disposer de données en pratique médicale courante permettant de décrire :

- les conditions d'injections de BOTOX (lieux et modalités d'injections, nombre de sites injectés, nombre d'injections et doses, nombre et fréquence des cycles, 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).

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Le laboratoire a déposé :

- les résultats d'une étude observationnelle multicentrique (**étude BOREAL**) réalisée en pratique médicale courante sur 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 détrusorienne neurologique (HDN) ou à une hyperactivité vésicale idiopathique (HVI). La méthode de l'étude et les caractéristiques des patients inclus sont décrites dans ces 2 indications mais seuls les résultats dans l'HDN, objet du présent avis, sont analysés dans cet avis.

Cette étude a été réalisée 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

- les résultats finaux de l'étude non comparative (**étude 191622-094**) de suivi des patients ayant complété les deux études pivots de phases III sachant que des résultats après une seconde injection chez les patients traités par BOTOX (phase de suivi non comparative) ont déjà été analysés dans l'avis précédent.
- les résultats de l'étude de phase III, comparative, randomisée (**étude 191622-117²**) ayant comparé l'efficacité et les effets indésirables d'une dose de 100U de BOTOX à celles d'un placebo chez des adultes atteints d'HDN ayant une incontinence urinaire à une sclérose en plaques (SEP) n'utilisant pas l'autosondage intermittent propre, pour soutenir le nouveau libellé d'AMM

² Identifiant Clinicaltrial.gov.:NCT01600716.

9.1.1 Rappel des conclusions de l'avis du 18/07/2012

« La toxine botulinique de type A (BOTOX) dans l'incontinence urinaire liée à une hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN), a été évaluée principalement chez 690 adultes inclus dans deux études randomisées, ayant comparé en double-aveugle une injection de toxine botulinique de type A (200 U ou 300 U) et un placebo pendant 64 semaines. Les patients avaient en moyenne 31,7 épisodes par semaine d'incontinence urinaire dont l'origine était une sclérose en plaques (47%) ou une lésion médullaire (53%) et en échec des anticholinergiques oraux. L'autosondage était le mode mictionnel de 29,5% des patients atteints de SEP et de 80% de ceux ayant une lésion médullaire. Le dosage à 300U n'ayant pas obtenu l'AMM, les résultats avec ce dosage ne sont pas détaillés. Le critère principal de jugement était la réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par semaine à la 6ème semaine.

Les résultats de ces deux études ont démontré l'efficacité d'une dose de BOTOX 200 par rapport au placebo.

- La réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par semaine à la semaine 6 en faveur du BOTOX 200U par rapport à placebo a été de : - 9,29 épisodes (IC 95% [-13,16 ; - 5,42] $p < 0,001$) dans une étude et de - 9,04 épisodes (IC 95% [-14,77 ; - 3,32]), $p = 0,002$) dans l'autre étude.
- Les résultats des critères secondaires d'efficacité (score de qualité de vie, proportion des patients répondeurs c'est-à-dire ayant une diminution d'au moins 50% des épisodes d'incontinence urinaire à la 6ème semaine et de ceux devenus continents et paramètres urodynamiques) de ces études sont également en faveur du BOTOX 200U par rapport au placebo.
- Des données non comparatives, suggèrent des résultats analogues chez les 240 patients ayant reçu une seconde injection, 12 semaines après la 1ère injection.

On ne dispose pas de données cliniques sur la réduction des complications rénales.

La durée médiane de l'effet chez les patients répondeurs traités par toxine botulinique a été d'environ 9 mois. On ne dispose pas d'information pour les patients ayant eu plus de deux injections de toxine botulinique. L'intérêt clinique et le maintien de l'effet de BOTOX lors d'administrations réitérées n'est pas établi.

Les arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables ont été de 2,3% dans le groupe BOTOX 200U et de 1,5% dans le groupe placebo. La rétention urinaire (17,2% versus 2,6%) et l'infection urinaire (7,3% versus 4,4%) ont été plus fréquentes avec BOTOX qu'avec placebo. Les infections urinaires ont été plus fréquentes chez les patients atteints de SEP que chez ceux ayant une lésion médullaire et parmi les patients ayant une SEP chez ceux qui n'utilisaient pas l'autosondage comme mode mictionnel. Au vu de ces données, l'utilisation de BOTOX a été restreinte aux seuls patients ayant une SEP utilisant l'autosondage comme mode mictionnel. D'autres effets indésirables réversibles et d'intensité légère à modérée ont été également observés (hématurie et dysurie, faiblesse musculaire, fatigue et hyperréflexie autonome). »

9.1.2 Nouvelles données

9.1.2.1 Etude observationnelle BOREAL, en réponse à la demande de la CT

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 détrusorienne neurologique (objet du présent avis) ou à une hyperactivité vésicale idiopathique (faisant l'objet d'un avis séparé ³)
Objectifs secondaires	Les objectifs secondaires étaient de décrire : - 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.
Méthode	
Population étudiée	Adultes recevant une injection de BOTOX pour le traitement d'une incontinence urinaire liée à une hyperactivité détrusorienne 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.
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	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. 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. Un échantillon de 50 médecins injecteurs exerçant dans le service publics 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 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).
Critères de jugement principaux	Les principales variables d'analyse ont été : - 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 - urgence - 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 :

³ Cf. Avis rendu par la Commission pour BOTOX le 20/03/2019 dans cette indication.

	a- Patients naïfs (de BOTOX) 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. <i>Prescription conforme à l'AMM = « Oui » si :</i> <table><tr><th>HDN</th><th>OU</th><th>HVI</th></tr><tr><td>Patient utilisant le sondage intermittent comme mode mictionnel, <u>et</u></td><td></td><td>3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenterie sur 3 jours, <u>et</u></td></tr><tr><td>Patient en échec de traitement anticholinergique (inefficacité ou intolérance)</td><td></td><td>Fréquence urinaire définie par un nombre de mictions ≥ 8 par jour, <u>et</u></td></tr><tr><td></td><td></td><td>Patient ne répondant pas⁽¹⁾ de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement¹) <u>ou</u> intolérants⁽²⁾ au traitement anticholinergique et ne répondant pas ⁽¹⁾ à une kinésithérapie bien conduite.</td></tr></table> NB : 1) Patient « ne répondant pas » = Echec pour Efficacité 2) Patient « intolérant » = Echec pour Tolérance 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 plus de 3 mois depuis la dernière injection ; - prescription « non-conforme à l'AMM » si l'injection était pratiquée moins 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).	HDN	OU	HVI	Patient utilisant le sondage intermittent comme mode mictionnel, <u>et</u>		3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenterie sur 3 jours, <u>et</u>	Patient en échec de traitement anticholinergique (inefficacité ou intolérance)		Fréquence urinaire définie par un nombre de mictions ≥ 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.
HDN	OU	HVI											
Patient utilisant le sondage intermittent comme mode mictionnel, <u>et</u>		3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenterie sur 3 jours, <u>et</u>											
Patient en échec de traitement anticholinergique (inefficacité ou intolérance)		Fréquence urinaire définie par un nombre de mictions ≥ 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.											
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 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) et comorbidités - effets indésirables codés en MedDra (description, type, date de début et de fin, gravité, intensité et traitement).												
Calcul du nombre de sujets nécessaires	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). Selon les données PMSI 2013 en France : 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. Le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 451. En estimant à 5% le nombre de données inexploitable, le nombre de sujets nécessaires à l'inclusion a été réévalué à environ 500. Sur la base de cet échantillon de 500 patients, l'étude est ainsi conçu pour être conduite dans 65% des centres identifiés et concerner environ 20% de la population effectivement traitée en France par BOTOX en 2013. 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).
Analyse statistique	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. 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. 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. Sauf indication contraire, les analyses ont été effectuées sur la population des sujets inclus. Les analyses portant sur les médecins et centres injecteurs ont été effectuées pour l'ensemble des centres actifs.

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

Parmi les patients atteints d'HDN, les femmes ont représenté environ la moitié des sujets inclus (N=176, soit 51,8%) ; la moyenne d'âge était de 46,8 ans (+/- 15,4) ans, similaire à celle des patients inclus dans les études pivot 191622-515 et 191622-516. En moyenne, l'incontinence urinaire pour HDN datait de 7,94 ans (9,73 ans $\pm$ 8,18, N=299) (cf. tableau 1).

Tableau 1 : ancienneté de l'HDN selon le sexe - patients inclus et atteints d'HDN

		Homme N=164	Femme N=176	Total N=340
Ancienneté (années)	N	134	132	266
	Moyenne $\pm$ ET	8.524 $\pm$ 7.380	11.955 $\pm$ 9.302	10.227 $\pm$ 8.548
	Médiane	6.50	9.75	7.91
	Min. ; Max.	0.51 ; 37.62	0.24 ; 58.20	0.24 ; 58.20
	Manquant	30	44	74

La pathologie sous-jacente à l'HDN était une blessure médullaire chez la majorité des patients (N=201/340, soit 59,1%) puis une sclérose en plaques (N=113/340 patients). Chez 26 patients, l'HDN relevait d'une pathologie autre qu'une SEP ou une BM ; la plus représentée étant la myélite. Chez les patients HDN, près de 39,4% (134/340) des patients avaient au moins une comorbidité et près de 39,6% deux comorbidités ou plus.

Avant l'inclusion, près de 30% des patients HDN (97/340) avaient déjà eu une procédure médicale ou chirurgicale urologique. Les actes les plus réalisés ont été la suspension du col de la vessie (N=13 patients atteints d'HDN) et la neurostimulation d'un nerf périphérique (N=39 patients atteints d'HDN).

Tableau 2 : 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)

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 HDN (97,3 0%) avait reçu un anticholinergique.

Parmi les 126 patients naïfs, 1 patient HDN qui avait reçu un agoniste des récepteurs bêta-3 adrénergiques (MIRABEGRON) était en échec (inefficacité).

Utilisation du sondage intermittent (ASIP)

La grande majorité des patients atteints d'HDN (94,1%) utilisaient l'ASIP comme mode mictionnel à la visite d'inclusion dont près de la totalité des patients BM (98,5%) et 88,5% des patients atteints de SEP. La plupart de ces patients avait débuté son utilisation avant la 1^{ère} injection de BOTOX (93,2%, N=320).

Tableau 3 : utilisation du sondage intermittent comme mode mictionnel selon la pathologie sous-jacente - patients inclus et atteints d'HDN

		Blessé médullaire N=201	Sclérose en plaques N=113	Autre N=26	Total N=340
Sondage intermittent comme mode mictionnel	Non	3 (1.5%)	13 (11.5%)	4 (15.4%)	20 (5.9%)
	Oui	198 (98.5%)	100 (88.5%)	22 (84.6%)	320 (94.1%)

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

La majorité des patients naïfs avait une incontinence urinaire avec urgenturie lors de la visite d'inclusion (79,3% des patients HDN), présentes chez 64% des patients BM et 91,7% de ceux atteints de SEP.

En moyenne, les patients naïfs avaient 4,75 ($\pm$ 4,19) épisodes quotidiens d'incontinence urinaire avec urgenturie. Le nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire quotidien était de 4,34 ($\pm$ 4,21) chez les patients HDN.

Compte tenu de ces éléments, l'injection de BOTOX a été considérée comme conforme aux conditions d'indication décrites dans l'AMM pour l'HDN chez la grande majorité des patients évaluable (99,5% des patients BM et 93,8% de ceux atteints de SEP). Il y a 8 patients HDN (BM ou SEP non-naïfs) non évaluable (valeurs manquantes) ; la non-conformité à l'indication a concerné 17 patients : 9 patients n'étaient atteints ni de SEP, ni blessés médullaires, 6 patients n'utilisaient pas le sondage intermittent comme mode mictionnel et 2 patients n'étaient pas en échec (inefficacité ou intolérance) d'un traitement anticholinergique.

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

Posologie et modalité d'injection

Pour rappel, dans l'indication HDN, la dose recommandée par l'AMM est de 200 unités selon 30 points d'injection. Or, **pour 182 patients, un dosage différent de celui mentionné dans l'AMM a été rapporté, sans survenue d'un EI associé. Les caractéristiques des patients concernés ont été : 25 patients naïfs (19,8%), 157 patients non-naïfs (45,2%), et 143 patients HDN (42,1%) ; 2 patients (3,5%) HDN naïfs ont reçu un dosage différent de celui de l'AMM (soit 300U).**

Les patients HDN ont reçu en moyenne une dose de 237,6U : 51,8% ont reçu 200U **et 38,5% une dose de 300U. La dose maximale utilisée a été de 400U.** Les patients non-naïfs ont eu tendance à recevoir une dose plus importante que les patients naïfs. **En moyenne, les patients HDN non-naïfs ont reçu 250U ; 45,7% ont reçu une dose de 300U.**

Le nombre moyen de points d'injection a été de 26,2 chez les patients HDN (22,8 points chez les patients naïfs et 26,8 chez les patients non naïfs). Les médecins ont utilisé 30 points d'injection (conforme à l'AMM) dans 61,5% des cas. Le délai moyen entre 2 injections a été de 9,8 mois ($\pm 5,9$).

Réalisation d'une anesthésie

Une anesthésie a été utilisée chez la majorité des patients HDN (312/340, soit chez 91,8% des patients). L'anesthésie a été locale chez la majorité des patients HDN (71,2% des cas) qu'ils soient naïfs ou non. Seuls 65 patients sur 312 ont eu une anesthésie générale.

Caractéristiques des médecins et des centres injecteurs

Au total, 64 (92,8%) médecins injecteurs 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%).

9.1.2.2 Etude de suivi ouverte des deux études randomisées 191622-515 et -516

Rappel des études initiales

Pour rappel, deux études (515 et 516) ont établi la supériorité de 2 doses (200 et 300 U) de toxine botulinique 6 semaines après une injection par voie intradétrusorienne (cycle 1) en comparaison au placebo pour réduire le nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire hebdomadaires chez des patients blessés médullaires (BM) ou ayant une sclérose en plaques (SEP) en échec (inefficacité ou intolérance) d'un traitement par un anticholinergique.

Résultats de l'étude 515 :

- CPJ: « à l'inclusion, le nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire (IU) hebdomadaires était de 32,3 ($\pm 22,76$) dans le groupe BOTOX 200U et de 28,3 ($\pm 15,82$) dans le groupe placebo. A la 6ème semaine, une réduction significative du nombre moyen d'épisodes d'IU hebdomadaires a été observée dans le groupe BOTOX 200 par rapport au groupe placebo : - 21 ($\pm 23,77$) versus - 8,8 ($\pm 16,18$) soit une différence ajustée de - 9,29 épisodes d'IU hebdomadaires (IC 95% [- 13,16 ; - 5,42], $p < 0,001$).

- Une deuxième injection de BOTOX (cycle 2) a été administrée à 240 patients (sur 416 patients, soit 57,7%) répartis comme suit selon l'une des deux séquences de traitement possibles pour ceux ayant reçu BOTOX 200 en cycle 1 : 74 patients (soit 54,8% du groupe BOTOX 200) avec la séquence BOTOX 200U/ BOTOX 200U et 51 patients avec la séquence Placebo/ BOTOX 200U. Les données, non comparatives, suggèrent des résultats analogues au 1^{er} cycle chez les patients ayant reçu une seconde injection, 12 semaines après la 1^{ère} injection. »

Résultats de l'étude 516 :

- CPJ: « à l'inclusion, le nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire (IU) hebdomadaires était de 32,5 ($\pm$ NC) dans le groupe BOTOX 200U et de 36,7 ($\pm$ NC) dans le groupe placebo. A la 6^{ème} semaine, une réduction du nombre moyen d'épisodes d'IU hebdomadaires a été observée dans le groupe BOTOX 200 (- 21,8 $\pm$ 18,06) comparé au groupe placebo (-13,2 $\pm$ 20,02), soit une réduction moyenne du nombre d'épisodes d'IU hebdomadaires en faveur de BOTOX 200 de - 9,04 (IC 95% [- 14,77 ; - 3,32]), p=0,002.
- Une deuxième injection de BOTOX (cycle 2) a été administrée à 137 patients (sur 275 patients, soit 49,8%), les patients se répartissant comme suit : 42 patients (soit 45,6% du groupe BOTOX 200) avec la séquence BOTOX 200U/ BOTOX 200U et 32 patients avec la séquence Placebo/ BOTOX 200U. Des données non comparatives, suggèrent des résultats analogues chez les patients ayant reçu une seconde injection, 12 semaines après la 1^{ère} injection. »

Données de suivi au-delà de 2 cycles de traitement

Seuls les résultats des patients recevant 200U de BOTOX (dosage ayant l'AMM) sont décrits, soit 203 patients :

- 120 patients SEP parmi lesquels 55 patients (45,8%) sont sortis de l'étude prématurément. Les principales causes ont été : raisons personnelles (18,3% [22/120]), fermetures de site (10,0% [12/120]), patients perdus de vue (8,3% [10/120]).
- 83 patients BM, parmi lesquels 26 patients (31,3%) sont sortis de l'étude prématurément. Les principales causes ont été : raisons personnelles (7,2% [6/83]), patients perdus de vue (6,0% [5/83]), autres (6,0% [5/83]).

► Durée de suivi

Dans le groupe BOTOX 200 U (203 patients), la durée médiane de participation a été de 202 semaines (près de 4 ans), tout cycle confondu.

Tableau 4 : durée moyenne d'exposition pour chaque cycle de traitement BOTOX 200 U dans l'étude de suivi

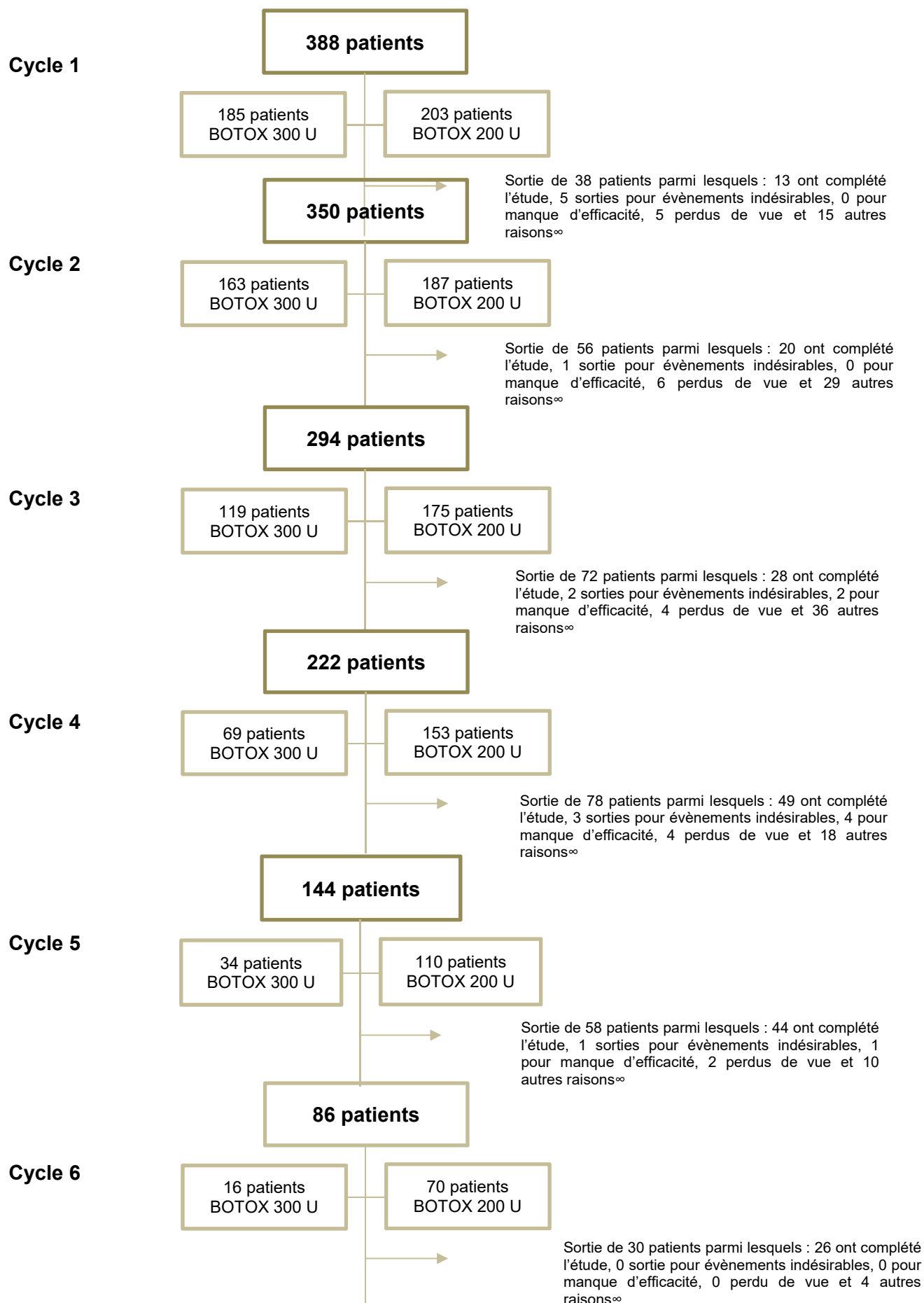
	Cycle 1 N=203	Cycle 2 N=187	Cycle 3 N=175	Cycle 4 N=153	Cycle 5 N=110	Cycle 6 N=70	Cycle 7 N=48
Moyenne (semaine) $\pm$ Ecart Type [Minimum-Maximum]	58,5 $\pm$ 42,0 [13-239]	49,8 $\pm$ 29,0 [13-242]	41,3 $\pm$ 24,85 [6-153]	33,3 $\pm$ 18,0 [2-105]	27,3 $\pm$ 12,89 [12-74]	22,1 $\pm$ 8,40 [12-47]	20,0 $\pm$ 18,2 [11-45]

► Caractéristiques des patients

Dans le groupe BOTOX 200 U, l'âge moyen était de 46,5 ans (18-77 ans), avec 58,1% (118/203) de femmes. Les patients atteints de SEP étaient en moyenne plus âgés que ceux blessés médullaires (respectivement, 50 ans et 41 ans).

Les données de l'étude de suivi ont été intégrées aux résultats des études pivots afin de créer une population traitée par BOTOX (TOUT BOTOX). L'analyse des résultats pertinente concerne néanmoins le groupe BOTOX 200 U, dosage ayant l'AMM, soit à l'inclusion 203 patients sur les 397 patients entrés dans l'étude de suivi.

Résultats de l'étude de suivi 191622-094



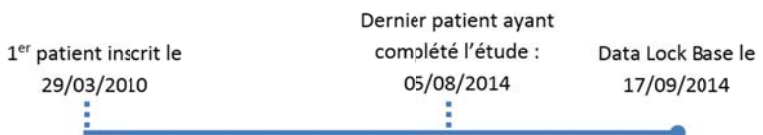
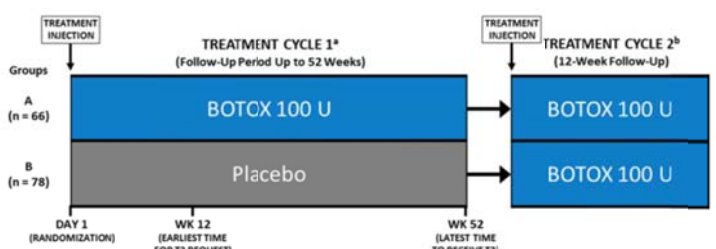
[∞]Les « autres raisons » regroupent : grossesse, raisons personnelles, violation au protocole, fermeture de site et autre.

► Résultats pour le critère principal de jugement

A l'inclusion, le nombre moyen d'EIU quotidiens était de $4,5 \pm 2,64$ dans le groupe BOTOX 200 U. Au cours des cycles 1 à 7 de traitement, la réduction moyenne du nombre d'épisodes d'IU quotidiens par rapport à l'inclusion a été comprise entre -3,2 [IC95% : -3,6 ; -2,9] et -4,1 [IC95% : -4,7 ; -3,5] épisodes d'IU/quotidiens (soit entre -22,7 et -28,9 épisodes/semaine), résultats dont l'ordre de grandeur est similaire à ceux observés au cours de la phase comparative des études pivots. (cf. page suivante le tableau des résultats par cycle de traitement). Il en est de même pour l'analyse des résultats du CJP en fonction de l'étiologie (SEP ou blessé médullaires).

9.1.3 Etude 191622-117 dans la sclérose en plaques (SEP) n'utilisant pas l'autosondage intermittent propre,

Etude N°191622-117 (Identifiant Clinicaltrial.gov : NCT01600716)	
Type de l'étude	Etude de phase III, comparative, randomisée, groupes parallèles, double aveugle versus placebo.
Date et durée de l'étude	Durée de l'étude de 2 ans et 8 mois (19/07/ 2012 au 27/05/2015)
Objectifs de l'étude	Pour rappel, BOTOX 200 U est indiqué dans le traitement de l'incontinence urinaire chez des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) et ayant une HDN non contrôlée par un traitement anticholinergique et ne pratiquant pas l'auto-sondage. L'étude, faite à la demande de l'ANSM, a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une dose inférieure de toxine botulinique A (100 U), en comparaison au placebo, chez des patients conservant une miction spontanée. De plus, l'évaluation d'un nouveau modèle d'injection détrusorienne, 20 injections de 0,5 mL au lieu de 30 injections de 1 mL, a aussi été faite dans une seconde analyse pour un sous-groupe des patients inclus.
Méthode	
Critères d'inclusion	- Adulte (>18 ans ; > 40 kg) ayant une HDN (≥ 3 mois avant l'inclusion), une SEP stable (≥ 3 mois avant l'inclusion) avec un score EDSS $\leq 6,5$. - L'incontinence était définie par l'existence d'au moins 3 épisodes d'incontinence urinaire 3 jours consécutifs dans le calendrier mictionnel et par au moins un épisode d'incontinence urinaire par jour. - Patient en échec à au moins un anticholinergique pour le traitement de son incontinence urinaire selon l'avis de l'investigateur. L'échec était défini par une réponse insuffisante (incontinence) après au moins 4 semaines de traitement et/ou la survenue d'effets indésirables après au moins 2 semaines de traitement - Patient sous traitement anticholinergique souhaitant maintenir la même dose au cours de l'étude par rapport à l'inclusion.
Parmi les critères de non inclusion	- Patient ayant une anomalie pelvienne ou urologique, un volume mictionnel quotidien > 3 000 mL collecté pendant 24 heures au cours de l'inclusion, un volume résiduel post mictionnel > 150 mL à l'inclusion ; - Patient ayant un antécédent de plus de 4 épisodes d'infections de tractus urinaire dans les 6 mois précédant l'inclusion et patients sous antibioprophylaxie pour prévenir les infections urinaires. - Patient ayant une allergie reconnue ou une hypersensibilité à la toxine botulinique. Par ailleurs, le jour de l'injection intradétrusorienne, l'investigateur devait vérifier : - l'absence d'infection urinaire et la négativité du test à la bandelette (nitrite et leucocyte estérase) ; - l'arrêt des médicaments ayant un effet anticoagulant dans les 3 jours précédents l'injection ; - la négativité du test de grossesse - la prise des antibiotiques le jour précédant l'injection.
Cadre et lieu de l'étude	L'étude a été réalisée dans 58 centres en Amérique du Nord et en Europe.
Produits étudiés	A la suite de la période de recrutement, les patients remplissant les critères d'inclusion ont été randomisés dans l'un des deux groupes de traitement selon un ratio 1:1. Une stratification par centre selon le score de propension de chaque patient a également été réalisée : - BOTOX : 100 U de toxine botulinique de type A Allergan, 0,5 mg de sérum albumine et 0,9 mg de chlorure de sodium. - Placebo : 0,9 mg de solution stérile de chlorure de sodium sans conservateur. - Une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9% (20 ml) a été utilisée comme diluant. Modalités de l'injection : injection via endoscope flexible ou rigide ; une solution stérile de

	chlorure de sodium instillée dans la vessie permettait de visualiser la vessie. La seringue de 10 mL était administrée à raison de 30 injections d'un volume de 1 mL dans le détrusor via un cystoscope. L'aiguille devait être introduite environ 2 mm à l'intérieur du détrusor.
Critère de jugement principal	Le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire quotidien 6 semaines après l'injection. Le calendrier mictionnel était rempli quotidiennement par le patient pendant une période consécutive de 3 jours avant chaque visite de suivi.
Critères secondaires	Critères d'efficacité : - capacité cystomanométrique maximale (CCM en mL) - pression maximale détrusorienne lors de la première contraction détrusorienne involontaire (PmaxIDC en cm H2O) - qualité de vie : score total du questionnaire de qualité de vie I-QOL (Urinary Incontinence-Specific Quality of Life Instrument), coté de 0 (qualité de vie basse) à 100 (qualité de vie élevée) - proportion de patients avec une réduction $\geq 50\%$ (patient répondeur), $\geq 75\%$, $\geq 90\%$, et 100% (patient continent) du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par rapport à l'inclusion. - autres paramètres du journal patient : volume mictionnel, nombre d'épisodes mictionnels, nombre d'épisodes d'urgenterie, nombre d'épisodes de nycturie. - volume de la première contraction involontaire détrusorienne (si elle a lieu). - pression maximale détrusorienne (PdetMax) pendant la phase de remplissage (en cm H2O) - La durée d'effet du traitement (temps avant la demande de retraitement du patient), et la proportion de patient sollicitant un retraitement au cours de l'étude. - Le temps avant qualification du patient pour un retraitement, et la proportion de patient ayant obtenu une qualification pour un retraitement au cours de l'étude. Tests urodynamiques : - Capacité cystomanométrique maximale (mL) - PmaxIDC si survenue d'une contraction détrusorienne involontaire (cmH2O) - VPmaxIDC si survenue d'une contraction détrusorienne (mL) - PdetMax (cmH2O)
Taille de l'échantillon	Evaluation de BOTOX 100 U chez les patients SEP ayant une miction spontanée : le nombre de sujets à inclure a été estimé à 144 patients en prenant en compte les éléments suivants : détection d'une différence de 5 épisodes d'incontinence entre les deux groupes et une attrition attendue de l'ordre de 10%. Evaluation du schéma d'administration de 20 injections de 0,5mL : 40 patients ont été inclus (choix de cet effectif empirique). Au total, il était prévu de randomiser 184 patients, 144 d'entre eux recevant BOTOX sous forme de 30 injections de 1 mL et 40 patients 20 injections de 0,5 mL. 
Méthode de randomisation	Schéma de l'étude 191622-117  Une stratification par centre a été réalisée utilisant le profil de chaque patient pour déterminer un score de propension. Une autre randomisation/stratification basée sur les mêmes critères a été faite pour le sous-groupe de patients recevant 20 points d'injection de 0,5 mL. L'inclusion des patients pour cette nouvelle analyse a débuté une fois l'inclusion de l'étude principale terminée.
Méthode d'analyse des résultats	La population analysée est celle des patients inclus dans l'étude et ayant reçu au moins une dose de BOTOX (population BOTOX traitée). Les changements ont été analysés à partir des valeurs à l'inclusion des études précédentes et à partir de la valeur au début de chaque cycle de traitement. Les patients étaient évalués à la suite de la randomisation aux visites programmées en semaine 2, 6 et 12 post-traitement 1. Les patients pouvaient demander un re-traitement après cette visite à 12 semaines post-traitement 1, ou alors entre deux visites programmées. Les patients post-traitement 2 étaient évalués en semaine 2, 6 et 12. Le risque d'inflation du risque alpha (multiplicité des

► Déroulement effectif de l'étude, caractéristiques des patients inclus,

Au total, 144 patients ont été inclus et randomisé dans l'étude principale. Tous ont reçu au moins une dose de traitement (66 BOTOX, 78 placebo). A noter que la randomisation par centre a été préférée à une randomisation centralisée. Parmi ces 144 patients, 90,3% (130/144 patients) ont complété l'étude. Les principales causes de sortie d'étude ont été non précisées (4 patients) ou un manque d'efficacité pour (3 patients). L'âge moyen des patients a été de 51,6 ans ; une majorité de femmes (88,2% ; 127/144) ont été incluses. Tous les patients inclus avaient un antécédent d'hyperactivité détrusorienne neurologique et tous avaient reçu un anticholinergique avant l'inclusion. Le nombre moyen de traitement anticholinergique avant l'étude était de 1,6 dans le groupe BOTOX et 1,7 dans le groupe placebo. Les anticholinergiques prescrits étant essentiellement l'oxybutynine (52,8% [76/144]), la solifénacine (35,4% [51/144]) et la toltérodine (34,0% [49/144]). Les caractéristiques urodynamiques de la maladie ont été les suivantes :

Tableau 5 : caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans la population ITT

	BOTOX 100 U (N = 66)	Placebo (N = 78)	Tout Patient (N = 144)
Episodes quotidiens d'incontinence urinaire			
Moyenne (ET)	4,18 (3,167)	4,32 (2,415)	4,25 (2,776)
Episodes quotidiens de miction			
Moyenne (ET)	10,04 (2,934)	10,44 (3,618)	10,25 (3,317)
Episodes quotidiens d'urgenterie			
Mean (SD)	6,78 (3,760)	7,46 (4,123)	7,15 (3,962)
Episodes quotidiens de nycturie			
Moyenne (ET)	1,79 (1,168)	1,96 (1,184)	1,88 (1,176)
Volume de vidange (mL)			
Moyenne (ET)	163,66 (62,632)	158,17 (64,641)	160,69 (63,566)
Volume résiduel post-mictionnel (mL)			
Moyenne (ET)	49.6 (6,.64)	37.5 (42,90)	43.1 (53,63)
Capacité cystomanométrique (mL)			
Moyenne (ET)	246,4 (138,49)	245.7 (133,90)	246.0 (135,52)

► Résultats du critère de jugement principal

A l'inclusion, le nombre moyen d'EIU quotidiens a été de 4,18 ($\pm$ 3,167) dans le groupe BOTOX 100 U et de 4,32 ($\pm$ 2,415) dans le groupe placebo.

A la 6^{ème} semaine, la réduction du nombre moyen d'épisodes d'IU quotidiens a été plus importante dans le groupe BOTOX 100U que dans le groupe placebo, avec une différence ajustée de - 2,32 épisodes d'IU quotidiens (IC95% [-2,97 ; -1,66]), $p < 0,001$.

Tableau 6 : réduction du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire quotidiens chez les patients SEP sans auto sondage à la 6ème semaine de traitement dans la population ITT de l'étude 191622-117 après une injection

Visites	Paramètres statistiques	Réduction moyenne des épisodes d'IU quotidiens entre l'inclusion et la visite à la semaine 6	
		BOTOX 100U N=66	Placebo N=78
A l'inclusion	Moyenne (ET)	4,18 (3,167)	4,32 (2,415)
Semaine 6 Critère principal	Moyenne (ET) Réduction moyenne (IC _{95%})	0,84 (1,397) -3,39 [-3,94 ; -2,83]	3,22 (2,889) -1,07 [-1,62 ; -0,33]
Différence versus placebo, moyenne IC _{95%} , p		-2,32 [-2,97 ; -1,66], $p < 0,001$	

Note : La réduction moyenne à la semaine 6 a été calculée par la méthode des moindres carrés⁴

► Résultats des critères d'efficacité secondaires

Ces résultats, à caractère exploratoire, sont présentés à titre informatif. Ils confortent ceux observés sur le critère principal et sont en faveur d'une plus grande efficacité de BOTOX 100U en comparaison de placebo.

A la 6^{ème} semaine pour les critères cliniques :

- proportion de patients répondeurs et de patients continents : il y a eu en moyenne 2 fois plus de patients répondeurs dans le groupe BOTOX 100 U (80,3% : 53/66) que dans le groupe placebo (35,9% : 28/78), $p < 0,001$.
- proportion de patients répondeurs et de patients continents : il y a eu en moyenne 5 fois plus de patients continents dans le groupe BOTOX 100 U (53% : 35/66) que dans le groupe placebo (10,3% : 8/78), $p < 0,001$.
- qualité de vie (score I-QOL) : le score moyen de l'I-QOL a été plus élevé dans le groupe BOTOX 100U que dans le groupe placebo avec une augmentation du score moyen de +29,77 points (IC95% [+22,61 ; +36,93]) dans le groupe BOTOX 100U par rapport au groupe placebo, $p < 0,001$.
- durée de l'effet du traitement : la durée médiane de l'effet du traitement dans le groupe BOTOX 100U a été de 11,9 mois [8 ; na] versus 2,9 mois [2,8;3] dans le groupe placebo.

A la 6^{ème} semaine pour les critères urodynamiques:

- Capacité cystomanométrique maximale : Par rapport à l'inclusion, la CCM a augmenté de +127,2 ml (IC95% [91,8 ; 162,5]) dans le groupe BOTOX 100 U et a diminué de -1,8 ml (IC95% [-23,7 ; 20,1]) dans le groupe placebo. Une augmentation de la valeur moyenne de la CCM de +130,9 ml (IC95% [+94,8 ; +167,0]) a été observée en faveur du groupe BOTOX 100U par rapport au groupe placebo, $p < 0,001$.
- Pression maximale du détrusor lors de la 1^{ère} Contraction Non Inhibée du Détrusor (CNID) (Pdmax) en cm H₂O : par rapport à l'inclusion, la pression maximale détrusorienne a diminué de - 19, 6 cmH₂O IC95% [-35,1 ; -4] dans le groupe BOTOX 100 U et a augmenté de +3,7 cm H₂O [-5,7 ; 13] dans le groupe placebo. Une diminution supplémentaire de - 21,9 cm H₂O (IC95% [-37,5 ; -6,3]) a été observée dans le groupe BOTOX 100U par rapport au groupe placebo, $p = 0,007$.

Une seconde injection lors du suivi de 52 semaines était possible après une période ≥ 3 mois, à la demande du patient, s'il avait ≥ 2 épisodes d'IU quotidiens sur les 3 derniers jours et un volume post-mictionnel post-résiduel < 200 mL. Les patients du groupe placebo faisant une demande de retraitement ont été traités par BOTOX 100U. Au total, 32 patients (50,8%) du groupe BOTOX 100U n'ont pas demandé de nouvelle injection versus 9 patients (11,7%) dans le groupe placebo.

A la 6^{ème} semaine, le nombre moyen d'EIU quotidiens a été de 1,20 ($\pm 2,198$) épisodes dans le groupe BOTOX 100 U/BOTOX 100 U et de 1,00 ($\pm 1,471$) dans le groupe Placebo/BOTOX 100 U. La proportion de patients répondeurs a été similaire entre les groupes BOTOX 100 U/BOTOX 100 U et placebo/BOTOX 100 U avec 86,2% de patients répondeurs dans chacun des groupes et 44,8% de patients continents dans le groupe BOTOX 100U/BOTOX 100U comparé à 40% dans le groupe Placebo/BOTOX 100U. Le score I-QOL moyen a été de 69,65 points ($\pm 24,773$) dans le groupe BOTOX 100 U/BOTOX 100 U et de 68,44 points ($\pm 26,961$) dans le groupe Placebo/BOTOX 100 U.

⁴ La comparaison entre le groupe BOTOX 100 U et le groupe placebo a été réalisée suivant un modèle ANCOVA, prenant en compte les valeurs à l'inclusion comme covariable et le traitement, la stratification comme facteurs du modèle. Ainsi, une moyenne ajustée (méthode des moindres carrés) a pu être calculée.

09.2 Qualité de vie

► Etude BOREAL

Dans l'étude BOREAL, le score I-QOL⁵ mesure l'effet de l'incontinence urinaire sur la qualité de vie, via 22 items répartis en 3 domaines. C'est une échelle scorée de 0 à 100 avec 0 : dégradation maximale de la qualité de vie et 100 : excellente amélioration de la qualité de vie. Les résultats sur le score total (repreuant notamment les scores sur l'impact psychosocial, la gêne sociale, le comportement d'évitement et de limitation sociale) indiquent une amélioration de la qualité de vie des patients du groupe BOTOX 200 U par rapport à l'inclusion. Une analyse de patients répondeurs a été réalisée en utilisant ce score I-QOL (un répondeur est défini comme un patient (patient avec HDN) qui a augmenté son score total ≥ 8 points par rapport à l'inclusion. Une amélioration des scores du questionnaire I-QOL sur la qualité de vie était considéré pertinent par les investigateurs si la différence entre les résultats aux différents cycles et à l'inclusion était ≥ 11 points à la semaine 6. Cela permettait de refléter les effets positifs du traitement sur les signes et symptômes de l'incontinence urinaire. A l'inclusion, les patients du groupe BOTOX 200 U ont rapporté un score I-QOL moyen compris entre 32,6 et 35,5 points au cours des cycles 1 à 7 de traitement. A la semaine 6, les patients sous BOTOX 200 U ont montré une augmentation significative du score I-QOL par rapport à l'inclusion entre les cycles 1 et 7 (entre 24,5 à 33,5 points d'augmentation, $p < 0,001$). Une amélioration significative (≥ 11 points) est observée au long cours, entre les cycles 1 et 7.

Pour rappel, la variation moyenne du score total I-QOL au cours des études pivots 191622-515 et 191622-516 regroupées était de +29,6 ($\pm 27,35$) chez les patients atteints de SEP et +20,7 ($\pm 23,72$) chez ceux blessé médullaires la semaine 6 dans le groupe BOTOX 200 U. L'amélioration de qualité de vie observée dans l'étude 191622-094 semble être similaire à celle observée dans les deux études 191622-515 et 191622-516.

Ces données suggèrent (critères d'évaluation secondaires) un effet favorable sur la qualité de vie des patients recevant BOTOX dans cette indication.

09.3 Tolérance/Effets indésirables

9.3.1 Données issues des études cliniques

9.3.1.1 Etude BOREAL

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.

9.3.1.2 Etude de suivi ouverte des deux études randomisées 191622-515 et -516

Dans le groupe BOTOX 200 U, la proportion des effets indésirables (EI) a été de 31,5% [64/203] au cours du cycle 1 de traitement et de 8,3% [4/48] au cours du cycle 7 de traitement. Au cours des cycles 1 à 3, les plus fréquents ont été la rétention urinaire et l'infection urinaire. Dans le groupe BOTOX 200U, la proportion de patients ayant eu un effet indésirable lié à la procédure d'injection était de 15,8% [32/203] au cours du cycle 1, de 8,3% [4/48] au cours du cycle 7. Dans le groupe BOTOX 200 U, 4 patients ont rapporté un effet EI grave : convulsion (cycle 2), infection

⁵ Le score I-QOL = [(Somme des items – score le plus petit) / score moyen brut] x 100.

urinaire (cycle 3), hématurie (cycle 4) et hémorragie post-procédure (cycle 5). Parmi eux, 1 a été considéré comme imputable au médicament, 3 imputables à la procédure d'injection et le dernier aux deux.

Le recours à l'auto-sondage (de novo) pour rétention urinaire dans le groupe BOTOX 200 U n'est analysable que pour les cycles 1 à 3 (au-delà la taille de l'effectif est trop limitée) : il a concerné 26 patients au cours du cycle 1, 2 patients au cours du cycle 2 et 3 au cours du cycle 3. Dans le groupe BOTOX 200 U, 31 patients ont eu recours à l'auto-sondage (de novo) pour cause de rétention urinaire.

9.3.1.3 Etude 191622-117

Les 144 patients randomisés (66 BOTOX, 78 placebo) ont été inclus dans l'analyse de la tolérance de l'étude. Une baisse du nombre de patients a été observée à la semaine 12 du traitement 1, en particulier dans le groupe placebo.

Tableau 7 : durée cumulée d'exposition – Population de l'analyse de la tolérance

Durée cumulée d'exposition (semaines)	BOTOX 100 U (N = 66)	Placebo (N = 78)	p
Jusqu'à 6 semaines	66 (100,0%)	78 (100,0%)	
12 semaines	65 (98,5 %)	77 (98,7%)	
24 semaines	61 (92,4%)	74 (94,9%)	
52 semaines	31 (47,0%)	5 (6,4%)	
Moyenne (ET)	45,3 (13,49)	31,7 (8,94)	
Médiane	51,7	28,1	<0,001
Min, max	7,8 – 65,7	11,7 – 53,2	

Evénements et effets indésirables après une injection

- Evénements indésirables : au cours des 12 premières semaines post-traitement, il y a eu davantage d'événements indésirables dans le groupe BOTOX 100 U (45/66 ; 68,2%) que dans le groupe placebo (38/78 ; 48,7%).
- Effets indésirables : 40,9% (27/66) des patients du groupe BOTOX et 14,1% (11/78) du groupe placebo ont eu un effet indésirable après la 1^{ère} injection. Les plus fréquents ont été un volume urinaire résiduel observé chez 16,7% du groupe BOTOX 100 U, une rétention urinaire chez 13,6% et une infection urinaire chez 12,1%. Les effets indésirables graves ont concerné 12 patients dont 7 dans le groupe BOTOX 100 U, le plus fréquent a été une infection urinaire survenue chez 4,5% (3/66) du groupe BOTOX 100U.
- Deux patients sont sortis de l'étude pour cause d'effet indésirable : un patient du groupe placebo et un patient du groupe BOTOX pour cause de douleur au site d'injection.

Un total de 97 patients ont reçu une seconde injection (30 BOTOX/BOTOX et 67 placebo/BOTOX). La durée médiane de traitement a été de 12,5 semaines dans le groupe BOTOX/BOTOX et de 12,2 semaines dans le groupe placebo/BOTOX.

- Au cours du cycle 2, 33,3% (10/30) et 29,9% (20/67) des patients, respectivement du groupe BOTOX/BOTOX et placebo/BOTOX ont rapporté au moins un effet indésirable.

Le RCP précise que dans cette étude, les effets indésirables suivants - infection du tractus urinaire, bactériurie, volume d'urine résiduel augmenté sans nécessité d'autosondage, rétention urinaire - ont été « très fréquents » et précise « qu'aucune différence du taux annualisé d'exacerbation de la sclérose en plaques (c'est-à-dire le nombre d'exacerbation de la sclérose en plaques par patient-année) n'a été observée (BOTOX 100 U = 0 ; placebo = 0,07). L'autosondage a été initié chez 15,2% des patients après traitement par 100 Unités de BOTOX et chez 2,6% des patients du groupe placebo alors que dans les études cliniques pivotales, l'autosondage a été initié chez 31,4% des patients après traitement par 200 Unités de BOTOX versus 4,5% des patients du groupe placebo. »

9.3.2 Données du RCP

Modifications du RCP depuis le précédent avis

Les principales modifications du RCP en rapport avec l'indication HDN 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.

Dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique, chez les blessés médullaires, la dose recommandée est de 200 Unités de BOTOX. Chez les patients atteints de sclérose en plaques, la dose initiale recommandée est de 100 Unités de BOTOX. Chez les patients utilisant l'autosondage comme mode mictionnel, une dose de 200 Unités de BOTOX pourra être envisagée.

4.3 Contre-indications : désormais 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.

4.8 Effets indésirables - Ajout des mentions suivantes :

Généralités :

- Dans les études cliniques conduites dans l'hyperactivité détrusorienne neurologique, l'incidence des événements indésirables était de 32% après le premier traitement et diminuait à 18% 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 locale⁶ 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 : alopecie, 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. »

9.3.3 PGR

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 :

⁶ Ces effets ne sont pas attendus dans cette indication.

Tableau 8 : 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(<i>dans les pays où le flacon de 200 UA est disponible</i>)
	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)

09.4 Résumé & discussion

La réévaluation de BOTOX dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et chez les patients atteints de sclérose en plaques, 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'HDN chez des patients devant recevoir plusieurs réinjections, notamment chez les hommes.

Les résultats attendus d'une étude comparative versus placebo chez les patients souffrant de sclérose en plaques, ayant une incontinence urinaire et conservant une miction volontaire sont aussi disponibles.

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 18/07/2012, 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 la grande majorité des patients des patients évaluable, qu'ils soient atteints de sclérose en plaques ou blessés médullaires.

La phase d'extension ouverte des deux études de phase III déjà analysées par la CT, 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 HDN. En effet, les données présentées suggèrent que la taille d'effet serait conservée en cas de réadministration de BOTOX chez les patients atteints de HDN 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.

Dans le traitement de l'incontinence urinaire non contrôlé par anticholinergique chez des adultes atteints de sclérose en plaques, une étude de phase III comparative versus placebo a évalué, l'efficacité et la tolérance d'une dose inférieure de toxine botulinique A (100 U), en comparaison au placebo, chez 144 patients conservant une miction spontanée. A l'inclusion, le nombre moyen d'EIU quotidiens a été de 4,18 ($\pm$ 3,167) dans le groupe BOTOX 100 U et de 4,32 ($\pm$ 2,415) dans le groupe placebo. A la 6ème semaine, la réduction du nombre moyen d'épisodes d'IU quotidiens (critère principal de jugement) a été plus importante dans le groupe BOTOX 100U que dans le groupe placebo, avec une différence ajustée de - 2,32 épisodes d'IU quotidiens (IC95% [-2,97 ; - 1,66]), $p < 0,001$.

Les données disponibles confirment que, parmi les effets indésirables, la survenue d'infections urinaires et d'une rétention urinaire doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Discussion :

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact de BOTOX sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie. BOTOX peut désormais être prescrit chez les patients atteints de SEP et souffrant d'incontinence urinaire, qu'ils aient ou non conservé une miction volontaire, la condition d'utilisation de l'autosondage comme mode mictionnel ayant été

levée. En conséquence, BOTOX confirme qu'il apporte une réponse au besoin de santé médical mal couvert identifié, notamment chez les patients atteints de SEP dont le mode mictionnel est spontané.

010

PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif du traitement vise à réduire (voire supprimer) les fuites urinaires entre les mictions et la rétention chronique d'urine pour améliorer la qualité de vie du patient. Il vise aussi à préserver le haut appareil urinaire notamment en réduisant le régime de hautes pressions intravésicales au cours de la phase de remplissage de la vessie. La prise en charge de l'hyperactivité du détrusor d'origine neurologique (HDN) associe autosondage et traitement pharmacologique de l'HDN ou chirurgie. L'autosondage permet d'obtenir une vidange régulière complète et volontaire de la vessie. Le traitement pharmacologique lutte contre la cause d'incontinence et contribue à prévenir les risques de complications sur le haut appareil urinaire en réduisant les pressions endovésicales au cours du remplissage. En 1^{ère} intention, chez l'adulte, il fait appel aux médicaments anticholinergiques. L'effet de ces médicaments peut devenir insuffisant ou être à l'origine d'effets indésirables gênants et/ou graves. Dans certaines situations cliniques et en cas d'échec aux anticholinergiques, le recours à la chirurgie urologique devient nécessaire (chirurgie de dérivation continente ou non continente).

Place de BOTOX en cas d'hyperactivité du détrusor d'origine neurologique^{7 8 9}

La toxine botulinique de type A (BOTOX) est un traitement symptomatique, réversible, à effet prolongé (sur 9 mois en moyenne) de l'incontinence urinaire. Un impact sur les facteurs de risque de dégradation rénale et sur la qualité de vie est possible bien que les données au long cours requises manquent pour le confirmer.

BOTOX est un traitement de 2^{ème} intention après échec ou intolérance aux anticholinergiques. Une alternative chirurgicale (chirurgie d'agrandissement ou déviation urinaire) peut aussi être envisagée mais avec des effets irréversibles et une morbi-mortalité à prendre en considération notamment chez les patients ayant une SEP.

BOTOX reste une alternative thérapeutique réalisable en hospitalisation de jour ; il doit être administré dans le cadre d'une prise en charge globale multidisciplinaire par des médecins spécialistes (médecins urologue et de médecine physique et de réadaptation) ayant déjà une bonne expérience de son utilisation dans cette indication. Il est administré par injection dans le détrusor à l'aide d'un cystoscope en évitant le trigone. Le renouvellement de l'injection est envisageable après un délai minimum de 3 mois suivant la précédente injection.

BOTOX peut être désormais envisagé pour traiter une incontinence urinaire résistante aux anticholinergiques chez des patients atteints de SEP et ayant un mode mictionnel conservé. Les patients doivent être informés que des sondages intermittents propres pour vider leur vessie pourront être nécessaires.

En effet, le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique par injection intradétrusorienne de BOTOX peut conduire à une rétention urinaire et nécessiter que le patient utilise un sondage intermittent propre pour vider la vessie. Ils doivent, eux-mêmes ou leur entourage, être capables de les réaliser. Chez les patients conservant des mictions spontanées au moins partielles, le volume résiduel d'urine post-mictionnel doit être évalué pendant les 2 semaines suivant le traitement puis de façon périodique selon avis médical jusqu'à 12 semaines. Les patients doivent être avertis de contacter leur médecin s'ils présentent des difficultés mictionnelles car les sondages intermittents seront nécessaires. (Cf. RCP)

⁷ Urinary Incontinence. EAU Guidelines, 2019.

⁸ Marinkovic S et al. The management of overactive bladder syndrome. BMJ 2012;344:e2365. (published 17 april 2012).

⁹ Injection de toxine botulinique dans la paroi vésicale pour des patients souffrant de troubles vesico-sphinctériens d'origine neurologique. Association Française d'Urologie. www.urofrance.org.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

► L'incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN) peut être définie comme « l'existence de contractions du détrusor non inhibées, spontanées ou provoquées au cours de la phase de remplissage de la vessie, d'origine neurologique ». Elle est observée fréquemment en cas d'atteinte neurologique centrale, notamment en cas de lésions médullaires et de sclérose en plaques. Elle est responsable d'une incontinence urinaire associée à une impériosité mictionnelle ou urgenturie. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie du patient avec impact sur la fonction sexuelle, ses activités sociales et familiales. De plus, elle peut être à l'origine de complications engageant le pronostic vital. Ainsi, l'infection urinaire symptomatique est la première cause de morbidité et d'hospitalisation chez les personnes atteintes d'une lésion médullaire avec vessie neurologique. L'insuffisance rénale chronique, une dilatation du haut appareil urinaire, la survenue de lithiases et d'infections de l'appareil urinaire sont des complications possibles. Le risque pour le haut appareil urinaire est directement lié au régime des pressions intravésicales. Son atteinte représente la première cause de morbi-mortalité dans cette population (insuffisance rénale chronique).

► BOTOX est un médicament symptomatique visant à améliorer la qualité de vie et à visée préventive : il pourrait contribuer à prévenir la survenue des complications sur le haut appareil urinaire (insuffisance rénale, lithiases et infections notamment).

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la toxine botulinique de type A reste important y compris lorsque les patients atteints de SEP ont un mode mictionnel spontané.

► Chez les patients blessés médullaires et chez les patients atteints de sclérose en plaques, il est un traitement de 2^{ème} intention de l'hyperactivité détrusorienne neurologique lorsque l'incontinence urinaire n'est pas contrôlée par un médicament anticholinergique. BOTOX peut être désormais envisagé pour traiter une incontinence urinaire résistante aux anticholinergiques chez des patients atteints de SEP et ayant un mode mictionnel conservé.

► En cas d'inefficacité ou d'intolérance au médicament anticholinergique, il n'existe pas d'alternative chez ces patients en dehors de la chirurgie urologique (agrandissement vésical ; dérivation urinaire).

► Compte tenu de :

- la gravité de l'hyperactivité vésicale détrusorienne avec incontinence urinaire chez les patients atteints de sclérose en plaques et chez les blessés médullaires,
- du besoin médical mal couvert chez ces patients,
- la réponse au besoin identifié avec un impact modéré de BOTOX sur la morbidité et sachant que les données nouvelles sur le maintien de l'efficacité et sur la tolérance à long terme proviennent du suivi des seuls patients répondeurs ayant complété les études cliniques pivots,
- de l'amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie selon l'I-QOL, observée dans les essais à la 6^{ème} semaine, les données du suivi des patients ne modifiant pas cette appréciation.

BOTOX est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique y compris lorsque les patients atteints de SEP ont un mode mictionnel spontané.

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et chez les patients atteints de sclérose en plaques » et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu des données disponibles, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu par BOTOX n'est pas modifié dans cette indication (ASMR modéré, niveau III), y compris lorsque les patients atteints de SEP ont un mode mictionnel spontané.

011.3 Population cible

La population cible de BOTOX dans cette indication correspond aux patients atteints d'incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne neurologique et non contrôlés par un traitement anticholinergique. Les deux principales populations concernées par l'hyperactivité détrusorienne d'origine spinale sont les blessés médullaires et les patients atteints de sclérose en plaques.

Compte tenu de la possibilité de prescrire désormais BOTOX chez les patients atteints de sclérose en plaques, qu'ils aient ou non une miction volontaire, la population cible dans ce sous-groupe est actualisée. Environ 100 000 patients¹⁰ seraient atteints de SEP en France, et entre 62 à 82% d'entre eux auraient une incontinence urinaire par HDN^{11,12}. Parmi eux, 50% d'entre eux seraient en échec à un traitement par anticholinergique, soit entre 31 000 et 40 500 patients atteints de SEP pouvant être éligibles à un traitement par BOTOX. Dans la pratique, le nombre de patients concerné serait plus faible : 15 000 à 20 250, soit environ la moitié d'entre eux (avis d'experts).

Rappel de l'estimation précédente : « parmi les 80 000 patients atteints de SEP : 62 à 82% d'entre eux auraient une incontinence urinaire par HDN ; environ 50% d'entre eux seraient en échec aux anticholinergiques ; environ 29% pratiqueraient l'autosondage intermittent, soit entre 7 440 et 9 720 patients ayant une SEP éligibles à un traitement par BOTOX. »

¹⁰ Current knowledge of multiple sclerosis, Michels. Y. Actualités Pharmaceutiques 2018;57:24-25.

¹¹ Giannantoni A et al. Lower urinary tract dysfunction and disability status in patients with multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil 1999;80:437-41.

¹² Kalsi V, Fowler CJ. Therapy Insight: bladder dysfunction associated with multiple sclerosis. Nat Clin Pract Urol. 2005;2:492-501.