

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****toxine botulinique de type A
DYSPOORT 300 unités – 500
unités SPEYWOOD,
poudre pour solution injectable
Nouvelle(s) indication(s)****Adopté par la Commission de la transparence le 23 novembre 2022**

- Incontinence urinaire
- Adultes
- Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'indication « traitement de l'incontinence urinaire chez les adultes avec une hyperactivité neurologique du détrusor due à une blessure médullaire (traumatique ou non traumatique) ou à une sclérose en plaques, qui effectuent régulièrement un sondage intermittent propre » uniquement chez les patients en échec ou intolérants aux médicaments anticholinergiques.

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations (patients naïfs de traitements anticholinergiques).

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

Quelle place du médicament dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge de l'hyperactivité du détrusor d'origine neurologique (HDN) associe le sondage intermittent propre (SIP) et traitement pharmacologique de l'HDN ou chirurgie. Le SIP permet d'obtenir une vidange régulière complète 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.¹
- Selon les récentes recommandations européennes de la *European Association of Urology* (EAU)², les injections de toxine botulinique sont recommandées en 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. A l'heure actuelle, seule la spécialité BOTOX possède une AMM dans cette indication.

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/ou en cas d'échec du traitement médicamenteux, le recours à la chirurgie urologique devient nécessaire (entérocystoplastie notamment).

Place du médicament

DYSPOORT est un traitement de 2^{ème} intention après échec ou intolérance aux anticholinergiques. Chez les patients naïfs de médicaments anticholinergiques, sa place, comme celle de BOTOX, n'est pas établie.

Synthèse des décisions

SMR	IMPORTANT uniquement chez les patients en échec ou intolérants aux médicaments anticholinergiques. INSUFFISANT chez les patients naïfs de médicaments anticholinergiques.
ASMR	ASMR V par rapport à BOTOX dans le traitement de l'incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les adultes avec une hyperactivité neurologique du détrusor due à une blessure médullaire (traumatique ou non traumatique) ou à une sclérose en plaques, qui effectuent régulièrement un sondage intermittent propre.
ISP	Oui
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de seconde intention de l'incontinence urinaire après échec ou intolérance aux anticholinergiques, chez les adultes avec une hyperactivité neurologique du détrusor due à une blessure médullaire (traumatique ou non traumatique) ou à une sclérose en plaques, qui effectuent régulièrement un sondage intermittent propre.
Population cible	Entre 14 650 et 25 800 patients.

¹ HAS - ACTES ET PRESTATIONS – AFFECTION DE LONGUE DURÉE – N°20 : PARAPLÉGIE – Actualisation juillet 2015. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ald_20_lap_paraplegie_septembre_2007.pdf

² <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Neuro-Urology-2022.pdf>

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Comparateurs cliniquement pertinents	7
2.4 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données cliniques	9
3.1 Introduction	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.3 Profil de tolérance	12
3.4 Données d'utilisation (issues de l'ATU ou de l'accès précoce)	13
3.5 Données relatives à la praticité ou commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins (impact organisationnel)	14
3.6 Programme d'études	14
4. Discussion	14
5. Conclusions de la Commission	15
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	15
5.2 Service Médical Rendu	15
5.3 Amélioration du Service Médical Rendu	16
5.4 Population cible	17
6. Autres Recommandations de la Commission	17
7. Annexes	18

1. Contexte

Nature de la demande	Extension d'indication
Demandeur	IPSEN PHARMA
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
DCI (code ATC) Présentations concernées*	toxine botulinique de type A (M03AX0A) DYSPOORT 500 UNITES SPEYWOOD, poudre pour solution injectable – Boite de 1 flacon en verre (CIP : 34009 558 105 9 9) DYSPOORT 300 UNITES SPEYWOOD, poudre pour solution injectable – Boite de 1 flacon en verre (CIP : 34009 577 649 0 6)
AMM	Date initiale (nationale) : – 11/10/1993 pour le dosage à 500 unités Speywood – 30/07/2010 pour le dosage à 300 unités Speywood Date des rectificatifs et teneur : – 12/09/2001 : extension d'indication dans le traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale – 15/03/2002 : extension d'indication dans la spasticité du membre supérieur consécutive à un accident vasculaire cérébral chez l'adulte – 08/09/2005 : extension d'indication dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs chez l'adulte – 13/02/2012 : extension d'indication dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant à partir de 2 ans – 19/12/2019 : extension d'indication dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs chez l'enfant à partir de 2 ans – 22/06/2022 : Traitement de l'incontinence urinaire chez les adultes avec une hyperactivité neurologique du détrusor due à une blessure médullaire (traumatique ou non traumatique) ou à une sclérose en plaques, qui effectuent régulièrement un sondage intermittent propre.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) L'administration de DYSPOORT nécessite la réalisation d'un acte de la CCAM (chap. 8.2.3.12 : injection de toxine botulinique dans la musculature vésicale par urétrocystoscopie).
Indication de l'AMM concernée par la demande	« Traitement de l'incontinence urinaire chez les adultes avec une hyperactivité neurologique du détrusor due à une blessure médullaire (traumatique ou non traumatique) ou à une sclérose en plaques, qui effectuent régulièrement un sondage intermittent propre. »
Posologie	Dose recommandée : 600 U . Une dose de 800 U peut être utilisée en cas de réponse insuffisante, ou chez les patients avec une forme sévère de la maladie (par exemple, selon la gravité des signes et symptômes et/ou des paramètres urodynamiques). (cf. RCP) DYSPOORT (toxine botulinique de type A) s'administre par injection intra-détrusorienne. (cf. RCP)

Classe pharmacothérapeutique	Myorelaxant à action périphérique.
Mécanisme d'action	La toxine botulinique A est produite par <i>Clostridium botulinum</i> . Elle bloque la libération d'acétylcholine dans la jonction neuro-musculaire, entraînant une dégénérescence des terminaisons nerveuses et donc une paralysie. Ce blocage est définitif, mais l'existence de phénomènes de repousse axonale explique le caractère réversible des paralysies induites par les injections de toxine.
Information à l'international	DYSPOORT (toxine botulinique de type A) n'a pas l'AMM aux USA dans cette indication. Dans les autres pays européens, il n'est pas pris en charge à ce jour.
Rappel du libellé des autres indications AMM	<ul style="list-style-type: none"> – Blépharospasme. – Spasme hémifacial. – Torticolis spasmodique. – Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs. – Traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs (enfants à partir de 2 ans).
Rappel des évaluations précédentes	DYSPOORT n'a fait l'objet d'aucune évaluation précédente dans l'hyperactivité détrusorienne neurologique.
Évaluation par la Commission	<p>Date de validation administrative* : 12 juillet 2022.</p> <p>Date d'examen : 16 novembre 2022.</p> <p>Date d'adoption : 30 novembre 2022.</p> <p>Contributions de parties prenantes : Non</p> <p>Expertise externe : Non</p>

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée

Description de la maladie ciblée

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 (SEP), maladie auto-immune du système nerveux central.

Épidémiologie et Population cible

– Patients atteints de SEP

Actuellement, environ 119 300 adultes en France sont atteints de SEP³. Selon un avis de la Commission de la Transparence de 2019⁴ citant deux publications anciennes^{5,6}, la proportion de patients

³ <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-sclerose-en-plaques>

⁴ Avis de la Commission de Transparence BOTOX du 5 juin 2019

⁵ Kalsi V, Fowler CJ. Therapy Insight: bladder dysfunction associated with multiple sclerosis. Nat Clin Pract Urol. 2005 Oct;2(10):492-501. doi: 10.1038/ncpuro0323. PMID: 16474623.

⁶ Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM, Grasso MG, Finazzi Agrò E, Collura G, Vespasiani G. Lower urinary tract dysfunction and disability status in patients with multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil. 1999 Apr;80(4):437-41. doi: 10.1016/s0003-9993(99)90282-4. PMID: 10206607.

atteints de SEP présentant une incontinence urinaire par HDN serait comprise entre 62% et 82%. Parmi eux, 50% des patients (*selon avis d'expert*) seraient en échec à un traitement par anticholinergique et 29% des patients atteints de SEP pratiqueraient l'autosondage intermittent.

Au total, entre 2050 et 8800 patients atteints de SEP peuvent être éligibles à DYSPOUR.

– Patients atteints de blessure médullaire

En 2007, la prévalence des lésions médullaires traumatiques était de 50 000 patients. Considérant une incidence de 1200 nouveaux cas par an, la prévalence en 2022 peut être estimée à environ 65 000 patients.⁷

Une étude ayant suivi des patients ayant subi une blessure médullaire traumatique pendant au moins 10 ans montre que 43 % d'entre eux ont rapporté une incontinence urinaire allant d'hebdomadaire à quotidienne⁸. Une autre étude menée chez des patients blessés médullaires a montré qu'une incontinence urinaire liée à un trouble vésical était présent dans 59% des cas⁹. Sur la base d'une revue de la littérature effectuée en 2013, cette prévalence avait été estimée à 53,3%¹⁰. On peut donc estimer que la prévalence de l'incontinence urinaire par HDN serait comprise entre 28 000 et 38 000 patients. La proportion de patients en échec à un traitement anticholinergique n'est pas documentée dans la littérature. Sur la base d'un précédent avis de la Commission de Transparence, cette proportion est estimée, comme chez les patients atteints de SEP, à environ 50 %, ce qui correspond à un nombre de patients compris entre 14 000 et 19 000 patients.

Chez le patient blessé médullaire, l'autosondage intermittent est souvent indispensable du fait des complications uronéphrologiques fréquentes et de la rétention urinaire ; il serait pratiqué chez 90 % des patients, notamment par cette technique¹¹.

Au total, entre 12 600 et 17 000 patients présentant une blessure médullaire peuvent être éligibles à DYSPOUR.

Symptômes et retentissement clinique

L'incontinence urinaire par HDN 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).

⁷ Guide ALD HAS – PARAPLEGIE (lésions médullaires)- Juillet 2007

⁸ Hansen RB, Biering-Sørensen F, Kristensen JK. Urinary incontinence in spinal cord injured individuals 10-45 years after injury. *Spinal Cord*. 2010 Jan;48(1):27-33. doi: 10.1038/sc.2009.46. Epub 2009 Jun 2. PMID: 19488052.

⁹ Park SE, Elliott S, Noonan VK, Thorogood NP, Fallah N, Aludino A, Dvorak MF. Impact of bladder, bowel and sexual dysfunction on health status of people with thoracolumbar spinal cord injuries living in the community. *J Spinal Cord Med*. 2017 Sep;40(5):548-559. doi: 10.1080/10790268.2016.1213554. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27576584; PMCID: PMC5815154.

¹⁰ Ruffion A, Castro-Diaz D, Patel H, Khalaf K, Onyenwenyi A, Globe D, Lereun C, Teneishvili M, Edwards M. Systematic review of the epidemiology of urinary incontinence and detrusor overactivity among patients with neurogenic overactive bladder. *Neuroepidemiology*. 2013;41(3-4):146-55. doi: 10.1159/000353274. Epub 2013 Aug 8. PMID: 23942583.

¹¹ Romo PGB *et al*. Non-surgical urologic management of neurogenic bladder after spinal cord injury. *World J Urol* 2018;36:1555-1568.

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif du traitement vise à réduire (voire supprimer) les épisodes d'incontinence urinaire 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 le **sondage intermittent propre (SIP) et traitement pharmacologique de l'HDN ou chirurgie**.

Le SIP permet d'obtenir une vidange régulière complète 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.¹²
- Selon les récentes recommandations européennes de la European Association of Urology (EAU)¹³, les injections de toxine botulinique sont recommandées en 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. A l'heure actuelle, seule la spécialité BOTOX possède une AMM dans cette indication.

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/ou en cas d'échec du traitement médicamenteux, le recours à la chirurgie urologique devient nécessaire (entérocystoplastie notamment).

2.3 Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de DYSPOURT (toxine botulinique de type A) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de l'incontinence urinaire chez les adultes avec une hyperactivité neurologique du détrusor due à une blessure médullaire (traumatique ou non traumatique) ou à une sclérose en plaques, qui effectuent régulièrement un sondage intermittent propre.

2.3.1 Médicaments

2.3.1.1 Traitement de l'incontinence urinaire chez les adultes avec une hyperactivité neurologique du détrusor due à une blessure médullaire (traumatique ou non traumatique) ou à une sclérose en plaques, qui effectuent régulièrement un sondage intermittent propre : **médicaments anticholinergiques (1^{ère} intention)**

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
VESICARE (solifénacine) Astellas Pharma SAS	Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale.	20/01/2016 17/10/2018	Modéré	ASMR IV (comprimés) ASMR V (suspension buvable)

¹² HAS - ACTES ET PRESTATIONS – AFFECTION DE LONGUE DURÉE – N°20 : PARAPLÉGIE – Actualisation juillet 2015. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ald_20_lap_paraplegie_septembre_2007.pdf

¹³ <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Neuro-Urology-2022.pdf>

DITROPAN 5 mg, comprimé (oxybutynine) <i>Cheplapharm</i>	Incontinence urinaire, impériosité urinaire et pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une hyperactivité vésicale idiopathique ou d'atteintes vésicales neurogènes (hyperactivité du détrusor).	26/06/2013	Modéré	/
CERIS 20 mg, comprimé (chlorure de trospium) <i>Mylan</i>	Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale (par exemple hyperréflexie idiopathique ou neurologique du détrusor).	07/02/2018	Modéré	ASMR V
TOVIAZ , comprimé à libération prolongée (fésotérodine) <i>Pfizer</i>	Traitement symptomatique de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant s'observer chez les patients adultes souffrant d'hyperactivité vésicale.	26/06/2013	Modéré	ASMR IV en termes de tolérance par rapport à DITROPAN

Ces quatre anticholinergiques sont tous pris en charge.

2.3.1.2 Traitement de l'incontinence urinaire chez les adultes avec une hyperactivité neurologique du détrusor due à une blessure médullaire (traumatique ou non traumatique) ou à une sclérose en plaques, qui effectuent régulièrement un sondage intermittent propre : après échec ou intolérance aux anticholinergiques (2^{ème} intention)

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
BOTOX 50, 100 et 200 Unités (toxine botulinique de type A) <i>Allergan</i>	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	18/07/2012 (autosondage comme mode mictionnel)	Important	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.
		05/06/2019	Important, y compris lorsque les patients atteints de SEP ont un mode mictionnel spontané	ASMR par BOTOX n'est pas modifié dans cette indication (ASMR III), y compris lorsque les patients atteints de SEP ont un mode mictionnel spontané.

*classe pharmaco-thérapeutique

La spécialité BOTOX (toxine botulinique de type A) est actuellement prise en charge.

2.3.2 Comparateurs non médicamenteux

Chirurgie urologique et techniques mini-invasives chirurgicales.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de DYSPORT (toxine botulinique de type A) dans l'indication AMM évaluée sont :

- 1^{ère} ligne : les médicaments anticholinergiques chez les patients naïfs de ces traitements.
- 2^{ème} ligne : la toxine botulinique A (BOTOX) chez les patients en échec ou intolérants aux anticholinergiques. A noter que BOTOX est aussi indiqué chez les patients ayant un mode mictionnel spontané.

2.4 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles : médicaments anticholinergiques en 1^{ère} intention ; toxine botulinique (BOTOX) en 2^{ème} intention.

3. Synthèse des données cliniques

3.1 Introduction

La demande d'extension d'indication de DYSPORT (toxine botulinique de type A) repose sur les données de deux études pivot et d'une comparaison indirecte.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etudes D-FR-52120-222 et D-FR-52120-223 *versus* placebo

Méthodologie

Il s'agit de **deux études de phase III** (222 et 223) de supériorité, comparatives, randomisées et multicentriques ayant comparé l'efficacité de deux doses de DYSPORT (600 U ou 800 U) à celle d'un placebo chez des patients adultes blessés médullaires ou présentant une SEP utilisant régulièrement le sondage intermittent propre (SIP) comme mode mictionnel et en échec (inefficacité ou intolérance) à un traitement de l'HDN par voie orale. La randomisation était stratifiée selon l'étiologie de l'HDN (blessure médullaire ou SEP) et le traitement antérieur par toxine botulinique (naïf ou non-naïf).

Caractéristiques des patients

Les patients adultes inclus devaient avoir au moins 2 épisodes d'incontinence urinaire (IU) par jour en moyenne, une **réponse insuffisante après ≥ 4 semaines de traitement oral de l'HDN (anticholinergiques ou bêta-3 agonistes)** et/ou effets secondaires intolérables. Tous les patients pratiquaient un sondage intermittent propre.

Schéma de l'étude

L'étude comportait deux phases :

- une **phase comparative en double aveugle** : administration d'une dose unique de DYSPORT 600 U, DYSPORT 800 U ou d'un placebo (1 seul cycle) ;
- une **phase de retraitement en double aveugle** par DYSPORT 600 U ou 800 U si les critères suivants étaient remplis :
 - retraitement demandé par le patient et jugé approprié par l'investigateur
 - délai ≥ 12 semaines depuis la dernière administration du traitement

- diminution < 30% du nombre d'épisodes d'IU hebdomadaire par rapport à l'inclusion
- absence d'événement indésirable grave lié au traitement ou problème de tolérance empêchant la poursuite du traitement

Les patients ont été randomisés (ratio 2:2:1:1) pour recevoir l'un des quatre groupes correspondant aux séquences suivantes :

- séquence 1 : 1^{er} cycle : DYSPORT 600U ; cycles suivants : DYSPORT 600U
- séquence 2 : 1^{er} cycle : DYSPORT 800U ; cycles suivants : DYSPORT 800U
- séquence 3 : 1^{er} cycle : Placebo ; cycles suivants : DYSPORT 600 U
- séquence 4 : 1^{er} cycle : Placebo ; cycles suivants : DYSPORT 800 U.

Une antibioprophylaxie était administrée au moins 3 jours avant et après chaque injection du traitement étudié.

Critères de jugement (d'efficacité)

Le critère principal de jugement a été la réduction du nombre hebdomadaire d'épisodes d'incontinence urinaire à la 6^{ème} semaine par rapport à l'inclusion.

Les critères de jugement secondaires ont été hiérarchisés et comprenaient :

1. Capacité cystomanométrique maximale (variation moyenne par rapport à l'inclusion)
2. Pression détrusorienne maximum pendant le stockage (variation moyenne par rapport à l'inclusion)
3. Volume à la première contraction détrusorienne involontaire (variation moyenne par rapport à l'inclusion)
4. Proportion de patients continents (100% d'amélioration du nombre d'épisodes d'IU par rapport à l'inclusion) à la semaine 6,
5. Proportion de patients sans contraction détrusorienne involontaire pendant le stockage
6. Score total du questionnaire de qualité de vie spécifique de l'incontinence I-QOL (variation moyenne par rapport à l'inclusion)

Tous les autres critères, exploratoires car évalués sans gestion du risque alpha dont notamment le temps jusqu'à retraitement (durée de l'effet), certains autres paramètres cliniques, de qualité de vie (questionnaires mPGI-I et EQ-5D-5L) et urodynamiques ne sont pas présentés car aucune conclusion ne peut être tirée.

3.2.2 Résultats d'efficacité (dont la qualité de vie)

Les résultats combinés des deux études sont présentés ci-après dans la mesure où elles ont été conduites selon un schéma d'étude similaire et avec des critères de jugement et d'inclusion communs.

3.2.2.1 Caractéristiques des patients inclus

Au total, 485 patients ont été randomisés avec une répartition égale entre les trois groupes (162 patients dans le groupe DYSPORT 600 U, 161 patients dans le groupe DYSPORT 800 U et 162 patients dans le groupe placebo) en sachant que **209 patients (43,1%) ont arrêté prématurément l'étude au cours de la phase comparative** principalement sur la décision du promoteur de l'étude (33,8%). Seuls 274 patients (56,5%) ont complété la phase comparative.

Au total, 426 patients ont reçu au moins un cycle de traitement par DYSPORT ; 217 patients (50,9%) ont reçu au moins 2 cycles de traitement par DYSPORT et 76 patients (17,8%) ont reçu au moins 3 cycles de traitement.

Les patients étaient âgés en moyenne de 43,6 ans (min – max : 18 - 76) avec une proportion plus élevée d'hommes (60,8 % contre 39,2 % de femmes) et les caractéristiques physiques (poids, taille et IMC) étaient comparables dans les 3 groupes.

A l'inclusion :

- les patients avaient en moyenne 34 épisodes par semaine d'incontinence urinaire dont l'origine était une sclérose en plaques (29,7%) ou une lésion médullaire (70,3% ; n=341 dont 88,3% d'origine traumatique et 11,7% d'origine non traumatique)
- 71,3% des patients étaient naïfs de toxine botulinique de type A et 29 % des patients avaient reçu préalablement de la toxine botulinique par voie intra-détrusorienne.
- 48 % des patients continuaient un traitement anticholinergique ou bêta-3 agoniste.
- un antécédent d'infection urinaire avait été rapporté chez 19% des patients au cours des 6 mois précédant l'inclusion.

Au cours de la phase comparative *versus* placebo : un traitement concomitant de l'HDN (y compris les patients préalablement traités qui ont poursuivi le traitement après leur inclusion dans l'étude) a été utilisé chez 51,4% des patients, le plus souvent par oxybutynine (traitement anticholinergique) (11,8%) et par chlorhydrate d'oxybutynine (11,1%).

Concernant la proportion de patients en échec des anticholinergiques oraux : le traitement oral de l'HDN a été enregistré soit comme traitement antérieur (« *prior treatment* ») s'il avait été débuté et arrêté avant la 1^{ère} administration du traitement de l'étude, soit comme traitement concomitant (« *concomitant treatment* ») s'il avait été débuté avant l'inclusion et poursuivi après la 1^{ère} administration du traitement de l'étude.

- Dans l'étude D-FR-52120-222 : Un anticholinergique a été reçu comme « *prior treatment* » chez 51,3% des patients et comme « *concomitant treatment* » chez 45,1 % des patients.
- Dans l'étude D-FR-52120-223 : Un anticholinergique a été reçu comme « *prior treatment* » chez 56% des patients et comme « *concomitant treatment* » chez 45,5 % des patients.

3.2.2.2 Critères de jugement d'efficacité

Critère de jugement principal

A la 6^{ème} semaine, une réduction statistiquement significative du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire (IU) hebdomadaires par rapport à l'inclusion a été observée dans les groupes DYSPORT 600 U et 800 U par rapport au groupe placebo dans les deux études :

- ➔ - 22,7 (ET ± 1,3) épisodes dans le groupe DYSPORT 600 U *versus* -12,7 épisodes (± 1,4) dans le groupe placebo, soit une **différence de -10,0 épisodes (IC_{95%} : [-13,5 ; -6,5] ; p<0,0001)**.
- ➔ - 23,6 (ET ± 1,3) épisodes dans le groupe DYSPORT 800 U *versus* -12,7 épisodes (± 1,4) dans le groupe placebo, soit une **différence de -10,9 épisodes (IC_{95%} : [-14,4 ; -7,4] ; p<0,0001)**.

Des résultats similaires ont été observés en semaine 2 et 12 (*cf. Tableau 1- annexes*).

L'analyse en sous-groupes du critère principal de jugement a été effectuée selon l'étiologie de l'HDN (sclérose en plaques et blessure médullaire) ; l'administration antérieure de toxine botulinique au niveau du détrusor ; l'âge ; le genre ; l'utilisation concomitante d'anticholinergiques et/ou de beta-3 agonistes (oui/non). Dans tous les sous-groupes, la réduction du nombre hebdomadaire d'épisodes d'incontinence urinaire à la semaine 6 était plus importante dans les groupes DYSPORT 600 U et 800 U que dans le groupe placebo, avec une quantité d'effet globalement similaire dans les différents sous-groupes et des résultats cohérents avec ceux observés dans l'ensemble de la population étudiée.

Des données non comparatives évaluées au cours des cycles 1, 2 et 3 de retraitement suggèrent des résultats analogues à ceux observés lors de la phase comparative chez les patients ayant reçu de multiples injections après la 1^{ère} injection.

Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les résultats de tous les critères secondaires d'efficacité hiérarchisés de ces études sont également en faveur de DYSPOSPORT (différence statistiquement significative) par rapport au placebo (*cf. Tableau 2 - annexes*). On note qu'à la 6^{ème} semaine :

- il y a eu en moyenne 12 fois plus de patients continents (seuil d'amélioration de l'incontinence urinaire de 100%) dans le groupe DYSPOSPORT 600 U (36,1%) que dans le groupe placebo (2,9%) ; OR = 18,9 ; IC_{95%} : [6,9 ; 51,9] ; p<0,0001.
- le score moyen de l'I-QOL a été plus élevé dans le groupe DYSPOSPORT 600 U que dans le groupe placebo avec une augmentation du score moyen de + 15,0 points (IC_{95%} : [10,4 ; 19,6]) ; p<0,0001.
- l'évaluation des paramètres urodynamiques confirment l'amélioration de la fonction vésicale sous DYSPOSPORT 600 U et DYSPOSPORT 800 U par rapport au placebo.
- les résultats des analyses en sous-groupes ont été cohérents avec ceux obtenus dans la population totale, avec une diminution statistiquement significative du nombre hebdomadaire d'épisodes d'IU observée dans tous les sous-groupes étudiés. L'analyse menée en fonction de l'étiologie de l'hyperactivité détrusorienne a confirmé cette amélioration quelle que soit l'étiologie.

Critères de jugement exploratoires

Le délai médian entre la 1^{ère} injection et la 1^{ère} réinjection a été plus long dans les groupes DYSPOSPORT 600 U et 800 U (respectivement 47 et 39 semaines) que dans le groupe placebo (22 semaines).

Dans les groupes DYSPOSPORT, > 40% des patients n'ont pas nécessité de retraitement avant un délai d'au moins 48 semaines après leur dose initiale contre 25% des patients du groupe placebo.

3.2.3 Comparaison indirecte par méta-analyse en réseau entre BOTOX et DYSPOSPORT

Une comparaison indirecte par méta-analyse en réseau a été effectuée (non publiée). Elle a pris en compte 6 études cliniques dont 5 études de phase III. Un modèle aléatoire a été utilisé pour gérer l'hétérogénéité entre les études. Les résultats suggèrent l'absence de différence entre DYSPOSPORT 600U/800 U et BOTOX 200 U chez les patients ayant une HDN non contrôlée par un traitement oral par anticholinergique ou intolérants à ce traitement. Néanmoins, la non-infériorité entre ces deux traitements n'est pas formellement démontrée.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

Les arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables ont été de 1,3% dans le groupe DYSPOSPORT 600 U et de 0% dans le groupe placebo. La majorité des EI (événements ou effets indésirables) ont été d'intensité légère ou modérée avec seuls 7,1% d'EI d'intensité sévère. Les EI les plus fréquemment rapportés avec DYSPOSPORT 600 U sont les infections urinaires (20,6% *versus* 19,9%), les bactériuries (3,8% *versus* 0%) et les hématuries (5,6% *versus* 3,1%). Deux patients du groupe DYSPOSPORT 600 U sont sortis de l'étude pour cause d'EI : un cas d'accident vasculaire cérébral et un cas de détérioration

de l'état général. Aucun de ces deux cas n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur. Au cours des deux études, un seul décès (lié à un AVC) a été rapporté et est survenu 58 jours après l'administration du traitement. Il a été jugé comme non lié au traitement par l'investigateur.

3.3.2 Autres informations

DYSPORT a l'AMM depuis 1990 et est actuellement commercialisé dans plus de 90 pays dans différentes indications. L'exposition cumulée des patients au 31 décembre 2020 à DYSPORT est estimée à 10 128 301 traitement-année (calculé sur la base d'un flacon administré tous les 3 mois en moyenne). Les EI les plus fréquemment rapportés sont : troubles généraux et anomalies au site d'administration (13 455 cas), blessures, empoisonnement et complications liés à la procédure (9201 cas), troubles oculaires (4623 cas), troubles du système nerveux (3705 cas), troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (1919 cas), troubles gastro-intestinaux (1832 cas), troubles de la peau et du tissu sous-cutané (1761 cas) et troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (1129 cas).

D'après le RCP :

« **Effets indésirables** - Incontinence urinaire due à une hyperactivité neurologique du détrusor

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infection des voies urinaires ^{a,b} Bactériurie ^a	
Affections du système nerveux	Céphalée	Hypoesthésie
Affections gastro-intestinales	Constipation	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Hématurie ^a	Rétention urinaire ^c Hémorragie uréthrale Hémorragie de la vessie
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysérection	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Vessie douloureuse ^a
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Dysréflexie autonome

^a Possiblement lié à l'intervention

^b Dans les études pivots en double aveugle contrôlées *versus* placebo, au cours des 2 premières semaines suivant le traitement, des infections des voies urinaires ont été signalées chez 4,0 % des patients traités par Dysport et 6,2 % des patients sous placebo. Les infections des voies urinaires peuvent induire des pyélonéphrites

^c Peut survenir si les patients n'ont pas un calendrier de sondage adapté. »

Le PGR de DYSPORT (version 7.6 du 24 janvier 2022) ne mentionne pas de risques importants identifiés, potentiels, ni d'informations manquantes.

3.4 Données d'utilisation (issues de l'ATU ou de l'accès précoce)

Sans objet.

3.5 Données relatives à la praticité ou commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins (impact organisationnel)

DYSPORT doit être administré aux adultes capables d'effectuer régulièrement un sondage intermittent propre ; il doit par ailleurs être injecté à l'aide d'un cystoscope flexible ou rigide.

3.6 Programme d'études

3.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Néant.

3.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement de la spasticité des membres supérieurs chez l'adulte.		
DIRECTION	Etude interventionnelle multicentrique, randomisée, en double aveugle, en cross-over visant à comparer la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'abobotulinumtoxinA (Dysport®) par rapport à l'onabotulinumtoxinA (Botox®).	Q4 2023 (estimation)

4. Discussion

Les données cliniques disponibles établissent la supériorité de DYSPORT 600 U (toxine botulinique A) et DYSPORT 800 U (toxine botulinique A) par rapport au placebo en termes de nombre d'épisodes d'incontinence urinaire (IU) hebdomadaire ainsi que sur l'ensemble des critères d'efficacité secondaires hiérarchisés (capacité cystomanométrique maximale, pression détrusorienne maximum pendant le remplissage, volume à la première contraction détrusorienne involontaire, proportion de patients continents, proportion de patients sans contraction détrusorienne involontaire pendant le remplissage, score de qualité de vie I-QoL total). La quantité d'effet semble similaire à celle observée avec BOTOX 200 U (toxine botulinique A). A noter que les unités Speywood sont spécifiques de DYSPORT et ne sont pas interchangeables avec celles de la toxine botulinique de BOTOX. Tous les patients pratiquaient un sondage intermittent propre. Contrairement à BOTOX, DYSPORT n'est pas indiqué chez les patients ayant un mode mictionnel spontané.⁴

On ne dispose pas de données cliniques sur la réduction des complications rénales (insuffisance rénale, lithiase rénale, infections) ni sur le maintien de l'efficacité au-delà de 2 injections.

Les patients adultes inclus devaient avoir eu une réponse insuffisante après ≥ 4 semaines de traitement oral de l'HDN (anticholinergiques ou bêta-3 agonistes) et/ou effets secondaires intolérables. La comparaison au placebo et ce critère d'inclusion ne permet donc pas de positionner DYSPORT (toxine botulinique A) chez les patients naïfs de traitements anticholinergiques.

Le profil de tolérance connu de la toxine botulinique A dans cette indication n'est pas modifié. L'événement indésirable le plus fréquemment rapporté est la survenue d'infection urinaire (20,6% dans le groupe DYSPORT 600 U versus 19,9% dans le groupe placebo).

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans l'indication du « traitement de l'incontinence urinaire chez les adultes avec une hyperactivité neurologique du détrusor due à une blessure médullaire (traumatique ou non traumatique) ou à une sclérose en plaques, qui effectuent régulièrement un sondage intermittent propre » :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Place de DYSPOORT dans la stratégie thérapeutique :

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

DYSPOORT 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.

DYSPOORT est 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.

Chez les patients naïfs d'anticholinergiques, sa place, comme celle de BOTOX, n'est pas établie.

5.2 Service Médical Rendu

- L'incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN) peut être définie comme des fuites urinaires secondaires à des « 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).
- La spécialité DYSPOORT (toxine botulinique de type A) 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 DYSPORT (toxine botulinique de type A) est important uniquement chez les patients en échec ou intolérants aux médicaments anticholinergiques. Il n'est pas établi chez les patients naïfs de traitement anticholinergique.
- Il existe des alternatives : médicaments anticholinergiques en 1^{ère} intention et toxine botulinique (BOTOX) en 2^{ème} intention.
- Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention de l'hyperactivité détrusorienne neurologique lorsque l'incontinence urinaire n'est pas contrôlée par un médicament anticholinergique. Sa place n'est pas établie en 1^{ère} intention.

→ Intérêt de santé publique

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 DYSPORT sur la morbidité et sachant que les données sur le maintien de l'efficacité et sur la tolérance à long terme proviennent du suivi des seuls patients ayant complété la phase en double aveugle des études cliniques pivots,
- 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,

DYSPORT comme BOTOX (toxine botulinique de type A) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DYSPORT (toxine botulinique de type A) est important dans l'indication « traitement de l'incontinence urinaire chez les adultes avec une hyperactivité neurologique du détrusor due à une blessure médullaire (traumatique ou non traumatique) ou à une sclérose en plaques, qui effectuent régulièrement un sondage intermittent propre » uniquement chez les patients en échec ou intolérants aux médicaments anticholinergiques.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement chez les patients en échec ou intolérants aux médicaments anticholinergiques et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients naïfs de traitement anticholinergique.

5.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu des données disponibles, la Commission estime que DYSPORT (toxine botulinique de type A) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à BOTOX (toxine botulinique de type A) dans le traitement de l'incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les adultes avec une hyperactivité neurologique du détrusor due à une blessure médullaire (traumatique ou non traumatique) ou à une sclérose en plaques, qui effectuent régulièrement un sondage intermittent propre.

5.4 Population cible

La population cible de DYSPOUR correspond aux patients adultes ayant une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique due à une hyperactivité neurologique du détruseur due à une blessure médullaire (traumatique ou non traumatique) ou à une sclérose en plaques, qui effectuent régulièrement un sondage intermittent propre.

Sur la base des données épidémiologiques présentées au paragraphe 2.1, la population cible de DYSPOUR est estimée entre 14 650 et 25 800 patients.

6. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

7. Annexes

Tableau 1 - Variation du nombre hebdomadaire d'épisodes d'incontinence urinaire au cours de la phase en double-aveugle versus placebo - Analyse combinée des études D-FR-52120-222 et D-FR-52120-223 (Population randomisée)

	Placebo (N=162)	DYSPORT 600 U (N=162)	DYSPORT 800 U (N=161)
Semaine 2			
Variation moyenne* (ET)	-11,3 (1,4)	-19,9 (1,4)	-21,9 (1,4)
Différence vs placebo [IC95 %]		-8,6 (-12,2 ; -4,9)	-10,6 [-14,3 ; -7,0]
p	-	<0,0001	<0,0001
Semaine 6 (Critère de jugement principal)			
Variation moyenne* (ET)	-12,7 (1,4)	-22,7 (1,3)	-23,6 (1,3)
Différence vs placebo [IC95 %]		-10,0 (-13,5 ; -6,5)	-10,9 [-14,4 ; -7,4]
p	-	<0,0001	<0,0001
Semaine 12			
Variation moyenne* (ET)	-9,2 (1,5)	-20,4 (1,5)	-22,8 (1,5)
Différence vs placebo [IC95 %]		-11,3 (-15,2 ; -7,3)	-13,6 [-17,6 ; -9,7]
p	-	<0,0001	<0,0001

Tableau 1 - Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés à la semaine 6 au cours de la phase randomisée versus placebo - Analyse combinée des études D-FR-52120-222 et D-FR-52120-223 (Population randomisée)

	Placebo (N=162)	DYSPORT 600 U (N=162)	DYSPORT 800 U (N=161)
Capacité cystomanométrique maximale, mL (à la semaine 6)			
Variation moyenne* (ET)	-4,0 (13,9)	164,6 (13,6)	175,8 (13,7)
Différence vs placebo [IC95 %]		168,5 (132,4; 204,7)	179,8 [143,5 ; 216,1]
p		<0,0001	<0,0001
Pression détrusorienne maximum ; cmH2O (à la semaine 6)			
Variation moyenne* (ET)	-4,9 (2,3)	-33,1 (2,2)	-35,4 (2,2)
Différence vs placebo [IC95 %]		-28,2 (-34,0; -22,3)	-30,4 [-36,3 ; -24,5]
p		<0,0001	<0,0001
Volume à la première contraction détrusorienne involontaire, mL			
Variation moyenne* (ET)	12,3 (14,7)	166,4 (14,4)	191,2 (14,6)
Différence vs placebo [IC95 %]		154,1 (116,0; 192,1)	178,9 [140,4 ; 217,5]
p		<0,0001	<0,0001
Proportion de patients continents (100% d'amélioration du nombre d'épisodes d'IU par rapport à l'inclusion)			
Pourcentage de patients	2,9%	36,1%	28,8%
Odds ratio vs placebo [IC95 %]		18,9 (6,9; 51,9)	15,5 [5,6 ; 42,9]
p		<0,0001	<0,0001
Proportion de patients sans contraction détrusorienne involontaire (CDI)			
Pourcentage de patients	6,6%	44,0%	55,0%
Odds ratio vs placebo [IC95 %]		11,9 (5,3; 26,6)	18,6 [8,3 ; 41,7]
p		<0,0001	<0,0001
Score I-QOL total			
Variation moyenne* (ET)	7,1 (1,8)	22,1 (1,8)	22,2 (1,7)
Différence vs placebo [IC95 %]		15,0 (10,4 ; 19,6)	15,1 [10,5 ; 19,7]
p		<0,0001	<0,0001