

23 SEP. 1994

REFERENCE A RAPPELER :

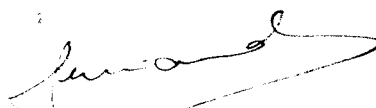
BOTOX 100 unités Allergan, lyophilisat pour usage parentéral, flacon

Monsieur,

Vous trouverez ci-joint l'avis émis le 7 septembre 1994 par la Commission de la Transparence au sujet de la spécialité visée en référence.

Veuillez agréer, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Le Responsable de l'Unité de la Transparence



Simone DERRIAND

Monsieur le Pharmacien Responsable
des laboratoires ALLERGAN DULCIS

AVIS DE LA COMMISSION

7 septembre 1994

BOTOX 100 unités Allergan, lyophilisat pour usage parentéral, flacon

Lab. ALLERGAN DULCIS

toxine botulique type A

Liste I

Nouveau principe actif

LIBRA

niveau anatomique	S	:	Organes de sens
Classe clinique	834	:	Autre pathologie oculo-palpébrale
Classe pharmacologique	341	:	Non classé ailleurs
Classe chimique	023	:	Bactérie

Classe ATC : M03X01

M	:	Musculo-skeletal system
03	:	Muscle relaxant
A	:	Muscle relaxant peripherally acting agents
X	:	Other
01	:	Botulinum toxin

Objet de la demande :

Demande d'agrément aux Collectivités

Réexamen après modification de l'AMM
(délivrance réservée à l'usage hospitalier par l'AMM)

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

Originalité :

La toxine botulique est la neurotoxine de type A obtenue à partir de cultures de *Clostridium botulinum*. Il s'agit de la plus puissante neurotoxine connue à ce jour. Elle a été autorisée dans deux spécialités : BOTOX (Lab. Allergan Dulcis) et DYSPORT (Lab. Porton Products LTD). Mises à part les paralysies oculomotrices, notamment le strabisme, les indications des deux spécialités sont comparables.

.../...

7

Propriétés pharmacologiques :

Elle agit en bloquant la libération d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses présynaptiques de la plaque motrice. L'absence de libération d'acétylcholine provoque la disparition des potentiels de plaques motrices empêchant ainsi la contraction de la fibre musculaire striée post-synaptique.

Indications thérapeutiques :

BOTOX a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans les indications suivantes, chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans :

- blépharospasme
- hémispasme facial
- torticollis spasmodique
- paralysies oculomotrices, notamment strabisme

Posologie et mode d'administration :

On utilise la toxine botulique "in situ" par injection locale dans le muscle à paralyser.

Les posologies sont très variables selon les indications.

Les techniques d'injection et les doses à administrer par muscle sont détaillées dans l'AMM.

Durée de traitement :

L'effet paralysant n'est que transitoire car on observe une repousse de terminaisons axonales à l'origine de nouvelles plaques motrices fonctionnelles en 6 à 8 semaines.

L'administration de la toxine doit donc être renouvelée périodiquement pour maintenir l'effet recherché.

Intérêt thérapeutique :

Compte tenu de la gêne fonctionnelle et/ou douloureuse des patients atteints de blépharospasme, hémispasme facial, torticollis spasmodique, de l'efficacité des injections locales de toxine botulique, de la place de la toxine dans la stratégie thérapeutique de ces infections, celle-ci répond à un besoin médical.

II – APPORT THERAPEUTIQUE ET STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Rappel de la classification :

Myorelaxant – toxine botulique

Efficacité dans les essais cliniques et données comparatives :

L'efficacité a été établie par un certain nombre d'études ouvertes qui montrent une efficacité notable dans le blépharospasme et l'hémispasme facial chez 90 % des patients.

L'efficacité dans le torticollis spasmodique est moindre (de l'ordre de 60 % d'amélioration), davantage marquée sur la symptomatologie douloureuse que sur la déformation.

Dans le strabisme, les résultats font état d'une amélioration dans plus de 50 % des cas.

Le traitement par la toxine botulique s'accompagne d'effets indésirables le plus souvent locaux. Ces effets sont en général secondaires, soit à un excès de paralysie du muscle cible, soit à une diffusion de la toxine sur un muscle contigu proche du point d'injection. Ils se traduisent par une dylopie, une paralysie faciale, des troubles de la déglutition. Ces effets sont précoces et transitoires mais peuvent parfois être importants et graves.

Les effets à long terme, liés aux injections répétées de toxine botulique ne sont pas évalués, étant donné le faible nombre de patients traités et le manque de recul dont on dispose.

Le risque de formation d'anticorps, confirmé par l'existence d'une antitoxine botulique destinée au traitement précoce du botulisme, n'est pas à négliger. Ces anticorps pourraient être responsables d'une perte d'efficacité lorsqu'on répète les injections.

On peut aussi évoquer la possibilité d'un effet neurologique périphérique général à distance de l'injection.

Enfin et surtout, se pose le problème de la réaction immunologique provoquée par toute toxine d'origine bactérienne avec un risque imprévisible de choc anaphylactique.

Stratégie thérapeutique :

Dans les dystonies cervicofaciales, blépharospasme et torticolis spasmodique, les alternatives thérapeutiques (anticholinergiques, benzodiazépines...) ou chirurgicales s'avèrent décevantes en terme d'efficacité et peuvent être source d'effets indésirables ou de séquelles non négligeables.

Dans l'hémispasme de la face, pathologie qui se rapproche des myoclonies, il existe un traitement médicamenteux, la carbamazépine (TEGRETOL*) et dans certains cas une alternative chirurgicale lorsqu'il y a conflit entre le nerf à son émergence et une "boucle vasculaire". Dans cette indication, la toxine botulique ne saurait donc constituer qu'un traitement de 2ème intention, en cas d'échec des autres possibilités thérapeutiques.

Dans le strabisme, les alternatives chirurgicales qui donnent des résultats définitifs doivent être préférées lorsque cela est possible, compte tenu de la difficulté technique d'utilisation de la toxine dans cette indication et des effets indésirables particulièrement graves qui peuvent en découler (hémorragies rétrobulbaires pouvant compromettre la circulation rétinienne, lors de la pénétration des aiguilles dans l'orbite, risque d'effraction du globe oculaire par des aiguilles).

L'utilisation pratique de la toxine botulique est délicate :

Elle nécessite d'injecter avec précision certains muscles, sous contrôle électromyographique. Ceci suppose un spécialiste spécialement formé à cette technique.

Compte tenu des indications, il est nécessaire de recourir à des dilutions différentes selon les sites à injecter, ce qui peut être source d'erreur et de surdosage.

Le conditionnement n'est pas adapté au traitement individuel dans certaines indications : blépharospasme, hémispasme facial, strabisme. Or on ne peut conserver la solution reconstituée plus de 4 heures. Il faut donc soit grouper plusieurs malades, soit détruire le flacon.

L'injection de toxine botulique peut s'accompagner d'effets indésirables, loco-régionaux avec extension de la paralysie à d'autres groupes musculaires.

Cependant, le risque accidentel de contamination en cas d'erreur à l'injection existe, ce qui suppose de pouvoir disposer très rapidement de l'antitoxine.

En outre, la Commission relève qu'il existe deux toxines botuliques, BOTOX exprimée en unités Allergan, et DYSPORT exprimée en unités Porton. L'absence d'équivalence expose à des risques d'erreur et de confusion et rend particulièrement nécessaire de disposer d'une unité internationale de référence.

Par ailleurs, en ce qui concerne la toxicité de la toxine, celle-ci demande à être davantage documentée.

La Commission prend acte de la modification des conditions de délivrance définies par l'AMM qui limite désormais la délivrance de la toxine botulique à l'usage hospitalier, sur prescription d'un service de neurologie, ophtalmologie ou oto-rhino-laryngologie.

La Commission rappelle que, conformément à l'AMM, l'injection doit être réalisée par un médecin spécialiste (neurologue, ophtalmologue ou ORL) ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine botulique dans les indications prévues par l'AMM.

Elle estime que l'utilisation strictement hospitalière de la toxine botulique permet de lever les risques pour la santé publique signalés lors du précédent examen de ce dossier.

Les réponses de la firme aux interrogations d'ordre technique qui subsistent sont en cours d'étude par la Commission d'AMM.

Toutefois, il existe des risques de dérives d'utilisation par les spécialistes concernés dans des indications non validées par l'AMM, notamment en ORL.

Apport thérapeutique :

- . Dans les dystonies cervicofaciales, l'apport thérapeutique est important compte tenu de l'absence d'alternative :
 - avec un niveau d'efficacité élevé dans le blépharospasme
 - et une action plus marquée sur la douleur dans le torticollis spasmodique
- . Dans l'hémispasme de la face, la toxine botulique doit être un traitement de 2ème intention en cas d'échec du traitement médicamenteux ou en cas d'absence d'alternative chirurgicale.
- . Dans les paralysies oculomotrices et notamment le strabisme, l'utilisation doit être exceptionnelle, compte tenu d'une part, d'alternatives chirurgicales qui donnent des résultats définitifs et, d'autre part, de la technique d'utilisation très délicate dans cette indication et des effets indésirables particulièrement graves qui peuvent en découler.

Dans toutes ces indications, le risque de formation d'anticorps pourrait être responsable d'un épuisement des effets.

CONCLUSION

La Commission de la Transparence propose l'inscription de BOTOX sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le respect de l'AMM et pour une utilisation strictement intra-hospitalière.

.../...

AVIS DE LA COMMISSION

22 janvier 2003

BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable

Flacon de poudre

Boîte de 1

Laboratoires ALLERGAN

Toxine botulique de type A

Liste I

Médicament soumis à prescription restreinte : réserve hospitalière

Date de l'AMM (nationale) : 22/08/2000

Motif de la demande : inscription sur la liste des spécialités agréées aux Collectivités dans l'extension d'indication thérapeutique :

« Traitement de la *spasticité du membre supérieur consécutive à un accident vasculaire cérébral chez l'adulte* »

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

Toxine botulique de type A

1.2. Indications

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

- troubles de l'oculomotricité : strabisme, paralysies oculomotrices récentes.
- myopathie thyroïdienne récente
- blépharospasme
- spasme hémifacial,
- torticolis spasmodique

Adultes :

Spasticité du membre supérieur consécutive à un accident vasculaire cérébral

Enfants de 2 ans et plus :

Traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale.

Ce traitement médicamenteux doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire (associant neurologue, pédiatre, médecin-rééducateur, chirurgien orthopédiste....)

N.B : BOTOX doit être administré par des médecins spécialistes ayant déjà une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ces indications.

1.3. Posologie dans l'extension d'indication (spasticité du membre supérieur consécutive à un accident vasculaire cérébral)

La posologie exacte et le nombre de sites d'injection doivent être adaptés à chaque individu d'après la taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité, la présence d'une faiblesse musculaire localisée et la réponse du patient au traitement précédent.

Posologies moyennes par muscle injecté (d'après les essais cliniques contrôlés) :

Muscle	Dose totale : Nombre de sites
- Biceps brachial (Biceps brachii) - Fléchisseur commun profond des doigts (Flexor digitorum profundus)	100 à 200 U ; jusqu'à 4 sites 15 à 50 U ; 1 à 2 sites

- Fléchisseur commun superficiel des doigts (Flexor digitorum sublimis)	15 à 50 U ; 1 à 2 sites
- Grand palmaire (Flexor carpi radialis)	15 à 60 U ; 1 à 2 sites
- Cubital antérieur (Flexor carpi ulnaris)	10 à 50 U ; 1 à 2 sites
- Adducteur du pouce (Adductor Pollicis)	20 U ; 1 à 2 sites
- Long fléchisseur propre du pouce (Flexor Pollicis Longus)	20 U ; 1 à 2 sites

Dans les essais cliniques, la dose totale administrée par séance d'injection n'a pas dépassé 360 U. La dose totale doit être répartie entre les différents muscles sélectionnés (classiquement, les muscles fléchisseurs du coude, du poignet et des doigts).

En général, la dose totale maximale est fixée à 6 U/kg.

1.4. Mode d'administration

Afin d'isoler les muscles concernés, le recours à un guidage électromyographique ou à des techniques de stimulation nerveuse peut être utile. Le choix de plusieurs sites d'injection par muscle permet de répartir plus uniformément BOTOX et s'avère particulièrement utile pour les gros muscles.

L'amélioration clinique de l'hypertonie musculaire s'observe généralement au cours des deux semaines qui suivent la séance d'injection. L'effet clinique maximal apparaît généralement quatre à six semaines après le traitement. Les séances d'injection pourront être répétées si besoin, mais seront toujours espacées d'au moins 2 mois.

Dans les essais cliniques, l'intervalle entre les 2 séances d'injections était compris entre 12 et 16 semaines.

Lors d'une nouvelle séance d'injection, l'intensité et le type de spasticité musculaire peuvent conduire à modifier la dose de BOTOX administrée et le choix des muscles injecter.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2002)

M	:	Muscle et squelette
03	:	Myorelaxants
A	:	Myorelaxants à action périphérique
X	:	Autres relaxants à action périphérique
01	:	toxine botulique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Toxine botulique de type A :

- DYSPORT 500 Unités SPEYWOOD, poudre pour solution injectable

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Spécialités indiquées dans certaines formes de spasticité :

- DANTRIUM (dantrolène), gélule
- LIORESAL (baclofène) comprimé et solution injectable pour voie intrathécale
- benzodiazépines

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Etude en double aveugle multicentrique randomisée versus PLACEBO évaluant l'efficacité et la tolérance de BOTOX chez 126 patients ayant une spasticité du membre supérieur post-AVC suivis 12 semaines.

L'étude a été poursuivie en ouvert durant 42 semaines supplémentaires avec un intervalle minimum de 12 semaines entre chaque cure (3 cures supplémentaires possibles).

Inclusion des patients ayant :

- un antécédent d'AVC d'au moins 6 mois
- un tonus de flexion :
 - pour le poignet : score d'Ashworth* ≥ 3 et
 - pour les doigts : score d'Ashworth ≥ 2
- un score d'incapacité (parmi hygiène, habillage, douleur, attitude du membre) ≥ 2

* Echelle Ashworth score de 0 (tonus normal) à 4 (rigidité maximale).

Doses injectées à chaque cure : 4 injections de 50 unités dans muscles fléchisseurs du poignet et des doigts + 2 injection de 20 unités dans les muscles propres du pouce si nécessaire (soit un total de 200 ou 240 unités).

Critères de jugement évalués 6 semaines après l'injection:

Critère principal : réduction du score d'Ashworth pour les muscles fléchisseurs du poignet. Etait considéré comme répondeur un patient ayant une diminution d'au moins 1 point sur l'échelle de tonicité.

Critères secondaires :

- réduction du score de l'échelle d'évaluation de l'incapacité
- évaluation globale de la réponse au traitement,
- réduction du score d'Ashworth pour les muscles fléchisseurs des doigts et du pouce.

3.1. Efficacité

A la 6ème semaine, 88% des patients du groupe traité par BOTOX versus 34% des patients traités par placebo sont répondeurs sur le critère principal (diminution de

tonus du poignet). Cette différence significative est maintenue à la 12^{ème} semaine (73% versus 27%) ; l'effet maximum est observé entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaine puis diminue.

Le suivi en ouvert montre que les résultats se maintiennent après la 4^{ème} cure (diminution de 1,4 point sur l'échelle Ashworth 6 semaines après la première cure et de 1,8 points 6 semaines après la quatrième cure).

La réponse au traitement a été favorable à BOTOX sur les différents critères secondaires se traduisant notamment par l'amélioration des activités de la vie quotidienne.

3.2. Tolérance

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes sur l'incidence des effets indésirables.

Des effets indésirables liés au traitement ont été rapportés pour environ 20% des patients de chaque groupe : douleur au point d'injection, douleur du bras, céphalée, vertige, faiblesse musculaire étaient les plus fréquents. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été rapporté.

Anticorps : 186 prélèvements effectués (95 avant le traitement et 91 3 à 5 mois après le traitement). Résultats : 2 prélèvements sont positifs sur les 186 effectués (1 avant traitement et 1 après traitement chez un patient ayant reçu la toxine botulique).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La spasticité constitue un handicap invalidant dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
Il s'agit d'un traitement de première intention.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses.

Le niveau de service médical rendu est important.

4.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans la spasticité du membre supérieur consécutive à un accident vasculaire cérébral :

BOTOX doit être administré par des médecins spécialistes ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ces indications. Il est recommandé de faire ces injections sous contrôle électromyographique.

L'injection de toxine botulique représente un traitement local réversible et adaptable qui peut, en fonction de l'effet observé, être une alternative à la chirurgie. L'apport thérapeutique de BOTOX dans la spasticité localisée du membre supérieur est important par rapport aux stratégies existantes.

BOTOX est utilisé dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire de la spasticité après accident vasculaire cérébral.

4.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription de la spécialité sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

AVIS DE LA COMMISSION

26 novembre 2003

BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable
Flacon de poudre
Boîte de 1

Laboratoires ALLERGAN

Toxine botulique de type A

Liste I

Médicament soumis à prescription restreinte : réserve hospitalière

Date de l'AMM (nationale) : 22/08/2000

Rectificatif pour extension : 18/07/2003

Motif de la demande : inscription sur la liste des spécialités agréées aux Collectivités dans l'extension d'indication thérapeutique :

« Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important. »

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Toxine botulique de type A

1.2. Originalité

Première spécialité indiquée dans le traitement de l'hyperhidrose

1.3. Indications

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

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

Adultes :

- Spasticité du membre supérieur consécutive à un accident vasculaire cérébral,

Enfants de 2 ans et plus :

- Traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale.

Ce traitement médicamenteux doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire (associant neurologue, pédiatre, médecin-rééducateur, chirurgien orthopédiste ...).

NB : BOTOX doit être administré par des médecins spécialistes ayant déjà une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ces indications.

1.4. Posologie dans l'indication hyperhidrose axillaire sévère

- ♦ Intervalle minimum entre 2 séances d'injections : 4 mois
- ♦ Préparation du produit, Posologie et mode d'administration

Préparer une solution contenant 100 unités pour 4 ml ou 2,5 unités pour 0,1 ml

Utiliser une aiguille de 30 gauges.

Injecter 50 unités de Botox en injection intradermique stricte, réparties uniformément en plusieurs sites de la zone d'hyperhidrose de chaque aisselle distants les uns des autres d'environ 1 à 2 cm. La zone d'hyperhidrose peut-être déterminée en utilisant des méthodes standardisées, comme la méthode de Minor (test à l'iode).

Des doses différentes de 50 U par aisselle n'ont pas été étudiées et ne peuvent donc pas être recommandées.

L'amélioration clinique survient en général au cours de la première semaine suivant la séance d'injection.

La réponse au traitement est supérieure à 4 mois et peut durer 1 an ou plus. Des injections supplémentaires peuvent être faites lorsque l'effet clinique des injections précédentes diminue, mais il est nécessaire de respecter un délai minimum de 4 mois entre 2 séances d'injections.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

Dans l'extension d'indication :

2.1. Classement ATC (2003)

M	:	Muscle et squelette
03	:	Myorelaxants
A	:	Myorelaxants à action périphérique
X	:	Autres relaxants à action périphérique
01	:	toxine botulique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les 2 autres spécialités à base de toxine botulique (DYSPORT et NEUROBLOC) ne sont pas indiquées dans l'hyperhidrose.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

BOTOX est la seule spécialité ayant cette indication.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Deux études sont présentées dans le dossier, la seconde étant une extension en ouvert de la première.

3.1. Etude multicentrique, randomisée, double aveugle (DA), en groupes parallèles évaluant l'efficacité et la tolérance de BOTOX versus placebo dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire bilatérale primaire sévère.

3.1.1 Description de l'étude

Durée de la période de double aveugle : 16 semaines

Dose injectée : 50 unités par aisselle

Nombre d'injections : 1 série de 10 à 15 injections intradermiques par aisselle dans une zone hyperhidrotique identifiée par le test à l'iode de Minor

Nombre de sujets randomisés / ayant complété l'étude : 320/307.

Critères d'inclusion :

- âge : 18-75 ans
- hyperhidrose bilatérale primaire persistante
 - o mesurée par une production de sueur par aisselle d'au moins 50 mg en 5 minutes à température ambiante
 - o gênante dans les activités de la vie quotidienne.

Aucun traitement local à base d'aluminium visant à réduire la production de sueur n'était autorisé (antiperspirant ou déodorant pas exemple) au cours de l'étude.

Parmi les patients randomisés plus de 98% avaient déjà pris ou prenaient des produits pour lutter contre leur hyperhidrose¹. Des produits à base d'aluminium (antiperspirant, déodorant) avaient déjà été utilisés par environ la moitié des patients de chaque groupe.

3.1.2 Efficacité

Critère principal : un sujet était considéré comme répondeur au traitement si sa production de sueur, mesurée par méthode gravimétrique 4 semaines après l'injection, était réduite d'au moins 50% par rapport à sa production initiale.

Une différence de 25% à 4 semaines entre les 2 groupes était considérée comme cliniquement pertinente.

La comparaison a été effectuée entre les moyennes de production des 2 aisselles dans chaque groupe.

Critères secondaires :

- réduction de surface de la zone axillaire d'hyperhidrose
- variation de la production de sueur par rapport à l'état initial (%)
- durée de l'effet
- satisfaction du patient (auto-évaluation):
 - o Subject's global assessment of Treatment satisfaction
 - o SF-12 health survey
 - o HyperHidrosis Impact Questionnaire

Résultats (population ITT):

	Groupe PLACEBO (n= 78)	Groupe BOTOX (n=242)	p
Répondeurs (%) à la 4 ^{ème} semaine	28/78 (35,9%)	227/242 (93,8%)	S
Réduction moyenne de production de sueur par rapport à l'état initial à S4	- 20%	- 83%	S

¹ Autres techniques utilisées : injection préalable de toxine (2,6%) iontophorèse (10%), chirurgie (3%) acupuncture (4%) homeopathie (8%)

	Groupe PLACEBO (n= 78)	Groupe BOTOX (n=242)	p
Quantité de sueur produite moyenne à la 4 ^{ème} semaine	153mg (valeur médiane initiale 163mg) (valeur moyenne initiale 235mg)	28mg (valeur médiane initiale 158mg) valeur moyenne initiale 215mg)	
Répondeurs (%) à la 1 ^{ère} semaine	25/78 (32%)	230/242 (95%)	S
Répondeurs (%) à la 16 ^{ème} semaine	16/78 (20,5%)	198/242 (81,8%)	S

Les résultats des 3 échelles de qualité de vie ont montré une amélioration de la qualité de vie des patients du groupe traité par BOTOX par rapport au groupe placebo.

Une analyse en sous-groupes réalisée sur les patients en fonction de la quantité de sueur initiale produite, ne montre pas de différence sur ce paramètre.

Le nombre de sujets « normalisés » définis comme ayant à 4 semaines une production de sueur inférieure au seuil d'inclusion de 50mg/5minutes est de :

- 205/242 (84,7%) des patients du groupe BOTOX
- 16/78 (20,5%) des patients du groupe placebo

3.1.3 Effets indésirables (EI)

	Groupe PLACEBO N=78	Groupe BOTOX N= 242	
Patients ayant rapporté au moins 1 EI	26/78 (33,3%)	84/242 (34,7%)	NS
EI le plus fréquent : infection locale	10/78 (12,8%)	14/242 (5,8%)	S
Hyperhidrose non axillaire compensatrice ²	1/78 (1,3%)	12/242 (5,3%)	S
Douleur au point d'injection	0	4/242 (1,7%)	

La fréquence globale et le profil des effets indésirables observés ont été comparables entre les groupes BOTOX et placebo.

Les effets indésirables observés étaient majoritairement d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables liés au traitement ont été observés par 11,2% des patients du groupe BOTOX et 5,1% des patients du groupe placebo.

Six effets indésirables graves ont été observés et considérés comme non liés au traitement.

Un patient du groupe BOTOX et 6 du groupe placebo sont sortis d'essai pour effet indésirable, ces effets n'ayant pas été considérés comme liés au traitement.

² Rapporté dans 2/3 des cas environ suite à la sympathectomie transthoracique

Des cas d'hyperhidrose compensatrice non axillaire ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe BOTOX que dans le groupe placebo. Dans la majorité des cas, le lien avec le traitement était considéré comme possible ou probable. La localisation était le plus souvent frontale et/ou faciale.

Les infections locales ont été plus fréquentes dans le groupe placebo que dans le groupe BOTOX.

3.2. Etude en ouvert³ évaluant l'efficacité et la tolérance du BOTOX sur 48 semaines (12 mois) avec possibilité de renouveler jusqu'à 3 fois les injections de BOTOX.

Deux cent sept patients (158 BOTOX + 49 Placebo) ayant terminé l'étude en double aveugle ont été inclus dans l'étude en ouvert et 174 ont terminé cette phase ouverte (25/158 groupe BOTOX et 8/49 groupe placebo sont sortis d'essai).

Parmi les 174 patients, 133 avaient été traités par BOTOX dans l'étude précédente et 41 avaient fait partie du groupe placebo.

- Renouvellement du traitement :

Une nouvelle injection était réalisée à la demande du patient et si sa production de sueur était au moins égale à 50% de la valeur basale avant entrée dans l'étude. Trois injections étaient possibles, espacées d'au moins 16 semaines entre elles. Une nouvelle injection ne pouvait avoir lieu après la 32^{ème} semaine afin de respecter un suivi du patient d'au moins 16 semaines.

Sur la période des 12 mois de l'étude en ouvert:

Sur les 174 patients inclus, 45 (25,8%) n'ont pas nécessité d'injection supplémentaire,

- 84 (48,3%) ont reçu 1 injection au cours des 12 mois
 - 44 (25,3%) ont reçu 2 injections au cours des 12 mois
- et 1 seul patient a reçu 3 injections au cours des 12 mois

Le délai moyen entre 2 injections, observé sur 123 patients, a été d'environ 23 semaines pendant l'étude en ouvert.

-Réponse au traitement :

La réponse au traitement a été évaluée 4 semaines après l'injection, selon les mêmes critères que pour la phase double aveugle.

Parmi les 158 ayant reçu BOTOX précédemment, 42 (26,5%) n'ont pas nécessité de nouvelle injection au cours des 12 mois de l'étude contre 3 patients sur 49 dans le groupe placebo.

Considérant l'ensemble des patients ayant reçu au moins 1 injection de BOTOX (n= 203) et ayant participé à l'étude en ouvert, 123 ont reçu au moins 2 injections et 30 patients ont reçu 3 injections.

L'incidence des répondeurs à la 16^{ème} semaine a été de :

³ Naumann. M "Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months" Arch Dermatol 2003 ; 139 ; 731-36.

- suivant la première injection (n= 203⁴) : 85% (IC 79,8 – 89,7%)
- suivant la deuxième injection (n= 123) : 86,2% (IC 80,1 – 92,3 %)
- suivant la troisième injection (n= 30) : 80% (IC 65,7 – 94,3 %)

Pendant la période en ouvert, le seul effet indésirable notable a concerné une hyperhidrose non axillaire compensatrice rapportée chez 9 patients sur 207 (4,3%). Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

3.3. Conclusion

BOTOX s'est montré plus efficace que le placebo sur la réduction de la production de sueur 4 semaines après l'injection. A la 16^{ème} semaine, 80% des patients étaient encore répondeurs.

Il n'a pas été mis en évidence de différence de réponse en fonction du nombre d'injections préalables reçues, mais le nombre de sujets ayant reçu 3 injections est faible (n=30). Par ailleurs le suivi maximal des patients a été de 16 mois et les effets d'injections répétées (supérieur à 3) ne sont pas connus à long terme.

Les hyperhidroses compensatrices non axillaires ont été observées chez environ 5% des patients. Les infections locales ont été rapportées chez environ 6% des patients. Comme pour les données d'efficacité, la tolérance au long cours, dans le cadre du traitement d'une pathologie chronique, n'est pas connue.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hyperhidrose axillaire primaire est une production excessive de sueur dont la cause n'est pas connue. Elle est souvent associée à une autre hyperhidrose focale, notamment palmoplantaire.

L'hyperhidrose est une pathologie chronique ne mettant pas en jeu le pronostic vital et n'entraînant pas de complications graves. Cependant, lorsqu'elle est sévère, elle peut altérer la qualité de vie des patients et entraîner des retentissements psychosociaux.

BOTOX est un traitement symptomatique temporaire « suspensif ».

Dans la population de l'essai, le rapport efficacité/effets indésirables a été important. A quatre semaines après l'injection, entre 80 et 90% des sujets sont répondeurs.

Après échec des traitements locaux (topiques à base d'aluminium principalement), les alternatives sont chirurgicales : sympathectomie, excision des glandes sudoripares.

BOTOX dans cette indication ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

⁴ 203 patients correspondant à 287 patients totaux ayant reçu 1 injection moins 76 de l'étude initiale non entré dans la seconde et 8 ayant arrêté l'essai initial groupe Botox.

La Commission attire l'attention sur le fait que l'absence de critères diagnostiques objectifs de l'hyperhidrose (mesure quantitative de production de sueur, échelle validée dans cette pathologie) rend difficile le repérage des patients justiciables de l'indication de traitement par BOTOX.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est modéré, compte tenu de l'absence de gravité de l'affection.

4.2. Amélioration du service médical rendu dans l'extension d'indication

BOTOX, dans l'indication hyperhidrose, apporte une amélioration du service médical rendu modeste (ASMR III) par rapport à la stratégie de traitement habituelle.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La définition de l'hyperhidrose axillaire ne repose pas sur des critères objectifs mesurables : il n'existe pas d'échelle spécifique validée de sévérité de l'hyperhidrose et la définition d'un seuil quantitatif entre normohidrose et hyperhidrose n'est pas fixée (l'étude principale réalisée ici a inclus des patients dont la quantité de sueur produite était supérieure à 50mg en 5 minutes par test au buvard).

L'appréciation par le dermatologue de la qualité de vie du patient et de son retentissement psychologique est à la base du choix du traitement.

Les hyperhidroses légères ou modérées peuvent être soulagées par des traitements locaux à base de sels d'aluminium. Pour les formes sévères, résistantes aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychosocial important, les alternatives sont chirurgicales (sympathectomie, exérèse des glandes sudoripares). Ces alternatives invasives sont limitées par leurs effets secondaires potentiellement lourds (liés à l'anesthésie, aux complications infectieuses d'une technique invasive...) et leur efficacité qui dans le cadre de l'hyperhidrose axillaire isolée, reste modeste. Une hyperhidrose compensatrice paradoxale non axillaire est par ailleurs retrouvée chez environ 2/3 des patients ayant subi une sympathectomie.

L'injection de toxine botulique constitue une alternative pour les patients résistants ou intolérants aux traitements locaux avant le recours à la chirurgie. Avant la mise sous traitement, le retentissement psychosocial de l'hyperhidrose doit avoir été évalué lors d'une consultation psychiatrique.

La durée d'effet du traitement est variable entre les sujets allant de 4 à 16 mois. La durée moyenne est d'environ 7 mois. Les injections, en fonction de la réponse du patient doivent donc être renouvelées pour maintenir l'effet.

Dans le cadre du bon usage du médicament, la Commission recommande qu'un suivi adapté (dermatologue, psychiatre) soit instauré pendant le traitement afin d'évaluer l'impact psychosocial de celui-ci.

La Commission souhaite également que les Comités des Médicaments et Dispositifs Médicaux s'assurent du bon usage de la spécialité.

4.4. Population cible

Les données épidémiologiques sur l'hyperhidrose en général et l'hyperhidrose axillaire en particulier sont extrêmement limitées.

L'hyperhidrose est une pathologie observée chez l'adulte jeune. La majorité des sujets inclus dans l'essai avait entre 18 et 30 ans. Seuls 6 % des patients avaient plus de 50 ans.

L'hyperhidrose axillaire avec retentissement majeur est certainement inférieure en fréquence à 1 / 1000.

En l'absence de données épidémiologiques précises, la commission estime que le nombre de sujets justiciables d'un traitement par BOTOX dans l'indication hyperhidrose sévère avec retentissement psychosocial important ne devrait pas excéder 30 000 patients par an dans la population des patients de 12 à 65 ans.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

4.5.1 Conditionnement

Boîte de 1. Le conditionnement unitaire de 100 unités ALLERGAN est adapté au traitement bilatéral de l'hyperhidrose axillaire.

4.5.2 Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication.

La Commission souhaite que le laboratoire réalise un suivi des patients traités dans l'indication hyperhidrose et que les données issues de ce suivi lui soient soumises dans un délai de 18 mois.

Ces données portent sur la caractérisation des patients traités, l'efficacité clinique somatique et psychosociale, le nombre d'injections et leur répétition, les effets indésirables rapportés (en particulier infectieux locaux), les arrêts de traitements et leurs causes.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 septembre 2006

BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable
Flacon de poudre , Boîte de 1 (CIP : 562 088-8)

Laboratoires ALLERGAN

Toxine botulinique de type A

Liste I

Médicament soumis à prescription restreinte : réserve hospitalière

Date de l'AMM (nationale) : 22/08/2000

Dernier rectificatif clinique (extension d'indication) : 01/08/2005

Motif de la demande : inscription sur la liste des spécialités agréées aux Collectivités dans l'extension d'indication thérapeutique : « *Traitement symptomatique de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs* »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

toxine botulinique de type A

1.2. Indications :

Adultes :

Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) du membre supérieur et/ou inférieur

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.

Enfants de 2 ans et plus :

Traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale. Ce traitement médicamenteux doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire (associant neurologue, pédiatre, de médecine physique et de réadaptation, chirurgien orthopédiste....)

N.B : BOTOX doit être administré par des médecins spécialistes ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ces indications.

1.3. Posologie dans l'extension d'indication

La posologie exacte et le nombre de sites d'injections doivent être adaptés à chaque individu d'après sa taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité, la présence d'une faiblesse musculaire localisée et la réponse du patient au traitement précédent.

Posologies moyennes par muscle injecté (d'après les essais cliniques contrôlés) : cf. RCP

Dans les essais cliniques, la dose totale administrée par séance d'injections n'a pas dépassé 360 U. La dose totale doit être répartie entre les différents muscles sélectionnés.

En général, la dose totale maximale est fixée à 6 U/kg.

Mode d'administration

Utiliser une aiguille de 25, 27 ou 30 gauges pour les muscles superficiels et une aiguille plus longue pour les muscles profonds.

Afin d'isoler les muscles concernés, le recours à un guidage électromyographique ou à des techniques de stimulation nerveuse peut être utile. Le choix de plusieurs sites d'injections par muscle permet de répartir plus uniformément BOTOX et s'avère particulièrement utile pour les gros muscles.

L'amélioration clinique de l'hypertonie musculaire s'observe généralement au cours des deux semaines qui suivent la séance d'injections. L'effet clinique maximal apparaît généralement quatre à six semaines après le traitement. Les séances d'injections pourront être répétées si besoin, mais seront toujours espacées d'au moins 3 mois.

Dans les essais cliniques, l'intervalle entre les 2 séances d'injections était compris entre 12 et 16 semaines.

Lors d'une nouvelle séance d'injections, l'intensité et le type de spasticité musculaire peuvent conduire à modifier la dose de BOTOX administrée et le choix des muscles injecter.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2006 :

M : Muscle et squelette
03 : Myorelaxants
A : Myorelaxants à action périphérique
X : Autres relaxants à action périphérique
01 : toxine botulinique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison :

Toxine botulinique de type A :

- DYSPORT 500 Unités SPEYWOOD, poudre pour solution injectable (demande concomitante d'inscription aux collectivités),

Toxine botulinique de type B :

- NEUROBLOC, solution injectable à 5000 UI/ml,

2.2.2 Médicaments à même visée thérapeutique :

Spécialités indiquées dans certaines formes de spasticité :

- DANTRIUM (dantrolène), gélule,
- LIORESAL (baclofène) comprimé et solution injectable pour voie intrathécale,
- Benzodiazépines (sans AMM).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni :

- quatre études de phase II (non prises en compte dans l'avis),
- une revue de la littérature comprenant 50 publications de 1990 à 2004 sur les données d'efficacité de BOTOX dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs et supérieurs d'étiologies diverses : post-AVC (14 études), sclérose en plaques (6 études), troubles médullaires ou traumatisme crânien (8 études) et d'origines diverses (22 études).

Sur les 50 publications, 6 études étaient contrôlées, randomisées et concernaient la prise en charge de la spasticité consécutive à un AVC ou une sclérose en plaque ou une population de patients ayant une spasticité d'origines diverses. Ces études présentaient des limites méthodologiques liées notamment au faible nombre de patients inclus et à la multiplicité des critères de jugement.

Elles ont été réalisées sur un total de 129 patients avec des méthodologies différentes :

- 4 études ont comparé plusieurs doses de Botox à un placebo,
- 1 étude a comparé Botox à du phénol à 5%,
- 1 étude a comparé Botox + bandage de la cheville à des injections de Botox standard.

Toutes les études étaient en double aveugle (exception Reiter, 1998) avec une durée de suivi allant de 2 semaines à 3 mois.

Dans ces études, le tonus musculaire a été mesuré par l'échelle d'Ashworth ou l'échelle d'Ashworth modifiée (MAS)¹.

Dans 6 études, le degré d'amplitude (*Range of motion : ROM*) catégorisé comme passif ou actif a également été mesuré par goniomètre. Une analyse de la longueur du pas ou de la démarche a été également réalisée afin d'identifier les mouvements anormaux.

Spasticité dans le post AVC (Cf. tableau 1) : deux études randomisées ont analysé l'efficacité de la toxine botulinique chez ces patients.

La première (Kirazli, 1998), en double aveugle, a comparé l'efficacité du BOTOX (n=10) à celle du phénol 5% (n=10) dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez des patients en post AVC. Sur le score MAS, critère de jugement principal de cette étude, une diminution significative de la spasticité sous BOTOX a été observée par rapport au phénol 5% :

- diminution du score MAS à 2 semaines : $1,5 \pm 0,5$ sous BOTOX versus $0,7 \pm 0,7$ sous phénol ($p < 0,05$),
- diminution du score MAS à 4 semaines : $1,4 \pm 0,5$ sous BOTOX versus $0,7 \pm 0,7$ sous phénol ($p < 0,05$),

Aucune différence par rapport au phénol n'a été observée à 8 et 12 semaines.

La deuxième étude (Reiter, 1998), randomisée, en simple aveugle, a comparé l'efficacité du BOTOX administré à la dose de 100 UI associé au strapping de la cheville (n=9) à celle du BOTOX seul administré à la dose usuelle (190 à 320 UI) sur les scores MAS et ROM. Le schéma expérimental de cette étude ne permet pas de quantifier l'effet du traitement. En conséquence, ces résultats ne seront pas pris en compte par la Commission de la Transparence.

Spasticité dans le cadre de la SEP (Cf. tableau 2) : une étude croisée (Snow, 1990), en double aveugle, a comparé l'efficacité du BOTOX à celle du placebo chez 10 patients avec spasticité des membres supérieurs et inférieurs dans le cadre d'une SEP. Une amélioration significative du score MAS a été observé sous BOTOX par rapport au placebo : variation de 7.9 ± 4.87 à 4.87 ± 4.31 versus $6,8 \pm 5.26$ à 7.1 ± 4.77 ($p = 0.009$).

Spasticité d'origines diverses (Cf. tableau 3) : trois études (Richardson, 2000 ; Childers, 1996 ; Grazko, 1995), randomisées, en double aveugle, ont analysé l'efficacité du BOTOX versus placebo chez des patients présentant une spasticité des membres supérieurs ou inférieurs d'origines diverses. Les pathologies en cause étaient l'AVC, la SEP, le traumatisme crânien, les tumeurs cérébrales, la maladie de Parkinson, le traumatisme médullaire...

Différents critères et échelles mesurant la spasticité ont été utilisés. Malgré des insuffisances méthodologiques, deux de ces études montrent une amélioration significative du score de MAS avec un $p < 0,02$ dans l'étude Richardson et avec un gain de 2 points avec « p » non précisé dans l'étude Grazko. La troisième étude (Childers, 1996) ne montre pas de différence significative entre les deux modes d'administration utilisés et aucune analyse versus placebo n'a été effectuée.

Spasticité liée à des troubles médullaires ou traumatisme crânien : huit autres études ont été déposées, 5 études ouvertes et 3 études de cas. Compte-tenu des insuffisances méthodologiques de ces études, leurs résultats ne seront pas pris en compte par la Commission de la Transparence.

1 Définition de l'échelle d'Ashworth : 0 = pas d'augmentation du tonus musculaire ; 1 = augmentation légère du tonus musculaire ; 2 = augmentation marquée du tonus musculaire ; 3 = augmentation considérable du tonus musculaire ; 4 = membre rigide en flexion ou extension.

3.2. Effets indésirables

Au cours des études cliniques, les effets indésirables fréquents ont été : douleurs aux points d'injection, douleurs des membres injectés, ecchymose, hypertonie, faiblesse musculaire. Les effets indésirables peu fréquents ont été: arthralgie, asthénie, hémorragie, hyperesthésie, douleur, dépression, dermatite, céphalées, insomnies, malaise, nausées, prurit, éruption cutanée.

Suite à la survenue de cas de dissémination de la toxine botulinique à distance du muscle cible, un plan de gestion de risque européen va être demandé à toutes les firmes commercialisant des spécialités à base de toxine botulinique.

3.3. Conclusion

Plusieurs études ont évalué l'efficacité de BTX-A dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs (5 études) et des membres supérieurs (3 études). Une étude a évalué la spasticité des membres supérieurs et inférieurs.

Une amélioration statistiquement significative sur les différents scores de spasticité a été observée dans les groupes traités par BTX-A par rapport au placebo ou au phénol 5%.

Aucune étude versus autres comparateurs actifs (alcool, dantrolène, baclofène,...) n'est disponible.

La Commission de la Transparence regrette le peu de données permettant d'apprécier l'apport de BTX-A par rapport ou en complément de la rééducation fonctionnelle.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La spasticité constitue un handicap invalidant qui peut altérer la qualité de vie et dont les répercussions sociales et familiales peuvent être importantes.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Il s'agit d'un traitement médicamenteux de première intention qui doit être utilisé en complément de la kinésithérapie.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses. Il existe un besoin thérapeutique.

Intérêt de santé publique :

La gravité de la spasticité tient au handicap fonctionnel et psychosocial qu'elle engendre.

Le retentissement de la spasticité étant variable et compte tenu du manque de données épidémiologiques concernant cette pathologie, le fardeau de santé publique n'est pas quantifiable.

L'amélioration des handicaps est une priorité de santé publique. Les résultats des traitements existants n'étant pas satisfaisants, il existe un besoin thérapeutique qui revêt une importance en termes de santé publique.

Cependant, les données disponibles sont insuffisantes pour quantifier l'impact attendu de la toxine botulinique sur la qualité de vie des patients spastiques, même à court terme.

De plus, l'impact attendu de ce traitement à long terme ne peut être prédit du fait de l'absence d'études effectuées sur des durées prolongées.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour BOTOX dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette nouvelle indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu :

Les données disponibles ne permettent pas de situer et d'estimer l'avantage d'un traitement par BOTOX dans le cadre de la prise en charge thérapeutique actuelle de la spasticité du membre supérieur et/ou inférieur.

Par conséquent, La Commission de la Transparence estime que la spécialité BOTOX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans cette nouvelle indication.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique²

La spasticité musculaire est une augmentation de la réponse de contraction à l'étirement et un accroissement pathologique du tonus musculaire (hypertonie) dû à l'hyperactivité des fibres afférentes. Elle peut être à l'origine de douleurs et de spasmes et provoquer une impotence fonctionnelle des membres supérieurs ou inférieurs.

Les causes de la spasticité sont les atteintes du système nerveux central (cerveau ou moelle), de type vasculaire, traumatique, infectieux ou dégénératif. Une douleur neurologique centrale peut apparaître dans les mêmes affections. Il existe donc une association fréquente entre spasticité et douleur neuropathique centrale.

La spasticité musculaire nécessite une prise en charge lorsqu'elle est gênante. Du point de vue fonctionnel, elle peut constituer un handicap ou, chez certains patients, un moyen de compenser un déficit moteur. Le thérapeute doit peser le bénéfice escompté en termes de réduction de la douleur et de conséquences sur la fonction motrice globale. La prise en charge dépend du bilan clinique, des conséquences et des possibilités thérapeutiques, en fonction du caractère diffus ou local et de l'importance du handicap fonctionnel.

Les techniques de rééducation qui favorisent l'étirement musculaire et peuvent être associées à des positionnements par des attelles ou des plâtres sont à privilégier en première intention.

Lorsqu'il est envisagé, le traitement médicamenteux doit toujours être associé à la kinésithérapie. En cas de spasticité localisée, il est préférable de traiter localement les muscles impliqués. Les différentes techniques sont :

- l'injection musculaire de toxine botulinique,
- les blocs nerveux (alcool, phénol),
- l'administration intrathécale de baclofène.

Dans tous les cas, l'objectif thérapeutique est d'induire une diminution localisée de l'activité musculaire afin d'améliorer le fonctionnement moteur, de réduire le handicap et la gêne fonctionnelle induits par la spasticité.

Par ailleurs, en cas de lésion diffuse, l'administration de produits antispastiques comme le baclofène, le dantrolène, la tizanidine (ATU) ou les benzodiazépines (hors AMM) peut être proposée. Dans des cas extrêmes, la neurostimulation centrale ou la chirurgie destructive (*DREZ lesion*, cordotomie) est envisageable.

La toxine botulinique (BOTOX) doit être administrée par des médecins spécialistes ayant une expérience de son utilisation dans ces indications. L'injection de toxine botulinique représente un traitement local réversible et adaptable.

4.4. Population cible

La population cible est représentée par les patients avec une spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs d'origines diverses (AVC, SEP, traumatismes crâniens, atteintes médullaires, maladie de Parkinson ...).

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer la population cible.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription de la spécialité sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

2 Fletcher D, « Spasticité et douleur », Evaluation et traitement de la douleur, SFAR 2003, p 125-133.

ANNEXE

Tableau 1 : Spasticité post AVC

Auteur - Année	Objectifs	Méthodologie	Efficacité	Tolérance
Kirazli ³ et al 1998	Evaluation de l'efficacité de BTX-A par rapport au phénol dans le traitement de la spasticité des muscles fléchisseurs plantaires et inverseurs chez des patients post-AVC	- Randomisée, double aveugle - N= 20 (3 à 12 mois après AVC) 12 semaines - BTX-A 400U (n=10) Phénol 5%(n=10) <u>Critères principaux</u> : - ROM amplitude active et passive de cheville, - Brace Wear scale, - MAS, - Vélocité de la démarche, - Durée de clonus - Échelle d'évaluation globale de spasticité	- ROM et Brace wear scale : aucune donnée statistique disponible. - MAS : diminution spasticité sous BTX-A vs Phénol à S2 et S4 (p<0,05), NS à S8 et S12. - Vélocité de la démarche : amélioration significative sous BTX-A vs phénol - Durée du clonus : diminution sous BTX-A vs Phénol à S2 (p<0,05), NS à S4, S8 et S12. - Spasticité globale : amélioration sous BTX-A vs Phénol à S2, S4 et S8 (p<0,05), NS à S12.	2 patients sous BTX-A ont rapporté un inconfort modéré à l'injection et 30% des patients sous phénol 5% ont présenté une dysesthésie interrompant la marche
Reiter ⁴ et al 1998	Evaluation de l'efficacité combinée de BTX-A à faible dose et du strapping de la cheville comparé au traitement classique par BOTOX chez des patients post-AVC présentant un équinovarus	- Randomisée simple aveugle contrôlée : - N=18 (délai moyen 22 mois entre AVC et traitement) 3 mois - groupe A : 190 à 320U BTX-A dans les gastrocnémiens, soléaire, tibial postérieur et longs fléchisseurs des orteils et de l'hallux (n=9) - groupe B : BTX-A 100U dans le tibial postérieur + strapping de la cheville en éversion pendant 3 semaines (n=9) <u>Critères principaux</u> : - ROM amplitude active et passive de cheville, - MAS, - vélocité de démarche et longueur du pas	- ROM : différence en faveur du groupe A observée en dorsiflexion (p<0,05). - Aucune différence n'a été observée sur les autres paramètres : - MAS : diminution d'au moins 1 point sur l'échelle dans les 2 groupes par rapport à l'état initial.	Douleur au site d'injection chez deux patients du groupe A et un patient du groupe B. Aucun effet indésirable systémique.

BTX-A : toxine botulinique A

3 Kirazli et al., "Comparaison of phenol block and botulinus toxin type A in the treatment of spstic foot after stroke", Am. J. Phys. Rehabil 1998 nov-dec ; 77(6) : 510-515.

4 Reiter et al., "Low-dose botulinum toxin with ankle taping for the treatment of spastic equinovarus foot after stroke", Arch. Phys. Med. Rehabil 1998 may ; 79(5) : 532-535.

Tableau 2 : Spasticité dans la sclérose en plaques

Auteur - Année	Objectifs	Méthodologie	Efficacité	Tolérance
Snow ⁵ et al. 1990	Evaluation de l'efficacité et la tolérance du traitement de la spasticité des membres inférieurs (adducteurs) par BTX-A chez des patients avec sclérose en plaque	• Randomisée, double aveugle contrôlée contre Placebo et croisée - N= 10 (durée moyenne de la maladie 18.2 ans) - 12 semaines • Injection intramusculaire de : - BTX-A dans l'adducteur court (100U), l'adducteur long (100U) et l'adducteur majeur (200U) - solution saline • <u>Critères principaux</u> : - MAS adducteurs, - Score de la fréquence des spasmes - Score d'hygiène et de soin	• MAS : amélioration sous BTX-A (moyenne 7.9±4.87 à 4.87±4.31) vs placebo (6,8±5.26 à 7.1±4.77) p=0.009 . • Fréquence des spasmes : différence NS • Score d'hygiène et de soin : amélioration sous BTX-A vs placebo (p=0.02)	Aucun effet secondaire observé sous BTX-A pendant le traitement.

Tableau 3 : Spasticité d'origines diverses

Auteur - Année	Objectifs	Méthodologie	Efficacité	Tolérance
Richardson ⁶ et al., 2000	Evaluation de l'efficacité du traitement par BTX-A sur l'hypertonie des membres supérieurs et inférieurs chez des patients présentant des pathologies variées : suite à un AVC (n=23), un traumatisme crânien (n=12), un traumatisme médullaire incomplet (n=6), une tumeur (n=5), IMC (n=3), des épisodes anoxiques (n=3)	• Randomisée en double aveugle contrôlée contre Placebo : - N=52 (délai post-trauma : 35 mois), - 12 semaines • Injection intramusculaire de BTX-A dans les membres supérieurs (moyenne 141U ; doses 30-305U, n=16)) et membres inférieurs (moyenne 285U ; doses de 75-500U, n=11) ou Placebo (n=16 et n=9) • <u>Critères principaux</u> : - MAS, - PROM, - évaluation subjective de la sévérité des gênes,	• Les tests statistiques ont été effectués sur la sommes des scores moyens observés aux semaines 3 à 12. Aucun test n'est disponible pour chacun des temps d'analyse. • MAS : amélioration sous BTX-A vs placebo sur le score moyen (p<0.02) • ROM : amélioration sous BTX-A vs placebo sur le score moyen (p<0.03)	Douleur au site de l'injection chez 4 patients du groupe BTX-A

5 Snow et al., "Treatment of spasticity with botulinum toxin : A double-blind study", Ann. Neurol 1990 ; 28 : 512-515.

6 Richardson et al. " Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonia in adults", J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2000 ; 69 : 499-506.

		(Rivermead), - temps de marche sur 10mètres, - test du but atteint		
Childers ⁷ et al., 1996	Comparaison de deux techniques d'injection de BOTOX® dans le membre inférieur des patients hémiplégiques suite à un AVC (n=12), une tumeur cérébrale (n=1) ou traumatisme crânien (n=2)	• Etude randomisée, en double aveugle contrôlée contre Placebo : - 17 patients spastiques - 5 semaines. • Injection intramusculaire de BOTOX® 50U dans le chef des gastrocnémiens (groupe I) ou sa portion proximale (groupe II). Placebo injecté au site alternatif afin de respecter l'étude en aveugle • <u>Critères d'évaluation</u> : - Fugl-Meyer, - MAS, - ROM, - temps de marche sur 15 mètres	• Aucune différence significative entre les 2 groupes n'a été observée sur : - le score Fugl-Meyer - le score de MAS, - le temps de marche, • Résultats ROM non disponibles	Aucun effet indésirable n'a été rapporté.
Grazko ⁸ et al., 1995	Evaluation de l'efficacité de BTX-A chez des patients spastiques des membres supérieurs (n=4) et inférieurs (n=8) suite à un AVC (n=3), SEP (n=5), hypoxie périnatale (n=1) et traumatisme crânien (n=3)	• Randomisée, en double aveugle et croisée, BTX-A vs placebo - N = 12 - examen 2 semaines post-injection et suivi jusqu'à retour à l'état initial • BTX-A dose 25 à 250U (moyenne 138U) ou Placebo • <u>Critère principal</u> : - MAS	• MAS : amélioration significative (p = ND) de 2 points	Pas de données disponibles.

7 Childers et al., "Comparaison of two injection techniques using botulinum toxin in spastic hemiplegia", Am. J. Phys. Med. Rehabil. 1996 nov-dec ; 75(6) : 462-469.

8 Grazko et al. "Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity" Neurology 1995; 45(4) : 712-717.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6 septembre 2006

Nouvel examen des spécialités

BOTOX 50 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable
Flacon de poudre , Boîte de 1, code CIP : 370 831-4

BOTOX 200 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable
Flacon de poudre , Boîte de 1, code CIP : 370 832-0

Laboratoires ALLERGAN

Toxine botulique de type A

Suite à l'audition du laboratoire, l'avis de la Commission de la transparence est modifié
comme suit :

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 septembre 2006

19 juillet 2006

BOTOX 50 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable
Flacon de poudre , Boîte de 1, code CIP : 370 831-4

BOTOX 200 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable
Flacon de poudre , Boîte de 1, code CIP : 370 832-0

Laboratoires ALLERGAN

Toxine botulique de type A

Liste I

Médicament soumis à prescription restreinte : réserve hospitalière

Date de l'AMM (nationale) :

BOTOX 100 unités : 22/08/2000

BOTOX 50 et 200 unités : 22/02/2006

Motif de la demande :Inscription Collectivités en complément de la spécialité BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable.

Indications thérapeutiques :

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

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

Adultes :

Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) du membre supérieur et/ou inférieur

Enfants de 2 ans et plus :

- Traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale.

Le service médical rendu de ces spécialités est :

- important dans les indications : « troubles de l'oculomotricité : strabisme, paralysies oculomotrices récentes, myopathie thyroïdienne récente, blépharospasme, spasme hémifacial, torticolis spasmodique », « traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) du membre supérieur et/ou inférieur chez l'adulte » et « Traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants (de plus de 2 ans) présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale »
- modéré dans l'indication : « Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important ».

Ces spécialités sont un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

13 janvier 2010

BOTOX 50 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable
Flacon de poudre, Boîte de 1, code CIP : 370 831-4

BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable
Flacon de poudre, Boîte de 1, code CIP : 562 088-8

BOTOX 200 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable
Flacon de poudre, Boîte de 1, code CIP : 370 832-0

Laboratoires ALLERGAN

Toxine botulinique de type A

Liste I

Médicament soumis à prescription restreinte : réserve hospitalière

Date de l'AMM (nationale) :

BOTOX 100 unités : 22/08/2000

BOTOX 50 et 200 unités : 22/02/2006

Dernier rectificatif clinique (extension chez l'enfant de plus de 2 ans) : 24/09/2009

Motif de la demande : inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des Collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication thérapeutique : **Chez l'enfant de plus de 2 ans** « *Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs* »

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

Toxine botulinique de type A

1.2. Indications :

« 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 au traitement local et entraînant un retentissement psychologique et social important.
- Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) du membre supérieur et/ou inférieur.

Enfants de 2 ans et plus :

Ancienne indication (comprise dans la nouvelle indication) :

- Traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale

Nouvelle indication :

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

Chez l'enfant, les injections de toxine botulinique doivent être administrées par des médecins spécialisés et ayant une forte expérience chez l'enfant. Ce traitement médicamenteux doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire (associant neurologue, pédiatre, de médecine physique et de réadaptation, chirurgien orthopédiste....) **et associé à une prise en charge rééducative.**

N.B : BOTOX doit être administré par des médecins spécialistes ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ces indications. »

1.3. Posologie dans l'extension d'indication

« 1) Préparation du produit

Préparer une solution dont la dilution est adaptée à la posologie (cf. Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination).

2) Posologie et mode d'administration

Après reconstitution, BOTOX est injecté avec une aiguille stérile de 27 ou 30 gauges et de longueur adaptée aux muscles ciblés. Pour localiser les muscles concernés, le recours à un guidage électromyographique ou à des techniques de stimulation nerveuse peut être utile.

La posologie exacte et le nombre de sites d'injection doivent être adaptés à chaque individu d'après la taille, le nombre et l'emplacement des muscles impliqués, la sévérité de la spasticité, la présence d'une faiblesse musculaire locale et la réponse du patient au traitement précédent. Dans les essais cliniques, des doses par muscle comprises entre 0.5 et 2.0 unités/kg de masse corporelle pour le membre supérieur et de 2.0 à 4.0 unités/kg de masse corporelle pour le membre inférieur ont été administrées à chaque séance de traitement.

Ne pas dépasser la dose initiale recommandée à l'initiation du traitement.

Dans le traitement du pied en équin, deux injections sont faites dans chacun des chefs, médial (interne) et latéral (externe), du muscle gastrocnémus (jumeau) atteint.

- o En cas d'hémiplégie, la dose initiale recommandée est de 4 unités par kg injectée dans le membre concerné.
- o En cas de diplégie, la dose initiale recommandée est de 6 unités par kg, à répartir entre les deux membres concernés.

Il conviendra de strictement respecter la dose initiale recommandée chez les enfants en particulier :

- présentant des comorbidités associées notamment celles avec troubles de déglutition ou respiratoire,
- dont les muscles à traiter sont peu développés,
- qui nécessitent une injection multisite,
- qui bénéficient d'injections sous anesthésie générale.

A titre indicatif, le tableau ci-dessous fournit des directives pour l'injection de BOTOX dans le traitement de la spasticité chez les enfants âgés 2 ans et plus.

Dans tous les cas, lors du choix de la dose, une évaluation individuelle du rapport bénéfique/risque devra être envisagée afin de réduire le risque des effets indésirables, notamment le risque de diffusion de la toxine à distance du site d'administration (voir rubriques 4.4 et 4.8). En fonction de la réponse au traitement précédent, la dose peut être augmentée au dessus de la dose initiale recommandée avec une extrême précaution, sans toutefois dépasser la dose maximale par session indiquée ci-dessous. La dose et le plan de traitement devront être réévalués en cas de survenue d'effets indésirables.

Enfants âgés de 2 ans et plus (muscles cités à titre indicatif)	Dose par muscle (U/kg)	Dose maximale par session
Muscles du membre supérieur : Biceps brachii, brachialis, brachioradialis Pronator quadratus Pronator teres Flexor carpi ulnaris/radialis Flexor pollicis longus/brevis/opponens Adductor pollicis Flexor digitorum profundis/superficialis	1-2 0.5-1 1-2 1-2 0.5-1 0.5-1 1-2	15 U/kg ou 350 U ou 50 U par site
Muscles du membre inférieur: Adductor longus/brevis/magnus Biceps femoris, semitendinosus, semimembranosus, sartorius Gastrocnemius Soleus	2-4 2-4 2-4 2-3	

L'amélioration clinique survient généralement au cours des deux semaines qui suivent la séance d'injections. Les séances d'injections doivent être répétées en fonction de la durée de l'effet clinique. Elles seront toujours espacées d'au moins 3 mois. Une posologie adaptée devrait permettre d'obtenir un intervalle d'au moins 6 mois entre deux séances.

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

- vérifier cliniquement et au mieux par un examen électromyographique en milieu spécialisé, l'action de la toxine sur le muscle injecté,
- analyser les causes de l'échec :
 - o mauvaise sélection des muscles injectés (évaluer le rôle du soléaire),
 - o dose insuffisante,
 - o technique d'injection inadaptée,

- o apparition d'une rétraction fixée,
 - o muscles antagonistes trop faibles,
 - réévaluer la pertinence du traitement par la toxine botulinique de type A (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi),
 - en l'absence d'effet indésirable secondaire lors de la première injection, pratiquer une deuxième injection :
 - o ajustée aux données de l'analyse de l'échec,
 - o en utilisant un guidage électromyographique,
 - o en respectant l'intervalle de 3 mois entre la première et la deuxième injection.
- Après échec d'une seconde séance d'injections, il n'y a pas lieu de poursuivre le traitement par la toxine botulinique de type A. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005) :

M	: Muscle et squelette
M03	: Myorelaxants
M03A	: Myorelaxants à action périphérique
M03AX	: Autres relaxants à action périphérique
M03AX01	: Toxine botulinique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Toxine botulinique de type A :

- DYSPORT 500 Unités SPEYWOOD, poudre pour solution injectable,
- XEOMIN, DL 50

Toxine botulinique de type B :

- NEUROBLOC, solution injectable à 5000 UI/ml,

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique :

Spécialités indiquées dans certaines formes de spasticité :

- DANTRIUM (dantrolène), gélule,
- LIORESAL (baclofène) comprimé et solution injectable pour voie intrathécale,
- ZANAFLEX (tizanidine), médicament en ATU,

Traitements à usage local : Alcool à 50%, phénol à 5% (sans AMM).

Autres comparateurs :

- chirurgie de la spasticité (rhizotomie postérieure, neurotomies sélectives, chirurgie musculo-tendineuse ou ostéo-articulaire),
- rééducation : kinésithérapie, ergothérapie, physiothérapie.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni deux études dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la toxine botulinique A (BTX-A) dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs (1 étude) et inférieurs (1 étude) :

- L'étude BTOX-9060-715 dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'injection de BTX-A en association à un programme de rééducation¹ à celle de ce programme seul en termes d'amélioration fonctionnelle du membre supérieur chez 30 enfants avec infirmité motrice cérébrale.
- L'étude Koman et al. 2000², dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'injection de BTX-A à celle du placebo en termes d'amélioration de la marche chez 114 enfants avec infirmité motrice cérébrale.

Le laboratoire a également déposé les résultats d'une étude observationnelle dont l'objectif était d'évaluer l'impact du traitement de la spasticité par BTX-A injecté dans les muscles spastiques des membres inférieurs chez l'enfant et supérieurs chez l'adulte (Etude BOTULOSCOPE). Seules les données de cette étude relatives aux enfants seront décrites dans cet avis.

3.1.1 Etude BTOX-9060-715

Méthodologie : Etude comparative BTX-A + rééducation (ergothérapie) versus rééducation + placebo, randomisée, réalisée chez 30 enfants avec spasticité hémiplegique congénitale, suivis pendant 12 semaines.

Critères d'inclusion : enfants avec spasticité hémiplegique congénitale modérée sans contractures musculaires fixes (score d'hypertonie compris entre 1 et 3 sur l'échelle MAS³).

Traitement :

- une injection de BTX-A 0,5 à 2 U/kg par groupe de muscle traité (3 à 8 U/kg/j de poids corporel) + ergothérapie, n=15,
- ergothérapie seule, n=15.

Critère principal : Evaluation fonctionnelle du membre supérieur atteint par l'échelle de Melbourne (Melbourne Unilateral Upper Limb Assessment) après 12 semaines de suivi.

L'échelle de Melbourne repose sur l'évaluation de 16 tâches comprenant l'approche et la manipulation d'objet (cf. annexe 1). Chaque élément pris en compte est coté de 0 à 4. Le score (%) est obtenu à partir de la formule suivante : $[\text{score du test} / \text{score maximum (122)}] \times 100$. Les tests sont réalisés pendant 30 min. Cette échelle a été validée pour les enfants de 5 à 15 ans avec déficit neurologique.

Note : Cette échelle n'a été ni conçue ni validée pour les enfants de 2 à 5 ans.

RESULTATS : analyse en intention de traiter

1 Une séance hebdomadaire d'une heure d'ergothérapie individuelle

2 Koman et al. « Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial » J Pediatr. Orthop 2000;20:108-15.

3 Définition de l'échelle d'Ashworth (MAS) : 0 = pas d'augmentation du tonus musculaire ; 1 = augmentation légère du tonus musculaire ; 2 = augmentation marquée du tonus musculaire ; 3 = augmentation considérable du tonus musculaire ; 4 = membre rigide en flexion ou extension.

Tableau 1 : Evaluation fonctionnelle du membre supérieur atteint par l'échelle de Melbourne (Melbourne Unilateral Upper Limb Assessment).

	BTX-A (n=15)	Placebo (n=15)	Différence moyenne	p
Inclusion	69 ± 14	67 ± 14		
Après 3 semaines	79 ± 11	66 ± 16	10,1 [3,58 ; 16,6]	0,002
Après 12 semaines	83 ± 10	67 ± 13	12,9 [6,12 ; 19,86]	0,0001

Douze semaine après l'administration de BOTOX, une amélioration significative de la fonction du membre supérieur (évaluée par l'échelle de Melbourne) a été observée dans le groupe BTX-A par rapport au placebo : 83 ± 10 versus 67 ± 13, différence moyenne 12,9 [6,12 ; 19,86], p=0,0001. Cette amélioration a été observée dès la 3^{ème} semaine de traitement.

3.1.2 Etude Koman 2000²

Méthodologie : Etude comparative BTX-A versus placebo, randomisée, en double-aveugle, réalisée chez 114 enfants présentant une déformation dynamique du pied en équin et une infirmité motrice cérébrale(IMC) hémiplégiques ou diplégiques suivis pendant 12 semaines.

Critères d'inclusion : enfants (2 à 16 ans) présentant une déformation dynamique du pied en équin à la marche et une hémiplégie ou une diplégie. Les patients tétraplégiques n'ont pas été inclus dans l'étude.

Traitement :

- BTX-A 4 U/kg chez les enfants hémiplégiques et 8 U/kg chez les patients diplégiques, n=56
- Placebo, n=58.

Critère principal d'évaluation : Pourcentage de patients répondeurs définis par une amélioration du score composite du schéma de la marche, évalué par l'échelle « Physician Rating Scale (PRS) » modifiée > 2 après 12 semaines. Cette échelle repose sur l'évaluation de 6 aspects fonctionnels du schéma de la marche sur une distance de 6 mètres (cf. annexe 2).

RESULTATS :

Après 12 semaines de traitement, le pourcentage de patients répondeurs a été significativement plus élevé dans le groupe BTX-A que dans le groupe placebo : 55% (28/51 patients) versus 32% (18/55 patients), différence absolue 23%, p=0,022.

3.1.3 Botuloscope

Cet observatoire clinique et économique du traitement de la spasticité des membres par la toxine botulinique a été mis en place dans le cadre du programme « soutien aux innovations thérapeutiques et couteuses » STIC par le ministère de la Santé.

Méthodologie : Etude observationnelle d'une série consécutive de 704 patients (395 adultes et 309 enfants) avec une spasticité invalidante suivis pendant 12 mois.

Note : l'objectif des inclusions étaient initialement fixé à 430 enfants et 530 adultes pour que 70% des patients aient atteints après 12 mois l'objectif défini lors de la visite pré-injection.

Critères d'inclusion :

Patients relevant d'un traitement ciblé d'une spasticité invalidante :

- spasticité focale de l'enfant IMC de 2 à 16 ans (pied en équin),
- spasticité des membres supérieurs de l'adulte (> 16 ans) hémiplégique après AVC,
- autres spasticités focales invalidantes,

Dans le cadre d'une première injection ou d'une réinjection de BTX-A.

Recueil des données : Un cahier d'observation spécifique a été créé pour chaque patient. Les données ont été recueillies de manière prospective par un ARC et saisies anonymement sur un site WEB sécurisé.

Analyse des données : L'analyse des données enfant et adulte a été effectuée de manière distincte et en *per protocole*.

Analyse du bénéfice clinique : Avant la première injection, les objectifs de traitement ont été définis par les médecins et les patients et priorisés (objectif n°1 et suivants) ; ils ont ensuite été classés en trois thématiques : « aspects fonctionnels », « autonomie et qualité de vie et soin » et « prise en charge ».

L'amélioration des objectifs est définie par la médiane et les quartiles des scores obtenus sur l'EVA ; l'évaluation a porté en priorité sur l'objectif n°1 tel que défini par les médecins et leurs patients.

Traitements :

Sur les 509 injections, 68% ont été réalisées avec BOTOX et 32% avec DYSPORT. La dose moyenne injectée a été de $10,4 \pm 5$ U/kg avec BOTOX et $26,6 \pm 14$ U/kg avec DYSPORT.

Résultats : cf. tableau 2, analyse en *per protocole*

Sur les 282 patients inclus :

- 247/282 (88%) avaient une infirmité motrice cérébrale,
- 61/282 étaient hémiplegiques, 155/282 (55%) diplégiques et 63/282 (22%) quadriplégiques/triplégiques.

L'âge moyen était de $6,3 \pm 2,8$ ans (50% de plus de 6 ans).

Tableau 2 : Score d'amélioration de l'objectif n°1 évalué à 1, 3 et 12 mois sur EVA (médiane [Q1-Q3]).

Thématique de l'objectif	Après 1 mois	Après 3 mois	Après 12 mois
Aspects fonctionnels (n=209)	5 [3-7]	5 [3-7]	6 [4-8]
Autonomie et qualité de vie (n=32)	4 [0 -6]	5,85 [3-7]	6 [3-8]
Soins et prise en charge (n=26)	7 [5-8]	7,5 [5-8]	7,5 [3-8]

Après 12 mois de suivi, les aspects fonctionnels et l'autonomie et la qualité de vie ont été améliorés de 60% chez 50% des patients évalués ; les soins et la prise en charge ont été améliorés de 75%.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude BTOX-9060-715, des événements indésirables ont été observés chez 3/15 patients (20%) du groupe BTX-A :

- diminution de la capacité d'extension de l'index chez 2 patients,
- pollakiurie chez 1 patient.

Aucun événement indésirable n'a été observé dans le groupe placebo.

Dans l'étude Koman et al, des événements indésirables ont été observés chez 15/145 patients (10%) : 12/72 (17%) dans le groupe BTX-A versus 3/73 patients (7%) dans le groupe placebo. Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- claudication : 2/72 patients versus 0,
- douleur jambe/mollet : 2/72 patients versus 0,
- chute : 2/72 versus 1/73.

Dans le botuloscope, des événements indésirables ont été rapportés pour 35% des injections (177/509). Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- faiblesse : 72/177 (41%),
- douleurs : 67/177 (38%),
- énurésie : 18/177 (10%).

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de BTX-A ont été évaluées dans deux études randomisées versus placebo, l'une en association à un programme de rééducation et l'autre sans programme de rééducation, réalisées chez des enfants avec infirmité motrice cérébrale (étude BTOX-9060-715 et Koman) .

Dans l'étude BTOX-9060-715, 12 semaines après l'administration, la fonction du membre supérieur (évaluée par l'échelle de Melbourne) a été significativement améliorée dans le groupe BTX-A + ergothérapie (83 ± 10) par rapport au groupe ergothérapie seule (67 ± 13) soit une différence moyenne de 13 [6,1 ; 19,9], $p=0,0001$. Cette amélioration a été observée dès la 3^{ème} semaine de traitement.

Dans l'étude Koman, 12 semaines après l'administration, le pourcentage de patients répondeurs, définis par une amélioration > 2 du score composite du schéma de la marche, évalué par l'échelle modifiée « Physician Rating Scale (PRS) », a été significativement plus élevé dans le groupe BTX-A (55%) que dans le groupe placebo (32%), soit une différence absolue de 23%, $p=0,022$.

Les événements indésirables plus fréquemment rapportés dans le groupe BTX-A que dans le groupe placebo ont été : claudication, douleurs, chute, faiblesse, pollakiurie.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La spasticité constitue un handicap invalidant qui s'ajoute à celui de l'étiologie sous-jacente, peut altérer la qualité de vie et avoir des répercussions sociales et familiales importantes.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Il s'agit d'un traitement médicamenteux de première intention à utiliser en complément de la kinésithérapie.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses et administrées par voie systémique. Il existe un besoin thérapeutique.

Intérêt de santé publique :

La gravité de la spasticité tient au handicap fonctionnel et psychosocial qu'elle engendre. Le fardeau de santé publique de cette pathologie est faible dans cette population (enfants de 2 à 12 ans).

L'amélioration des handicaps est une priorité de santé publique. Les résultats des traitements existants n'étant pas satisfaisants, il existe un besoin thérapeutique qui revêt une importance en termes de santé publique.

Cependant, au vu des données disponibles, l'impact attendu de BOTOX sur la morbi-mortalité et la qualité de vie est difficilement quantifiable, même à court terme. L'impact sur le système de soins n'est pas documenté.

En conséquence, l'intérêt de santé publique pour BOTOX dans cette indication n'est pas quantifiable

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette nouvelle indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités BOTOX (toxine botulinique de type A) apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs chez l'enfant de 2 ans et plus.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{4,5}

La spasticité musculaire est une augmentation de la réponse de contraction à l'étirement et un accroissement pathologique du tonus musculaire (hypertonie) dû à l'hyperactivité des fibres afférentes. Elle peut être à l'origine de douleurs et de spasmes et provoquer une impotence fonctionnelle des membres supérieurs ou inférieurs.

Les causes de la spasticité sont les atteintes du système nerveux central de type vasculaire, traumatique, infectieux ou dégénératif. Il existe une association fréquente entre spasticité et douleur neuropathique centrale.

La spasticité a souvent un retentissement péjoratif sur la motricité et l'appareil locomoteur, mais elle peut ne pas être gênante ou même être utile. Tout malade spastique ne nécessite pas systématiquement de traitement.

La spasticité doit être analysée en tant que symptôme par une démarche identique quelle que soit son étiologie. Une éventuelle cause aggravante, stimulus nociceptif, doit être recherchée.

L'objectif thérapeutique est d'induire une diminution localisée de l'activité musculaire afin d'améliorer le fonctionnement moteur, de réduire le handicap et la gêne fonctionnelle induits par la spasticité.

Lorsqu'il est envisagé, le traitement médicamenteux doit toujours être associé à la kinésithérapie.

Les traitements de première intention s'envisagent selon le caractère localisé ou diffus de la spasticité et selon l'étiologie.

Traitements médicamenteux de la spasticité chez l'enfant (cf. annexe 3) :

La toxine botulinique A intramusculaire peut être utilisée en traitement de première intention de la spasticité localisée ou multifocales (accord professionnel). Elle représente un traitement local réversible et adaptable.

En traitement per os, seul le baclofène a l'AMM (à partir de 6 ans). Toutefois, les données ne permettent pas d'en recommander l'utilisation. Le diazépam est fréquemment utilisé malgré l'absence d'AMM dans cette indication. Compte-tenu de son effet sédatif, il doit être utilisé avec prudence et sur une courte durée (Accord professionnel).

Le baclofène intrathécal est efficace dans la spasticité. Il est principalement recommandé chez les blessés médullaires et dans la sclérose en plaques (Grade A) chez des patients dont la spasticité des membres inférieurs présente une large distribution diffusant parfois au tronc (Grade A).

L'alcool et le phénol ne représentent pas le traitement local de première intention sauf dans certains cas de spasticité particulièrement diffuse et gênante où ils peuvent parfois être utilisés en complément d'un autre traitement local (toxine botulinique) (Accord professionnel). Chez l'enfant, il est conseillé une prudence extrême au-dessous de 10 ans.

4 Fletcher D, « Spasticité et douleur », Evaluation et traitement de la douleur, SFAR 2003, p 125-133.

5 « Traitements médicamenteux de la spasticité » recommandations de bonne pratique, Afssaps juin 2009

La toxine botulinique A (BOTOX) doit être administrée par des médecins spécialistes ayant une expérience de son utilisation dans ces indications.

4.4. Population cible

La population cible est représentée par les enfants de 2 ans et plus avec une spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs d'origines diverses (AVC, SEP, traumatismes crâniens, atteintes médullaires, paralysie cérébrale ...). Les données disponibles ne permettent pas d'estimer cette population cible.

Seule la population des patients avec déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale est quantifiable en termes de population cible. Elle peut être estimée à partir des données suivantes.

La population cible est constituée par les enfants nés avec une infirmité motrice cérébrale (IMC) et présentant une spasticité unilatérale ayant conduit à une déformation du pied en équin.

L'incidence de l'infirmité motrice cérébrale (IMC) est estimée à 2 pour 1 000 naissances⁶. Selon les données de l'INSEE, environ 816 500 naissances ont été recensées en 2007. Ainsi, les enfants nés avec une IMC représentent environ 1 633 naissances par an.

Environ 85% de ces enfants présentent une spasticité¹³. Le pied en équin correspond généralement à une atteinte unilatérale soit 35% des cas (avis d'expert), ce qui représente 485 enfants par an.

La durée de traitement recouvre la période de croissance estimée en moyenne à 10 ans. Sur ces bases, la population cible de BOTOX chez les enfants avec déformation dynamique du pied en équin serait de l'ordre de 5 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication chez les patients de plus de 2 ans et à la posologie de l'AMM.

6 Cans Ch. et al. « Epidémiologie de la Paralysie Cérébrale », Motricité Cérébrale 2005; 26:51-58

Annexe 1

Test de Melbourne		
1. Atteindre vers l'avant	1.1	Amplitude du mouvement
	1.2	Précision du mouvement
	1.3	Fluidité du mouvement
2. Atteindre vers l'avant et vers le haut	2.1	Amplitude du mouvement
	2.2	Précision du mouvement
	2.3	Fluidité du mouvement
3. Atteindre sur le côté et vers le haut	3.1	Amplitude du mouvement
	3.2	Précision du mouvement
	3.3	Fluidité du mouvement
4. Prendre le crayon		
5. Tenir le crayon pour dessiner		
6. Lâcher le crayon	6.1	Amplitude du mouvement
	6.2	Qualité du mouvement
	6.6	Précision du mouvement
7. Prendre un bonbon		
8 Lâcher le bonbon	8.1	Amplitude du mouvement
	8.2	Qualité du mouvement
	8.3	Précision du mouvement
9. Manipuler le cube	9.1	Dextérité digitale
	9.2	Fluidité du mouvement
10. Pointer du doigt	10.1	Carré rouge
	10.2	Carré vert
	10.3	Carré jaune
	10.4	Carré bleu
11. Passer la main sur la tête du front à la nuque	11.1	Amplitude du mouvement
	11.2	Fluidité du mouvement
12. Atteindre la fesse avec la paume de la main	12.1	Amplitude du mouvement
	12.2	Fluidité du mouvement
13. Prôno-supination		
14. Passer la baguette d'une main à l'autre		
15. Atteindre l'épaule oppose	15.1	Amplitude du mouvement
	15.2	Précision du mouvement
	15.3	Fluidité du mouvement
16. Porter la main à la bouche et la redescendre	16.1	Amplitude du mouvement
	16.2	Précision du mouvement
	16.3	Fluidité du mouvement
	16.4	Vitesse du mouvement

Annexe 2

HJE

Fax 0472384897

23 Nov 2009 19:04 P001/001

N° d'inclusion

□ □ □ □ □ □ □ □

2. Physicians Rating Scale - Membre inférieur (Koman modifié Corry, Boyd)

			Gauche	Droit
Attitude du genou au mi-appui, en flexion	Sévère > 15°	0		
	Modéré 10° à 15°	1		
	Faible < 10°	2		
	Neutre	3		
Attitude du genou au mi-appui, recurvatum	Faible < 5°	2		
	Modéré 5° à 10°	1		
	Sévère > 10°	0		
		3		
Contact initial	Orteils	0		
	Avant-pied	1		
	Plantigrade	2		
	Talon	3		
Enchaînement du contact du pied (déroulement du pas)	Contact orteils / orteils (reste en équin)	-1		
	Contact plantigrade / soulèvement précoce du talon	0		
	Contact plantigrade / pas de soulèvement précoce du talon	1		
	Contact occasionnel du talon / plantigrade	2		
	Contact initial du talon / orteil (déroulement normal du pas)	3		
Moment du soulèvement du talon	Pas de contact du talon	0		
	Très précoce (entre 0 et 25% de la phase d'appui)	1		
	Légèrement précoce (entre 25 et 50% de la phase d'appui)	2		
	En fin de phase d'appui	3		
	Aucun soulèvement du talon (après appui plantigrade = type « Crouch »)	0		
Arrière-pied	Varus	0		
	Valgus	1		
	Normalité	2		
Base d'appui	Attitude franche « en ciseaux »	0		
	Base d'appui étroite	1		
	Base d'appui large	2		
	Base d'appui normale (=largeur des épaules)	3		
Aides techniques	Déambulateur (ant. ou post.) avec assistance d'un tiers	0		
	Déambulateur sans assistance	1		
	Cannes	2		
	Aucune, périmètre de marche > 10 m	3		
Evolution	Pire	-1		
	Aucune (ou première évaluation)	1		
	Meilleur	2		

TOTAL (score parfait : 22 par côté)

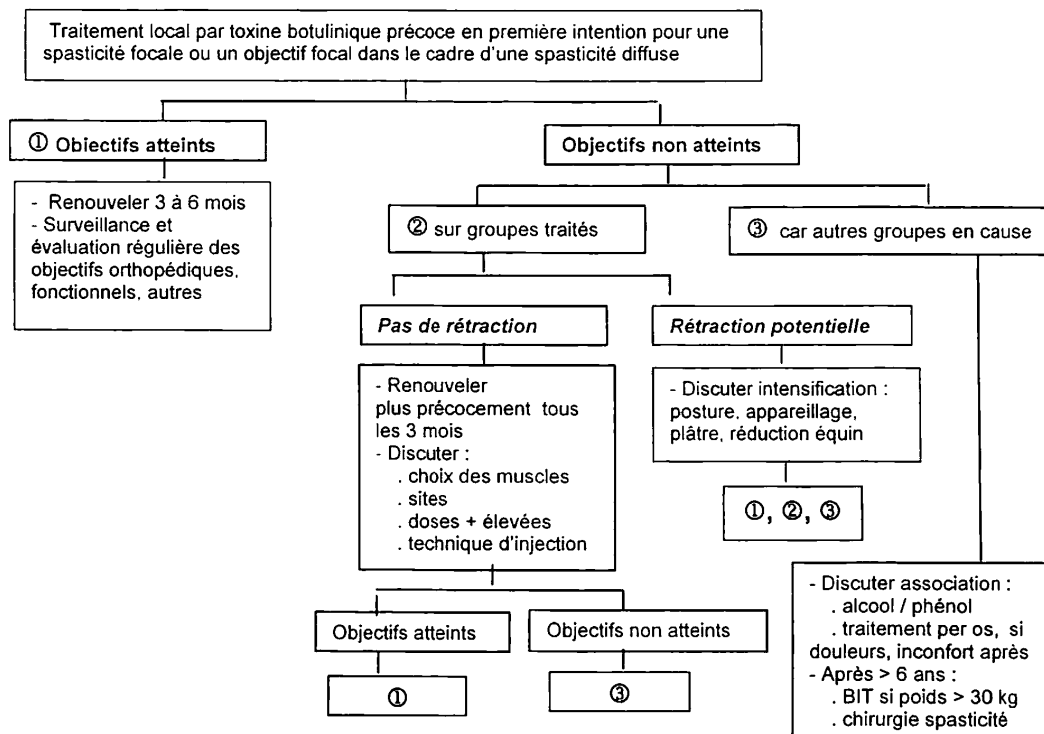
□ □

Annexe 3
Principes généraux de traitement chez l'enfant paralysé cérébral (Afssaps – juin 2009)

Enfant paralysé cérébral

Principes généraux

- Eviter les traitements per os
- Toujours masso-kinésithérapie
- Toujours appareillages : de jour et/ou de nuit et/ou de postures
- Identifier les groupes musculaires où la spasticité est :
 - . la plus gênante par rapport à des objectifs fonctionnels ou non
 - . la plus délétère par rapport à la croissance osseuse et à la prévention des déformations orthopédiques





HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 juillet 2012

BOTOX 50 UNITES ALLERGAN poudre pour solution injectable

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) et d'une bague (aluminium),
boîte de 1 (CIP : 34009 370 831-4 0)

BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) et d'une bague (aluminium),
boîte de 1 (CIP : 34009 562 088-8 3)

BOTOX 200 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) et d'une bague (aluminium),
boîte de 1 (CIP : 34009 370 832-0 1)

Laboratoire ALLERGAN FRANCE SAS

toxine botulinique de type A

Code ATC : M03AX01 (myorelaxant à action périphérique)

Liste I – Réservé à l'usage hospitalier.

Date de l'AMM : 22 août 2011 pour l'extension d'indication.

(Procédure d'enregistrement nationale ; BOTOX fait l'objet d'un plan de gestion de risque)

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'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. »

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Toxine botulinique de type A¹.

1.2. Indications

Nouvelle indication faisant l'objet de cet avis :

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

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

« Adultes et enfants de plus de 12 ans :

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

Adultes et enfants de 2 ans et plus :

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

1.3. Posologie et modalités d'administration

« Recommandations générales :

[...] Les doses recommandées de BOTOX ne sont pas interchangeables avec les autres préparations de toxines botuliniques. Elles sont exprimées en unités ALLERGAN².

[...]

Posologie :

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

Une instillation intravésicale d'une solution anesthésique diluée avec ou sans sédation associée, ou une anesthésie générale peut être pratiquée avant l'injection selon les pratiques locales. En cas d'instillation d'anesthésique local, la vessie doit être drainée et rincée par une solution de chlorure de sodium stérile avant de poursuivre la procédure d'injection.[...] **La dose**

1 La toxine botulique est produite par Clostridium botulinum. Son action est curaromimétique : elle inhibe notamment la libération d'acétylcholine au niveau pré-synaptique des terminaisons nerveuses de la plaque motrice, empêchant ainsi la contraction de la fibre musculaire. Son action est transitoire et réversible. Après injection dans le détrusor, elle inhibe le message éfférent contrôlant l'activité motrice du détrusor.

2 Une UNITE ALLERGAN correspond à la dose létale 50 (DL50) du produit reconstitué et injecté par voie intrapéritonéale chez la souris.

recommandée est de 200 unités de BOTOX réparties en 30 injections d'un volume de 1 ml (soit environ 6,7 unités) dans le détrusor. [...]

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.

[...] 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 dans les études de phase III : 256 à 295 jours avec 200 unités ALLERGAN de BOTOX) et en respectant un intervalle minimum de 3 mois.

Technique d'injection :

Voie intramusculaire stricte suivant l'indication. [...] Chez les patients adultes atteints d'hyperactivité détrusorienne neurologique, ce traitement médicamenteux par injection dans le détrusor doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire associant médecin urologue et médecin de médecine physique et de réadaptation ayant reçu une formation spécifique d'utilisation de la toxine botulinique dans cette indication sous la supervision d'un urologue. Les injections de toxine botulinique doivent être réalisées sous visualisation cystoscopique, via un cystoscope flexible ou rigide, en évitant le trigone. [...] »

1.4. Acte associé

L'administration de BOTOX consiste en une injection intradétrusorienne à l'aide d'un cystoscope.

L'acte permettant l'administration de BOTOX a été décrit dans la CCAM : il s'agit de l'« injection de toxine botulique dans la musculature vésicale, par urétrocystoscopie » (code JDLE900, chapitre 8.2.3.12, version 28 du 07/07/2012). Cet acte n'est actuellement pas pris en charge par l'Assurance maladie mais est en cours d'examen en vue de cette prise en charge.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2012)

M	Muscle et squelette
M03	Myorelaxants
M03A	Myorelaxants à action périphérique
M03AX	Autres myorelaxants à action périphérique
M03AX01	Toxine botulique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant.

A noter : Il existe d'autres spécialités (agrées aux Collectivités) à base de toxine botulinique de type A (DYSPOORT 300 et 500 unités Speywood ; XEOMIN 50 et 100 unités DL50) ou de toxine botulinique de type B (NEUROBLOC). Elles ne sont pas indiquées dans cette situation clinique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Des médicaments de la classe des parasympholytiques ou anticholinergiques^{3, 4}

	Indication AMM	SMR/ASMR Prise en charge
VESICARE 5 mg et 10 mg, comprimé pelliculé (dci : solifénacine succinate) Lab. Astellas Pharma	« 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. »	Modéré ASMR IV SSoc 30% ; Coll.
DITROPAN 5 mg, comprimé sécable et ses génériques (dci : oxybutynine chlorhydrate) Lab. Sanofi Aventis France	« Incontinence urinaire, impériosité urinaire et pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une instabilité idiopathique du détruseur ou d'atteintes vésicales neurogènes ».	Modéré ASMR : NR SSoc 30% ; Coll.
CERIS 20 mg, comprimé enrobé (dci : trospium chlorure) Lab. Rottapharm	« 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 détruseur) »	Modéré ASMR V vs VESICARE SSoc 30% ; Coll.

NR : non renseigné

2.4. Autre traitement

Chirurgie urologique.

3 DETRUSITOL 1 mg et 2 mg, comprimé pelliculé (dci : toltérodine, Lab. Pfizer) est indiqué dans le « traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale ». Cette spécialité n'a jamais été évaluée par la Commission de la transparence. Elle est commercialisée mais non remboursée.

4 La spécialité TOVIAZ, à cette date, n'est pas inscrite. Elle a fait l'objet d'un avis favorable à l'inscription de la Commission en date du 15 février 2012.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de BOTOX (toxine botulinique de type A) dans le traitement l'hyperactivité détrusorienne neurologique repose sur :

- les résultats de deux études de recherche de doses (études 511 et 518). En raison de leur objectif, seules les données de tolérance seront détaillées.
- deux études pivots comparatives versus placebo de même méthodologie (études 515 et 516). Les données des deux études ont été regroupées par étiologie de l'hyperactivité détrusorienne (SEP ou blessure médullaire) dans une analyse post-hoc.

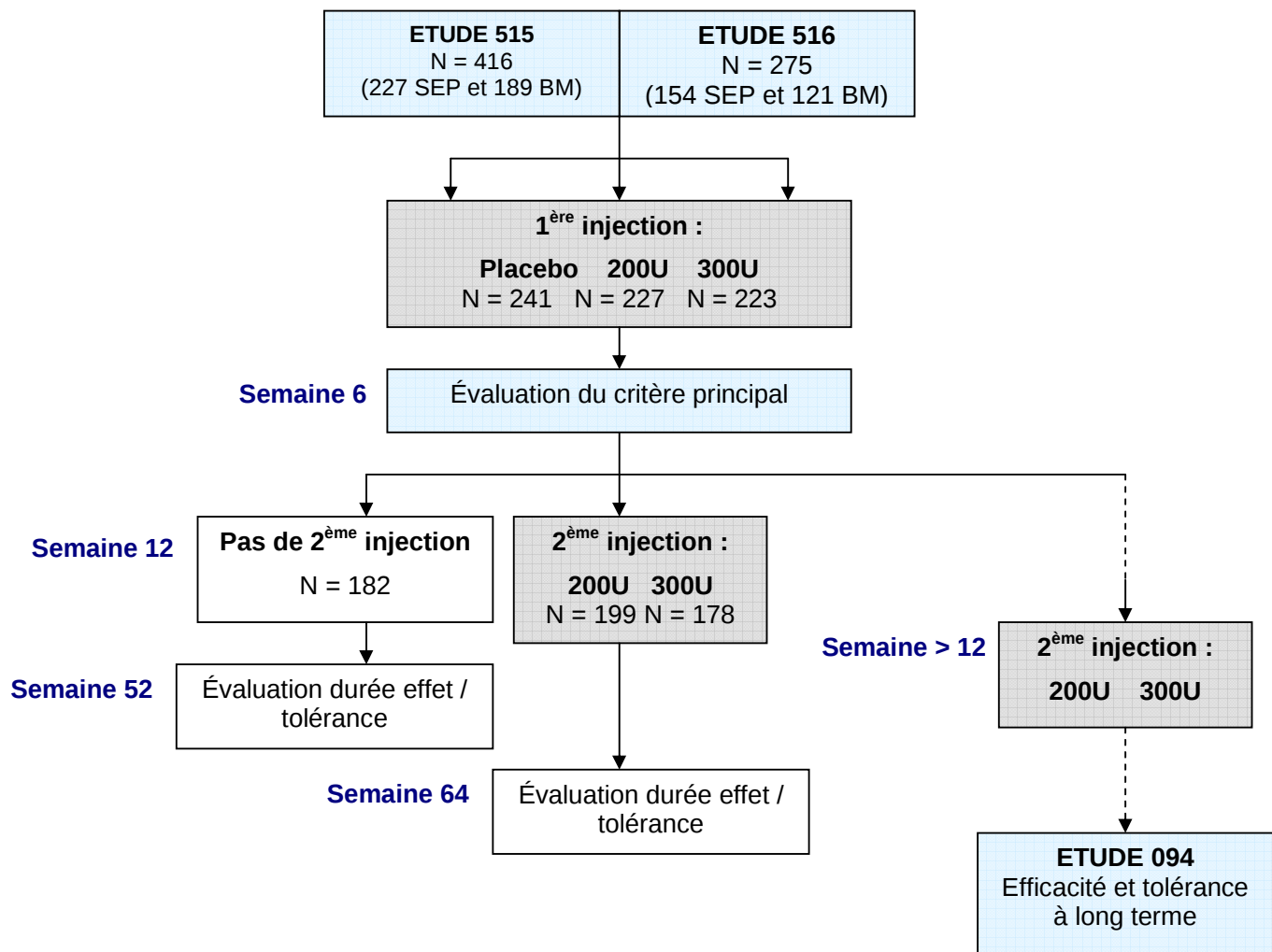
3.1. Données d'efficacité

Objectif des études 515 et 516

Les études 515 et 516 avaient pour objectif principal de comparer l'efficacité de 2 doses (200 et 300 U) de toxine botulinique au placebo sur la réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire hebdomadaires de la toxine botulinique de type A, 6 semaines après une injection par voie intradétrusorienne chez des patients blessés médullaires (BM) ou ayant une sclérose en plaques (SEP) en échec (inefficacité ou intolérance) d'un traitement par un anticholinergique.

Méthodologie

Ces deux études de supériorité étaient randomisées en double-aveugle, contrôlées en trois groupes parallèles : toxine botulinique de type A (200 ou 300U) et placebo (solution de chlorure de sodium 0,9%).



La randomisation a été stratifiée par centre selon l'étiologie (lésion de la moelle épinière ou sclérose en plaques) et l'utilisation ou non d'un traitement anticholinergique concomitant.

Hypothèses pour le calcul du nombre de sujets nécessaires :

Afin de tenir compte des sorties d'essai, 87 patients par groupe de traitement ont été estimés nécessaires pour l'étude 516 (taux d'attrition estimé à 10%) et 135 patients par groupe de traitement pour l'étude 515 (taux d'attrition de 25%). Une différence de 7,5 épisodes entre le groupe BOTOX et le groupe placebo sur le changement de la fréquence hebdomadaire des épisodes d'incontinence urinaire entre l'inclusion et la semaine 6 était attendue en considérant que la fréquence moyenne hebdomadaire à l'inclusion serait de 25 épisodes.

Critères d'inclusion :

- âge $\geq$ 18 ans
- poids $\geq$ 50 kg
- ayant au moins 14 épisodes d'incontinence par semaine et pas plus de 2 jours sans incontinence depuis au moins 3 mois.
- incontinence par hyperactivité détrusorienne neurologique, due soit à des lésions traumatiques de la moelle épinière, soit à une sclérose en plaques⁵
- en échec au traitement par un ou plusieurs médicaments anticholinergiques définie par une réponse jugée insuffisante par l'investigateur après au moins 1 mois de traitement à dose optimale ou des effets indésirables intolérables.

Parmi les critères de non-inclusion :

- volume d'urine par 24 heures $>$ 3 000 ml avant la randomisation et volume résiduel post-mictionnel $>$ 200 ml (pour les patients ayant une miction spontanée ou une miction mixte (auto-sondages intermittents associés à des mictions spontanées).
- élévation deux fois supérieures à la normale de la créatininémie,
- antécédents d'hématurie,
- cystite interstitielle,
- présence de calculs dans la vessie dans les 6 mois précédant l'inclusion.
- antécédent de cancer de la vessie ou suspicion d'une anomalie cytologique urinaire, cancer de la prostate.
- antécédent d'hémophilie ou autres déficits de facteur de la coagulation ou troubles provoquant une diathèse hémorragique.

Traitements à l'étude :

Toxine botulinique injectée en 30 points de 1 ml, répartis sur l'ensemble du détrusor sauf le trigone. Les injections étaient faites à l'aide d'un cytoscope (endoscope). Deux doses étaient possibles : 200 ou 300U.

Une seconde injection (traitement 2) de 200 ou 300U de BOTOX pouvait être faite douze semaines après la première. Dans ce cas, une réduction de moins de 30% des épisodes d'incontinence urinaire hebdomadaires par rapport à l'inclusion pour les patients de l'étude 516 ou de moins de 50% pour ceux de l'étude 515 étaient notamment requises. Tous les patients recevaient alors BOTOX (200 ou 300U). Les patients qui avaient reçu comme 1^{er} traitement BOTOX continuaient à être traités avec la même dose. Ceux ayant reçu une injection de placebo recevaient soit BOTOX 200U, soit BOTOX 300U selon un calendrier de randomisation pré-assigné.

La durée de suivi des patients ayant reçus BOTOX a été de 52 semaines pour les malades ayant eu une injection, de 64 semaines en cas de deuxième injection à la 12^e semaines ce qui a permis de collecter jusqu'à cette échéance des données de tolérance et d'estimer la durée de l'effet. Les malades ayant eu $\geq$ 2 injections, la deuxième sollicitée après la 12^e semaines n'ont

⁵ Les patient avec une SEP utilisaient une assistance bilatérale et pouvant marcher approximativement sur 20 mètres sans repos (score EDSS $\leq$ 6,5).

pas été pris en compte dans l'analyse d'efficacité mais ont été inclus dans l'étude 094⁶, de tolérance.

Co-traitements :

- Médicament(s) anticholinergique(s) : ils pouvaient être poursuivis pendant la durée de l'étude sans modification de posologie.
- Anesthésie locale par sédation ou générale selon la demande du patient.
- Antibiothérapie : dans les 3 jours précédant la 1^{ère} injection. En cas de 2^{ème} injection et pour les patients ayant un ECBU positif, un antibiotique adapté à l'antibiogramme devait être administré au moins 5 jours avant la mise sous traitement et poursuivi pendant 3 jours (ou plus si nécessaire).

Critère principal de jugement :

Réduction moyenne du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par semaine⁷ à la 6^{ème} semaine suivant la 1^{ère} injection.

Parmi les nombreux critères secondaires d'efficacité :

- Proportion de patients « répondeurs » à la 6^{ème} semaine ; ce sont ceux ayant eu une réduction d'au moins 50% des épisodes d'incontinence urinaire à la 6^{ème} semaine.
- Proportion de patients « continents » à la 6^{ème} semaine : ce sont ceux ayant eu une réduction d'au moins 100% des épisodes d'incontinence urinaire à la 6^{ème} semaine.
- Qualité de vie du patient : mesurée à l'aide de l'échelle I-QOL dont le score total⁸ varie de 0 (dégradation maximale) à 100. Une amélioration a été jugé comme pertinente si le score total augmentait d'au moins 8 points par rapport à l'inclusion.
- Durée de l'effet du traitement défini comme le temps écoulé entre la 1^{ère} injection et la date de requalification pour la seconde injection.

Des paramètres urodynamiques mesurés par cystomanométrie⁹ ont aussi évalué le fonctionnement vésical 6 semaines après l'injection :

- Capacité cystomanométrique maximale¹⁰ (CCM en ml). Elle mesure la capacité de la vessie à retenir l'urine. Une valeur significativement accrue pourrait permettre d'estimer indirectement l'espacement des autosondages.
- Pression maximale du détrusor¹¹ (Pmax en cm H₂O). Sa réduction, en diminuant le risque de reflux vésico-urétéral, préviendrait la détérioration des voies urinaires supérieures¹².

Trois populations d'analyses ont été définies :

- Population en intention de traiter (ITT) : patients randomisés.
- Population per protocole (PP) : patients randomisés et absence d'écart au protocole.
- Population de tolérance : patients randomisés ayant reçu au moins un traitement.

L'analyse du critère principal de jugement a été faite dans la population ITT en gérant les données manquantes par la méthode LOCF¹³. Seuls les résultats obtenus avec 200 unités

6 L'étude 094 évalue la tolérance de BOTOX lors d'administrations réitérées. Il s'agit d'une étude extension, en ouvert, des études 515 et 516 : sont concernés des patients retraités par BOTOX (200U ou 300U) plus de 12 semaines après la 1^{ère} injection. Une durée supplémentaire de suivi de 3 ans est prévue.

7 Le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire hebdomadaires a été enregistré à l'aide d'un calendrier mictionnel rempli quotidiennement par le patient pendant une période consécutive de 7 jours avant chaque visite de contrôle.

8 Le calcul du score I-QOL « Incontinence Quality of Life » se fait selon la formule : [(Somme des items – score le plus petit)/score moyen brut] × 100. L'évaluation a été faite lors de la visite de randomisation, puis aux visites des semaines 6, 12, 24, puis toutes les 6 semaines (en alternance entre visite sur site ou par téléphone) jusqu'à la visite de fin d'étude à la 52^{ème} semaine.

9 La cystomanométrie consiste à enregistrer les pressions qui règnent dans la vessie quand elle est vide et au cours du remplissage de la vessie.

10 La CCM est obtenue en soustrayant la quantité d'urine résiduelle au volume d'eau perfusé. Elle correspond au volume maximal de remplissage de la vessie auquel le clinicien décide de stopper l'instillation. Cette décision est prise devant l'apparition d'une douleur, d'une pression intra-détrusorienne élevée ou d'un volume de remplissage jugé important. Sa valeur normale chez la femme est de l'ordre de 600 mL.

11 La Pmax est mesurée pendant la 1^{ère} contraction non inhibée de la vessie (en cm H₂O). Elle est calculée en soustrayant la pression du détrusor au cours de la première contraction à la pression du détrusor au début du remplissage vésical. Au-delà de 40 cm, sa valeur est considérée comme anormalement élevée.

12 Foley SJ, McFarlane JP, Shah PJ. Vesico-ureteric reflux in adult patients with spinal injury. Br J. Urol. 1997;79(6):888-891.

13 Dans une analyse LOCF (Last Observation Carried Forward), la dernière observation de chaque participant est considérée comme le résultat, même si le moment de cette observation ne coïncide pas avec le moment prévu pour la mesure.

ALLERGAN sont présentés puisque correspondant à la posologie AMM. Les analyses secondaires ont été faites dans la population ITT et PP selon un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA).

Résultats

Caractéristiques de la population évaluée

Les études 515 et 516 se sont déroulées entre le 8 septembre 2006 et le 4 mai 2010 dans 177 centres ; 14 patients ont été inclus par 7 centres en France.

Au total, 691 patients ont été randomisés dont 416 dans l'étude 515 (132 dans le groupe BOTOX 300, 135 dans le groupe BOTOX 200 et 149 dans le groupe placebo) et 275 dans l'étude 516 (91 dans le groupe BOTOX 300, 92 dans le groupe BOTOX 200 et 92 dans le groupe placebo).

Parmi eux, 559 (80,9%) ont reçu au moins une injection et ont été suivis jusqu'à 52 semaines : 230/275 patients (83,6%) dans l'étude 516 et 329/416 patients (79,1%) dans l'étude 515. Parmi ces 559 patients, 377 ont reçu une seconde injection de BOTOX, 346 (91,8%) ont été suivis jusqu'à 64 semaines.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été comparables entre les groupes de traitement (BOTOX 200, BOTOX 300 et placebo)¹⁴. En particulier, les patients étaient âgés en moyenne de 45,9 ans et avaient une hyperactivité du détrusor d'origine neurologique (HDN) depuis près de 7,7 ans. Ces patients avaient en moyenne 31,7 ($\pm 20,67$) épisodes d'incontinence urinaire par semaine, soit en moyenne de 4,8 ($\pm 3,33$) épisodes par jour (étude 516) à 4,4 ($\pm 2,71$) (étude 515). La capacité cystomanométrique à l'inclusion était de 252 ml ($\pm 146,29$) en moyenne et donc bien en dessous de celle d'un sujet sain (± 400 ml). Néanmoins, à l'inclusion, des différences entre les blessés médullaires et ceux ayant une SEP ont été relevées :

- Les patients blessés médullaires étaient plus jeunes (âge moyen de 41 ans avec plus de 47% de patients âgés de moins de 40 ans) que ceux ayant une SEP (âge moyen de 49,9 ans avec plus de 71 % d'entre eux âgés de plus de 40 ans)
- Les patients blessés médullaires étaient majoritairement des hommes (69,8% dans l'étude 515 et 73,6% dans l'étude 516) alors que les patients ayant une SEP étaient majoritairement des femmes (82,8% dans l'étude 515 et 79,9% dans l'étude 516).
- Si la survenue des lésions médullaires était plus récente que celle des symptômes de la SEP (9,5 ans versus 14 ans), les conséquences de l'HDN étaient plus importantes chez les patients blessés médullaires :
 - Le mode mictionnel au moment de l'inclusion était dans 86,2% des cas l'autosondage pour les blessés médullaires contre 29,7% pour les patients ayant une SEP.
 - La pression maximale du détrusor lors de la 1^{ère} CNID à l'inclusion était plus élevée chez les patients blessés médullaires (58,1 cmH₂O) que chez ceux ayant une SEP (39,7 cmH₂O). Or au-delà de 40 cmH₂O, un risque accru de reflux vésico-urétéral avec à terme apparition possible de lésions rénales est évoqué.

Co-traitements : bien que les patients inclus aient été considérés en échec aux anticholinergiques (684/691 soit 99%), près de 50% des patients ayant une SEP ont poursuivi le traitement anticholinergique. Parmi les blessés médullaires, cette proportion a été similaire dans l'étude 515 et a atteint près de 72% dans l'étude 516.

Seuls les résultats du groupe BOTOX 200 sont rapportés dans cet avis conformément à la posologie validée par l'AMM de BOTOX.

14 En considérant les données groupées des deux études (toutes étiologies confondues).

Résultats de l'étude 515

Critère principal de jugement : 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 6^{ème} 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 ajustée¹⁵ de - 9,29 épisodes d'IU hebdomadaires (IC 95% [- 13,16 ; - 5,42], $p < 0,001$).

Critères secondaires d'efficacité : les résultats confortent ceux observés sur le critère principal et sont en faveur d'une plus grande efficacité du BOTOX 200 en comparaison au placebo :

- **Proportion de patients répondeurs :** à la 6^{ème} semaine, il y a eu en moyenne 2 fois plus de patients répondeurs dans le groupe BOTOX 200 (74,8% : 101/135) que dans le groupe placebo (38,3% : 57/149), $p < 0,001$.
- **Proportion de patients continents :** à la 6^{ème} semaine, il y a eu en moyenne près de 4 fois plus de patients continents dans le groupe BOTOX 200 (36,3% : 49/135) que dans le groupe placebo (10,1% : 15/149), $p < 0,001$.
- **Qualité de vie :** à la 6^{ème} semaine, le score moyen de l'I-QOL a été plus élevé dans le groupe BOTOX 200 que dans le groupe placebo avec une augmentation du score moyen de + 15,75 points en faveur du groupe BOTOX 200 par rapport au groupe placebo, $p < 0,001$.
- **Durée de l'effet du traitement :** la durée médiane de l'effet du traitement a été de 256 jours [212 jrs ; 296 jrs] versus 92 jours [87 jrs ; 107 jrs] dans le groupe placebo, soit une durée de l'effet 2,7 fois plus longue avec BOTOX 200, $p \leq 0,001$.

Critères urodynamiques (à la semaine 6) :

- **Capacité cystomanométrique maximale (CCM) :** par rapport à l'inclusion, l'augmentation de la CCM a été de + 151,2 ml dans le groupe BOTOX 200 et de +15,5 ml dans le groupe placebo. Une augmentation de la valeur moyenne de la CCM de 123,9 ml (IC 95% [89,06 ; 158,73]) a donc été observée en faveur du groupe BOTOX 200 par rapport au groupe placebo, $p < 0,001$.
- **Pression maximale du détrusor lors de la 1^{ère} CNID :** par rapport à l'inclusion, la PdMax a diminué de - 35,1 cmH₂O dans le groupe BOTOX 200 et de - 2,4 cmH₂O dans le groupe placebo. Une diminution supplémentaire de - 24,44 cmH₂O de la Pdmax (IC 95% [-37,52 ; - 11,36]) a donc été observée dans le groupe BOTOX 200 par rapport au groupe placebo, $p < 0,001$.

Les résultats sont similaires si on tient compte de la poursuite ou non du traitement anticholinergique.

Résultats après une seconde injection de BOTOX 200 (cycle 2) :

Une deuxième injection de BOTOX 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. A titre indicatif, les résultats sont les suivants :

¹⁵ Cette différence est un écart ajusté. Une analyse de covariance a été faite avec la valeur basale comme covariable et les facteurs de stratification de la randomisation comme facteurs d'ajustement.

Tableau 1 – Étude 515 : nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire hebdomadaires à la semaine 6 du cycle 2

Visites	Paramètres statistiques	Nb moyen d'épisodes d'IU hebdomadaires à la semaine 6	
		BOTOX 200U /BOTOX 200U N=74/135	Placebo/BOTOX 200U N=51/149
A l'inclusion du cycle 1	N Moyenne (ET) à l'inclusion de l'étude 515 (cycle1) *	N=74 31,1 (±17,81)	N=51 28,3 (±15,82)
A l'inclusion du cycle 2	N Moyenne (ET) à l'inclusion du 2 nd cycle de traitement**	N=74 28 (±22,29)	N=51 32,6 (±26,71)
Evaluation à la Semaine 6 du cycle 2	N Moyenne (ET)	N=74 12,5 (±24,93)	N=51 10 (±17,35)
Semaine 6 du cycle 2	N Nb (%) de patients répondeurs	N=74 48/66 (72,7%)	N=51 37/47 (78,7%)
	Nb (%) de patients continents	26/66 (39,4%)	17/47 (36,2%)

*Correspond au cycle 1, c'est-à-dire lors de l'inclusion dans l'étude

**Correspond au cycle 2, c'est-à-dire lors d'une 2^{nde} injection par BOTOX 200 pour les patients du groupe BOTOX 200 et à une 1^{ère} injection par BOTOX 200 pour les patients initialement traités par Placebo et randomisés dans le groupe Placebo/BOTOX 200.

Résultats de l'étude 516

Critère principal de jugement : à l'inclusion, le nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire (IU) hebdomadaires était de 32,5 (± NC) dans le groupe BOTOX 200U et de 36,7 (± 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 ± 18,06) comparé au groupe placebo (-13,2 ± 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.

Critères secondaires d'efficacité : les résultats confortent ceux observés sur le critère principal et sont en faveur d'une plus grande efficacité du BOTOX 200 en comparaison au placebo :

- **Proportion de patients répondeurs :** à la 6^{ème} semaine, il y a eu 2 fois plus de patients répondeurs dans le groupe BOTOX 200 (77,2% : 71/92) que dans le groupe placebo (39,1% : 36/92), p<0,001.
- **Proportion de patients continents :** à la 6^{ème} semaine, il y a eu 5 fois plus de patients continents dans le groupe BOTOX 200 (38% : 35/92) que dans le groupe placebo (7,6% : 7/92), p<0,001.
- **Qualité de vie :** à la 6^{ème} semaine, la différence observée sur l'augmentation du score moyen de l'I-QOL a été de + 12,32 points en faveur du groupe BOTOX 200 par rapport au groupe placebo, p<0,001.
- **Durée de l'effet du traitement :** la durée médiane de l'effet du traitement a été 295 jours [211 ; 338] chez les patients du groupe BOTOX 200 versus 92 jours [86 ; 127] chez ceux du groupe placebo, soit une durée de l'effet 3,2 fois plus longue avec BOTOX 200, p≤0,001.

Critères urodynamiques (à la semaine 6) :

- **Capacité cystomanométrique maximale (CCM)** : par rapport à l'inclusion, l'augmentation de la CCM a été de + 157 ml dans le groupe BOTOX 200 et de +6,5 ml dans le groupe placebo, soit une augmentation supplémentaire de la CCM de 148,03 ml (IC 95% [101,8 ; 194,25]) dans le groupe BOTOX 200 par rapport au groupe placebo, $p < 0,001$.
- **Pression maximale du détrusor lors de la 1^{ère} CNID** : par rapport à l'inclusion, la PdMax a diminué de - 28,5 cmH₂O dans le groupe BOTOX 200 et de + 6,4 cmH₂O dans le groupe placebo, soit une diminution moyenne supplémentaire de - 30,72 cmH₂O (IC 95% [-45,46 ; -15,97]) dans le groupe BOTOX 200 par rapport au groupe placebo, $p < 0,001$.

Les résultats sont similaires si on tient compte de la poursuite ou non du traitement anticholinergique.

Résultats après une seconde injection de BOTOX (cycle 2) :

Une deuxième injection de BOTOX 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.

A titre indicatif, il a été observé à la 6^{ème} semaine du cycle 2 :

Tableau 2 - Étude 516 : nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire hebdomadaires à la semaine 6 post-traitement du cycle 2 (2^{ème} injection)

Visites	Paramètres statistiques	Nb moyen des épisodes d'IU hebdomadaires à la semaine 6 du cycle 2	
		BOTOX 200U /BOTOX 200U N=42	Placebo/BOTOX 200U N=32
A l'inclusion du cycle 1	N Moyenne (ET) à l'inclusion de l'étude 516 (cycle1) *	N=42 37,2 (±20,03)	N=32 34,4 (±18,49)
A l'inclusion du cycle 2	N Moyenne (ET) à l'inclusion dans le 2 nd cycle de traitement**	N=42 38,9 (±33,61)	N=30 36,2 (±26,45)
Evaluation à la Semaine 6 du cycle 2	N Moyenne (ET)	N=42 16,8 (±29,86)	N=30 5,6 (±9,64)
Semaine 6 du cycle 2	N Nb (%) de patients répondeurs	N=42 32/42 (76,2%)	N=32 26/30 (86,7%)
	Nb (%) de patients continents	8/42 (19%)	11/30 (36,7%)

*Correspond au cycle 1, c'est-à-dire lors de l'inclusion dans l'étude

**Correspond au cycle 2, c'est-à-dire lors d'une 2^{nde} injection par BOTOX 200 pour les patients du groupe BOTOX 200 et à une 1^{ère} injection par BOTOX 200 pour les patients initialement traités par Placebo.

Analyse groupée des résultats des deux études

L'analyse par étiologie de l'hyperactivité détrusorienne (SEP ou blessure médullaire) des données groupées des 2 études 515 et 516 a montré sur le critère principal de jugement à la 6^{ème} semaine :

- **Chez les patients blessés médullaires** : la réduction du nombre moyen d'épisodes d'IU hebdomadaires en faveur du groupe BOTOX 200U a été de -13,52 épisodes d'IU hebdomadaires (IC 95% [-18,43 ; -8,62], p<0,001). La proportion de patients répondeurs a été de 70,1% dans le groupe BOTOX 200U et 26,4% dans le groupe placebo et 30,9% des patients du groupe BOTOX 200 étaient continents comparé à 7,3% dans le groupe placebo.
- **Chez les patients ayant une SEP sous ASIP (auto-sondage Intermittent Propre)** : la réduction du nombre moyen d'épisodes d'IU hebdomadaires en faveur du groupe BOTOX 200U a été de - 11,63 épisodes d'IU hebdomadaires (IC 95% : [- 17,42 ; - 5,84], p<0,001). La proportion de patients répondeurs était de 95,1% dans le groupe BOTOX 200U comparé à 47,6% dans le groupe placebo et 61% des patients du groupe BOTOX 200 étaient continents comparé à 7,1% dans le groupe placebo.

Tableau3 - Résultats groupés des études 515 et 516 quel que soit le mode mictionnel (avec ou sans autosondage) (population en ITT traitée par BOTOX 200U)

Evaluation à la semaine 6		CYCLE 1
		BOTOX 200 U N = 318
Épisodes d'IU/semaine	N ↓ moyenne	302 -22,5
Répondeurs	↓50 % des épisodes IU/semaine ↓ de 100 % des épisodes IU/sem	79,1 % 37,7 %
CCM	↗ moyenne en ml	+153,6
PdMax lors 1ère CNID	↓ moyenne en cm H ₂ O	-32,4
Score I-QoI	variation moyenne	N=309 +27,65
Répondeurs (I-QoI)	↗ ≥ 11 points	65,7 %

Tableau 4 - Résultats groupés des études 515 et 516 à la 2^e injection et quel que soit le mode mictionnel (avec ou sans autosondage) (population sous ASIP en ITT)

Evaluation à la 6 ^{ème} semaine	CYCLE 2	
	BOTOX 200U/BOTOX 200U N = 119	Placebo/BOTOX 200U N = 60
Épisodes d'IU/semaine ↓ moyenne	N= 61 -20,6	N= 47 -23,1
CCM ↗ moyenne en ml	N= 55 +146,9	N= 44 +154,4
PdMax lors 1ère CNID variation moyenne en cm H ₂ O	N= 18 -34,9	N= 17 -34,8

3.2. Effets indésirables

3.2.1 Données provenant des études cliniques évaluant BOTOX dans le traitement de l'incontinence par hyperactivité détrusorienne neurologique due à une blessure médullaire ou à une SEP.

Les données de tolérance considérées sont tirées des études de phase II (étude comparative randomisée versus placebo : 511 ; étude de recherche de doses : 518) et de phase III (515 et 516), soit 809 patients : 275 patients dans le groupe 300U, 262 dans le groupe 200U et 272 sous placebo. Le suivi a été réalisé sur 52 semaines pour les patients ayant reçu une seule injection et jusqu'à 64 semaines pour les 462 patients ayant reçu 2 injections.

Les effets notifiés pouvaient être liés à la toxine botulique, à la procédure d'injection par voie endoscopique et/ou à la pratique de l'autosondage comme mode mictionnel.

Analyse des effets indésirables selon la dose (résultats groupés des quatre études)

Tableau 5 - Effets indésirables affectant $\geq 3\%$ des patients au cours des cycles 1 (52 semaines) et cycles 2 (64 semaines).

	CYCLE 1			CYCLE 2			
	BOTOX 300 N=235	BOTOX 200 N=262	Placebo N=272	BOTOX 300/ BOTOX 300 N=125	BOTOX 200/ BOTOX 200 N=149	Placebo/ BOTOX 300 N=79	Placebo/ BOTOX 200 N=91
TOTAL	81 (34,5%)	84 (32,1%)*	44 (16,2%)	20 (16,0%)	20 (13,4%)	27 (34,2%)	24 (26,4%)
Infection urinaire	15 (6,4 %)	19 (7,3%)	12 (4,4%)	5 (4,0%)	7 (4,7%)	6 (7,6%)	6 (6,6%)
Rétention urinaire	48 (20,4%)	45 (17,2%)*	7 (2,6%)	7 (5,6%)	5 (3,4%)	14 (17,7%)	11 (12,1%)
Hématurie	11 (4,7 %)	9 (3,4%)	5 (1,8%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)
Dysurie	4 (1,7%)	6 (2,3%)	5 (1,8%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)

*différences statistiquement significative entre le groupe BOTOX 200 et placebo ($p < 0,001$)

Dose de 200U :

Les arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables ont été peu nombreux (2,3% après une injection dans le groupe BOTOX 200U contre 1,5% dans le groupe placebo).

Il y a eu plus d'effets indésirables (EI) dans le groupe BOTOX 200U (32,1% des patients) que sous placebo (16,2% des patients). Globalement, ils ont été d'intensité légère à modérée et réversibles.

Après la 1^{ère} injection, une rétention urinaire ou une infection du tractus urinaire ont été plus fréquentes dans le groupe BOTOX 200U :

- rétentions urinaires : 17,2% dans le groupe BOTOX 200U versus 2,6% sous placebo
- infections du tractus urinaire : 7,3% dans le groupe BOTOX 200U versus 4,4% sous placebo.

L'incidence des effets indésirables a été plus faible après la seconde injection (13,4%).

Il n'a pas été mis en évidence d'effets indésirables liés à la diffusion de la toxine botulinique, ni de cas de formation d'anticorps ou de séroconversion.

Dose de 300U :

Les arrêts de traitement liés aux effets indésirables après une première injection de BOTOX 300U ont été de 3% (versus 2,3% dans le groupe BOTOX 200 unités et 1,5% sous placebo).

Une incidence plus élevée d'effets indésirables a été observée dans le groupe 300U par rapport au groupe 200U. Après une injection, la rétention urinaire et les infections du tractus urinaire ont été les effets indésirables les plus fréquemment rapportés : 20,4% de rétentions urinaires contre 2,6% dans le groupe placebo et 6,4% d'infections du tractus urinaire par rapport à 4,4% dans le groupe placebo.

Un taux plus élevé de poussées de la maladie chez les patients ayant une SEP (non objectivées par une IRM) a été observé dans le groupe BOTOX 300U (5,1%) par rapport aux groupes BOTOX 200U (1,9%) et placebo (2,2%). En revanche, aucune différence significative entre les groupes BOTOX 200U et placebo n'a été mise en évidence. Au vue de ces données de tolérance (et du fait de l'absence de bénéfice clinique supplémentaire par rapport au dosage à 200U), la dose de 300U n'a pas obtenue l'AMM.

Analyse des effets indésirables selon l'étiologie (résultats groupés des quatre études)

À l'inclusion, les patients BM et SEP étaient différents : les patients BM étaient en moyenne plus jeunes (41 ans contre 49,9 ans pour les patients ayant une SEP) et étaient majoritairement des hommes alors que les patients ayant une SEP étaient majoritairement des femmes. De plus ils utilisaient l'autosondage comme mode mictionnel au moment de l'inclusion dans 86,2% des cas (contre 29,7% pour les patients ayant une SEP).

Effets indésirables chez les patients BM :

Une hyper-réflexie autonome a été rapportée chez 9 patients au cours du premier cycle de traitement (1,7 % des patients du groupe 300U, 1,5 % des patients du groupe 200U et 0,4 % des patients sous placebo). La majorité d'entre eux (7/9) étaient des patients BM. Cet effet étant survenu au moment de l'injection a été imputé à la procédure d'injection.

Effets indésirables chez les patients atteints de SEP :

Un taux plus élevé d'effets indésirables a été observé chez les patients atteints de SEP par rapport aux patients BM quelque soit la dose de BOTOX utilisée (55,8% d'infections de l'appareil urinaire contre 45,8% et 33,7% de rétentions urinaires contre 3,8%). La différence d'incidence pour les infections urinaires a été plus importante chez les patients ayant une SEP qui n'utilisaient pas l'autosondage intermittent comme mode mictionnel après le traitement, suggérant ainsi un impact de l'autosondage sur le risque d'infection urinaire. Le mécanisme serait lié à une augmentation du résidu post-mictionnel car les taux d'infections urinaires ont été similaires dans les groupes BOTOX et placebo chez les patients n'utilisant pas l'autosondage et ayant un résidu post-mictionnel inférieur à 200 ml. Au vue de ces données, l'utilisation de BOTOX a été restreinte aux seuls patients ayant une SEP utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.

3.2.2 Données du RCP

Dans le traitement des patients atteints d'hyperactivité détrusorienne neurologique, les effets indésirables fréquents (≥ 100 et $< 1/10$) ont été : infection du tractus urinaire, rétention urinaire, faiblesse musculaire, hématurie*, dysurie*, hyperréflexie autonome*, fatigue, volume d'urine résiduelle augmenté (* : liés à la procédure).

Des effets indésirables indépendants du site d'injection sont également mentionnés :

- rares faiblesses musculaires excessives liées à la diffusion de la toxine à distance du site d'injection
- rares réactions allergiques générales (rash, érythème, prurit, réaction anaphylactique)
- douleurs/brûlures au point d'injection.

3.2.3 Données PSUR

D'après les données de vente communiquées, l'exposition en Europe peut être estimée à 10 592 patients-année.

Les rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) de BOTOX (toute indication) couvrent la période du 1^{er} janvier 1990 au 31 décembre 2011.

Au cours de cette période, dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique, 355 effets indésirables (provenant de 177 cas dont 170 médicalement confirmés) ont été rapportés dans cette indication. Parmi eux, 127 effets indésirables ont été considérés comme graves. Ces effets ont été : faiblesse musculaire (21), asthénie (11), pneumonie (6), douleur vésicale (5), dyspnée (5), infection des voies urinaires (5), rétention urinaire (4) et prolapsus vaginal (4). Parmi ceux ayant été jugés « non graves » figurent la fatigue (12).

3.3. Autres informations

3.3.1 Plan de Gestion de Risque

Données complémentaires :

Le Plan de Gestion de Risque (PGR) de BOTOX a pour objectifs : la surveillance des risques liés à la technique d'injection, le suivi du taux de poussées de la maladie chez les patients atteints de SEP, les risques de diffusion de la toxine au-delà de la vessie, la fréquence d'apparition d'anticorps neutralisants et le suivi lors de doses répétées (objectif de l'étude 094).

Documents d'information :

Afin de minimiser les risques dus à la technique d'injection par voie cystoscopique (hématurie, fausse route urétrale, sténose urétrale) et suite à la demande de l'AFSSAPS, une lettre d'information (septembre 2011) a été adressée aux médecins spécialisés en urologie et en médecine physique et de réadaptation pour les sensibiliser à ces risques. Il est également prévu que des livrets d'information expliquant le traitement et les effets indésirables soient adressés aux médecins et aux patients. Ces documents sont en cours d'évaluation.

3.3.2 Etudes en cours

A la demande de l'AFSSAPS :

- Une étude sur les injections répétées est en cours (étude 094). Les données du rapport intermédiaire ne mettent 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).

- Une étude 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.

3.4. Conclusion

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 détaillés¹⁶.

Le critère principal de jugement était la réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par semaine à la 6^{ème} 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 (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 6^{ème} 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 1^{ère} 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 vue 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 hyper-réflexie autonome).

16 Aucune différence d'effet (sur les critères principal et secondaires) entre les doses de 200U et 300U n'a été observée dans ces deux études.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN) peut être définie¹⁷ 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 parfois 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 deuxième cause de mortalité et 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).

Sur la base des données cliniques actuellement disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de la toxine botulinique de type A est important.

Intérêt de santé publique

En termes de santé publique, l'incontinence urinaire peut être à l'origine d'une altération marquée de la qualité de vie et source de handicap dans la vie quotidienne des malades avec des conséquences familiales et sociales importantes. Chez les patients avec atteinte neurologique centrale, elle peut également conduire à des complications rénales graves. Le fardeau de santé publique induit par l'hyperactivité détrusorienne neurologique peut donc être qualifié de faible pour la sous-population des patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par BOTOX, c'est à dire chez les patients blessés médullaires et les patients atteints de sclérose en plaques en échec aux anti-cholinergiques et sous auto-sondage intermittent.

L'amélioration de la qualité de vie et la réduction des incapacités et limitations fonctionnelles induites par la sclérose en plaques, à laquelle pourrait contribuer BOTOX, constitue un objectif de santé publique s'inscrivant dans le cadre des priorités établies (Objectif 65 de la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique: pallier les limitations fonctionnelles induites par la sclérose en plaques, Plan 2007-2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des données à court terme des essais cliniques, 37 à 39% des patients sont devenus continents à la 6ème semaine. Une amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie selon l'I-QOL jugée modérée (>11 points) a été observée dans les essais à la 6ème semaine. Au vu de ces éléments, il est attendu de la spécialité BOTOX un impact modéré sur la morbidité et la qualité de vie des patients.

La transposabilité des données n'est toutefois pas assurée en raison notamment de l'insuffisance de données à plus long terme. A ce stade, les données sur le maintien de l'efficacité et sur la tolérance à long terme sont en effet limitées et on ne dispose pas de données cliniques sur la réduction des complications rénales.

Par ailleurs, un impact positif sur l'organisation des soins pourrait être attendu si le traitement par BOTOX permettait de retarder le recours à la chirurgie. Toutefois, aucune donnée ne permet à ce jour de le démontrer.

BOTOX est donc susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

¹⁷ International Continence Society. Incontinence. Volume 2: Management. 3rd International Consultation on Incontinence Juin 26-29 2004.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il est attendu un intérêt de santé publique faible pour la spécialité BOTOX.

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).

Chez les patients blessés médullaires et chez les patients atteints de sclérose en plaques utilisant l'autosondage comme mode mictionnel, il représente un traitement de 2^{ème} intention de l'hyperactivité détrusorienne neurologique : sa prescription est à envisager lorsque l'incontinence urinaire n'est pas contrôlée par un médicament anticholinergique.

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).

En conclusion, le service médical rendu par BOTOX est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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, 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 (entérocystoplastie notamment).

Place de la toxine botulinique de type A (BOTOX) dans la prise en charge de l'hyperactivité détrusorienne neurologique^{18,19,20,21}.

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 des données au long cours soient requises pour le confirmer.

C'est un traitement de 2ème 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 est une alternative thérapeutique réalisable en hospitalisation de jour.

BOTOX 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. BOTOX 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 sachant que les bénéfices escomptés durent en général 9 mois.

BOTOX est contre-indiqué chez les patients ayant une infection de l'appareil urinaire au moment du traitement et en cas de rétention urinaire aiguë ou chronique chez lesquels le sondage intermittent est contre-indiqué ou refusé par le patient.

4.4. Population cible

Les patients éligibles à un traitement par BOTOX sont les patients blessés médullaires ou atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel, en raison d'une incontinence urinaire liée à une hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN). Ils sont aussi en échec à un traitement anticholinergique bien conduit.

En France :

- Parmi les 50 000 blessés médullaires : 90% d'entre eux auraient une incontinence urinaire par HDN ; environ 50% d'entre eux seraient en échec aux anticholinergiques dont 90% pratiquant l'ASIP, soit 20 475 patients blessés médullaires éligibles à un traitement par BOTOX.
- 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.

La population cible de BOTOX serait donc comprise entre 27 915 et 30 195 patients..

18 M. de Sèze et al. Recommandations de bonne pratique clinique pour le suivi des patients neurologiques après injection de toxine botulique intradétrusorienne. *Pelv Perineol* 2009 ;4 :53-59.

19 J. Pannek, M. Stöhrer, B. Blok et al. European Association Urology. Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. April 21, 2009, update March 2011, www.europeanurology.com.

20 Abrams et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee : evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and fecal incontinence. *Neurol Urodynamics* 2010;29:213-240.

21 B. Perrouin-Verbe et al. Critères de décision et recommandations de bonne pratique clinique pour la 1ère injection intradétrusorienne de toxine botulique A dans le traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor. *Progrès en Urologie* 2009 ;19 :372-382.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication « Traitement de l'hyperactivité détroisurienne 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. » et à la posologie de l'AMM.

Demande de données complémentaires

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 répétées sont limitées ;
- L'impact du traitement sur les complications du haut appareil urinaire ne repose que sur des paramètres uro-dynamiques ;
- 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 auto-sondages, qualité de vie, taux d'infections urinaires, dégradation de la fonction rénale, délai de recours à la chirurgie).

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 novembre 2014

BOTOX 50 UNITES ALLERGAN poudre pour solution injectable

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

BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable

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

BOTOX 200 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable

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

Laboratoire ALLERGAN France SAS

DCI	toxine botulinique de type A
Code ATC (2013)	M03AX01 (myorelaxant à action périphérique)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant : - 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et - fréquence urinaire définie par un nombre de mictions $\geq$ 8 par jour, et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite. »

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

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

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

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

02 CONTEXTE

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

- 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et
- fréquence urinaire définie par un nombre de mictions ≥ 8 par jour,

et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite.

BOTOX 50, 100 et 200 unités Allergan est déjà agréée aux Collectivités dans l'ensemble de ces indications. Pour rappel, il a obtenu dans le "traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel" un SMR important et une ASMR III), ainsi que dans ces autres indications AMM.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Adultes

Dysfonctions vésicales :

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

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

3/26

Avis 2

- **3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et**
- **fréquence urinaire définie par un nombre de mictions ≥ 8 par jour et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite.**

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

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

Adultes et enfants de plus de 12 ans

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

Adultes et enfants de 2 ans et plus

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

04 POSOLOGIE

« Recommandations générales

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

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

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

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

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

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

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

Technique d'injection

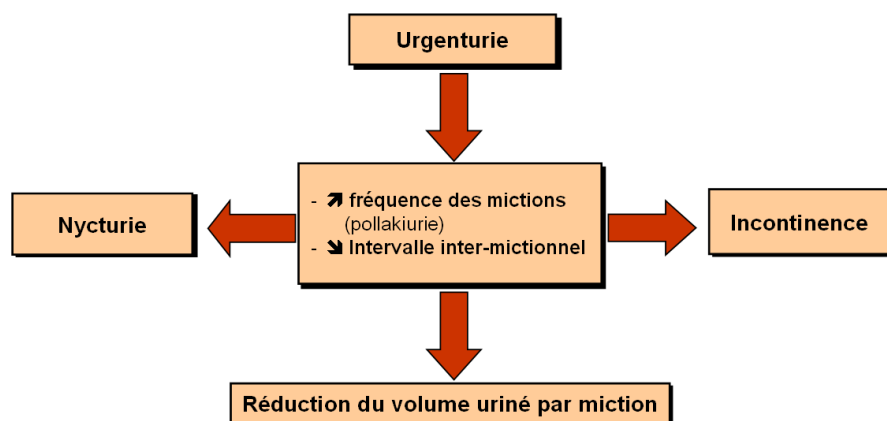
Voie intramusculaire stricte ou intradermique stricte suivant l'indication.

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

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

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

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



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

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

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

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

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

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

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

06 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
BETMIGA (mirabegron) ASTELLAS PHARMA	non	Traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant survenir chez les patients adultes présentant un syndrome d'hyperactivité vésicale	5 février 2014	faible	ASMR V (inexistante)	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

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

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

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

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

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

06.2 Autres technologies de santé

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

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

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

► Conclusion

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

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

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

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

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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

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

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de recherche de dose (191622-077)

Objectif de l'étude :

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

Méthodologie :

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

Critères d'inclusion des patients :

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

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

Résultats :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Objectif :

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

Méthodologie :

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

Critères d'inclusion :

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

Traitements de l'étude :

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

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

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

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

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

Critères de jugement principaux :

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

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

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

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

Plan d'analyse des résultats :

Le nombre de sujets nécessaires a été déterminé comme suit :

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

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

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

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

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

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

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

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

Caractéristiques des patients inclus

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

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

*ET : écart-type

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

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

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

Résultats des critères principaux de jugement

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

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

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

*ANCOVA avec ajustement sur variable

**Test de Cochran-Mantel-Haenszel

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

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

Etude 191622-095

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

Etude 191622-520

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

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

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

* ANCOVA avec ajustement sur variable

**Test de Cochran-Mantel-Haenszel

Résultats des critères secondaires :

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

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

* ANCOVA avec ajustement sur variable

** Test de Cochran-Mantel-Haenszel

*** population ITT-LOCF

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

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

* ANCOVA avec ajustement sur variable

* *Test de Cochran-Mantel-Haenszel

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

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

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

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

Résultats des analyses en sous-groupes

- Selon le sexe

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

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

- Selon l'âge

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

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

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

8.1.3 Etude de suivi (191622-096)

Méthodologie :

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

Résultats :

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

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

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

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

08.2 Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

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

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

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

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

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

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

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

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

Infections urinaires

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Effets à distance du site d'injection

Aucun cas n'a été rapporté dans les études.

Anticorps antitoxine, séroconversion

Aucun cas n'a été rapporté dans les études.

8.2.2 Données issues des PSUR

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

8.2.3 Données issues du RCP

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

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

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

08.3 Données d'utilisation

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

08.4 Résumé & discussion

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Principaux points de discussion à propos des données :

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

2) Transposabilité :

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

3) Données attendues :

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

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

Place de la toxine botulinique de type A

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

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

Modalités d'utilisation de BOTOX

Selon des experts français¹⁷ :

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

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

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

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

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

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

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

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

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

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

► Intérêt de santé publique

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

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

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

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

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

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

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

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

► BOTOX est un traitement à visée symptomatique.

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

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

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du « Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et fréquence urinaire définie par un nombre de mictions ≥ 8 par jour, et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite... » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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

010.3 Population cible

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

Estimation/conclusion

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

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

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

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

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

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
10 avril 2019

Date d'examen par la Commission : 3 avril 2019

toxine botulinique de type A

BOTOX 50 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable

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	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données dont les résultats de l'étude post-inscription demandée par la Commission
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Adultes Dysfonctions vésicales : traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique (HVI) associée à des symptômes incluant : - 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et - fréquence urinaire définie par un nombre de mictions $\geq$ 8 par jour, et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date de l'AMM initiale (nationale) : - 22/08/2000 pour le dosage à 100 Unités - 22/02/2006 pour les dosages à 50 et à 200 Unités. Rectificatif AMM du 06/05/2014 : extension d'indication dans l'HVI. Rectificatif AMM en vigueur du 17/05/2018 (comprenant la mention de l'étude de suivi des patients inclus dans les deux études pivots).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Réservée à l'usage hospitalier L'administration de BOTOX nécessite la réalisation d'un acte de la CCAM (chap. 8.2.3.12 : injection de toxine botulinique dans la musculature vésicale par urétrocystoscopie).
Classification ATC	2019 M Muscle et squelette M03 Myorelaxants M03A Myorelaxants à action périphérique M03AX Autres myorelaxants à action périphérique M03AX01 toxine botulinique

02 CONTEXTE

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

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

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

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

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

- les conditions d'injections de BOTOX (lieux et modalités d'injections, nombre de sites injectés, doses administrées, nombre et fréquence des injections, spécialités des injecteurs, ...)
- le respect des prescriptions vis-à-vis des conditions strictes de remboursement en termes d'indication du traitement et de prise en charge antérieure ;

et également d'évaluer l'impact à long terme (3 ans) du traitement en termes de maintien, d'efficacité et de tolérance (taux de patients continents, fréquence des autosondages, qualité de vie, taux d'infections urinaires, dégradation de la fonction rénale, délai de recours à la chirurgie). »

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

03 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

« Adultes - Dysfonctions vésicales :

- **Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant :**
 - 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et
 - fréquence urinaire définie par un nombre de mictions ≥ 8 par jour et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite.
- Traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez :
 - o les patients blessés médullaires,
 - o les patients atteints de sclérose en plaques.

Adultes et enfants de plus de 12 ans

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

Adultes et enfants de 2 ans et plus

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

04 POSOLOGIE

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

Intervalle minimum entre 2 séances d'injection

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

Technique d'injection

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

...

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

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

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

La solution reconstituée de BOTOX est injectée dans le muscle détrusorien via un cystoscope flexible ou rigide, en évitant le trigone. La vessie doit être instillée avec une quantité suffisante de solution de chlorure de sodium pour permettre une visualisation adéquate des injections, tout en évitant une distension excessive.

L'aiguille doit être introduite environ 2 mm à l'intérieur du détrusor, et les injections de 0,5 ml doivent être réparties en 20 sites espacés d'environ 1 cm (voir schéma du RCP).

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

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

05 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES ÉVALUATIONS

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

Date de l'avis	19 novembre 2014
Indication	Adultes - Dysfonctions vésicales : Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant : - 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et - fréquence urinaire définie par un nombre de mictions ≥ 8 par jour, et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite
SMR	Le service médical rendu est important.
ASMR	BOTOX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de l'hyperactivité vésicale chez les patients en échec des traitements médicamenteux et non médicamenteux (traitements comportementaux et de la rééducation périnéo-sphinctérienne).
Etudes demandées	Transposabilité : - Les données cliniques chez l'homme sont très limitées (12,22% d'hommes dans les études de phase III).

- BOTOX n'a pas été évaluée en comparaison au mirabegron (BETMIGA). Sa place par rapport à la neuromodulation fonctionnelle reste à préciser.

Données attendues :

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

06 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

BOTOX ne dispose pas de comparateur cliniquement pertinent médicamenteux :

Les anticholinergiques ne sont pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents puisque la prescription de BOTOX ne doit être envisagée que chez les patients « ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique » selon le RCP.

BETMIGA (mirabegron, lab. ASTELLAS PHARMA) est indiqué dans le traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant survenir chez les patients adultes présentant un syndrome d'hyperactivité vésicale. Outre le fait que la population cible de BETMIGA ne recouvre pas exactement celle de BOTOX, ce médicament n'est pas considéré comme comparateur cliniquement pertinent car la Commission a conclu à un service médical rendu (SMR) insuffisant² pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, notamment en raison d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi dans cette indication.

06.2 Compareurs non médicamenteux

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

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

Techniques chirurgicales :

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

► Conclusion

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

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

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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

L'avis initial de BOTOX dans cette indication s'appuyait sur deux études (191622-095 et 191622-520) cliniques de phase III randomisées en double aveugle, multicentriques, contrôlées versus placebo réalisées chez des patients ayant une hyperactivité vésicale avec des symptômes incluant incontinence urinaire, urgenturie et pollakiurie.

Au total, 1 105 patients dont les symptômes étaient insuffisamment contrôlés par un traitement anticholinergique (réponse insuffisante ou intolérance) ont été randomisés pour recevoir soit 100 Unités de BOTOX, soit un placebo.

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

- dans l'étude 191622-095, 557 patients ont été randomisés, 280 patients dans le groupe BOTOX 100U et 277 patients dans le groupe placebo. Au cours du premier cycle de traitement, 65 patients (11,7 %) sont sortis prématurément de l'étude dont 11,1% (31) dans le groupe BOTOX et 12,3% (34) dans le groupe placebo. Les patients inclus avaient une moyenne d'âge de 61 ans et 89% étaient des femmes.
- dans l'étude 191622-520, 548 patients ont été randomisés, 277 patients dans le groupe BOTOX 100U et 271 patients dans le groupe Placebo. Les patients inclus avaient une moyenne d'âge de 59 ans et 86% étaient des femmes. Au cours du premier cycle de traitement, 44 patients (8,0 %) sont sortis prématurément de l'étude dont 7,2% (20) dans le groupe BOTOX et 8,9% (24) dans le groupe placebo

Résultats

- A la semaine 12, le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par 24h a été réduit de 1,65 ou de 1,91 par rapport au placebo dans, respectivement les études 095 et 520. La proportion de patients ayant une réponse positive au score TBS du groupe BOTOX a été supérieure à celle observée dans le groupe placebo dans les 2 études (3,8 IC 95% [2,7 ; 5,4] pour l'étude 095 et 4,6 IC 95% [3,2 ; 6,6] pour l'étude 520, $p < 0,001$). Ceci démontre la supériorité de BOTOX sur le placebo pour ce qui concerne ces critères.
- Après 12 semaines de suivi et en comparaison au placebo, une amélioration en faveur de BOTOX a aussi été observée sur les critères secondaires suivants : fréquence quotidienne des mictions (pollakiurie), nombre d'épisodes d'urgenturie, et nycturie. Le volume mictionnel a été aussi significativement plus élevé. Le traitement par BOTOX a été associé à des améliorations de la qualité de vie mesurée par le questionnaire I-QOL (Incontinence Quality of Life) (incluant les comportements d'évitement et de limitation, l'impact psychosocial, la gêne sociale) et le questionnaire KHQ (King's Health Questionnaire) incluant l'impact de l'incontinence, le manque de confiance en soi, gêne sociale, gêne physique, relations avec les autres, émotions, sommeil/énergie et capacité d'adaptation).
- La durée médiane de l'effet du traitement dans les deux études pivots, basée sur une demande de retraitement exprimée par le patient, a été de 166 jours (environ 24 semaines). Ces résultats n'ont pas été différents selon le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire à l'inclusion ou selon l'âge. En revanche, les résultats semblent différer selon le sexe, mais le faible effectif d'hommes inclus rend toute conclusion hasardeuse.
- Les principaux effets indésirables attendus sont les infections urinaires et la rétention d'urine nécessitant un autosondage.

Suivi des patients

Au cours de cette étude non comparative, les patients ayant terminé les études pivots de phase III (191622-095 et -520) et ayant eu un suivi de 24 semaines après la première injection et d'au

moins 12 semaines supplémentaires en cas de seconde injection ont reçu une nouvelle administration de BOTOX (cycle 1 de l'étude) dans les 21 jours suivant la dernière administration. Plusieurs cycles d'administration de BOTOX étaient possibles. L'évaluation a été faite 12 semaines après chaque cycle sur les mêmes critères que ceux des études pivots sachant qu'un maximum de 12 cycles correspondant à un suivi de 3 ans a été prévu. Les patients pouvaient recevoir 100 ou 150 unités de BOTOX.

Résultats

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

Tableau 1 : résultats des critères principaux* et secondaires d'efficacité à la 12^{ème} semaine de chaque cycle de l'étude 191622-096**

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

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

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

07.2 Nouvelles données dont études post-inscriptions

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

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

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

7.2.1 ETUDE BOREAL

Méthodologie

	Etude BOREAL (Identifiant Clinicaltrial.gov : NCT02673047)
Type d'étude	Etude observationnelle, multicentrique française. Il s'agit d'une étude transversale se déroulant durant une visite unique au cours de laquelle le patient était inclus ou non, et l'injection pratiquée (si le patient était inclus). Aucun suivi des patients n'était prévu
Objectif principal de l'étude	L'objectif principal était de décrire les conditions de prescription de BOTOX dans le traitement de l'incontinence urinaire liée à une hyperactivité détrusorienne neurologique (faisant l'objet d'un avis séparé) ou à une hyperactivité vésicale idiopathique (objet du présent avis)
Objectifs secondaires	Les objectifs secondaires étaient de décrire : - les modalités d'injection - les traitements antérieurs par BOTOX chez les patients non-naïfs - les caractéristiques des centres, des médecins injecteurs et des patients - l'efficacité du traitement chez les patients non-naïfs - les événements indésirables lors de la visite.
METHODE	
Population étudiée	Adultes recevant une injection de BOTOX pour le traitement d'une incontinence urinaire liée à une hyperactivité 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.
Groupes de traitement	BOTOX : chaque flacon de BOTOX, toxine botulinique A, complexe de neurotoxine purifiée, contenait 100 U de toxine botulinique de type A Allergan
Déroulement de l'étude	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 public et/ou le secteur privé (urologues, gynécologues obstétriciens ou médecins de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR)) a été sélectionné pour être représentatif des prescriptions de BOTOX en France. Afin d'avoir une représentativité de l'ensemble

	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	L'ensemble des critères de jugements évalués sont détaillés ci-contre. L'analyse de ces variables permettra à l'issue de l'étude de conclure à la conformité ou non de la prise en charge selon l'AMM de BOTOX. Les principales variables d'analyse étaient les données recueillies à l'inclusion permettant de décrire les conditions de prescription en pratique courante : - maladie en cause pour l'incontinence - sondage intermittent (O/N) - échec au traitement anticholinergique et/ou par agoniste des récepteurs bêta-3 adrénergiques (O/N) - nombre moyen par jour d'épisodes d'incontinence urinaire - urgenturie - fréquence urinaire - échec rééducation périnéo-sphinctérienne (O/N) Afin de déterminer le nombre d'actes hors AMM, pour chaque acte et chaque patient, une variable spécifique « Prescription conforme à l'AMM » (Oui/Non) a été considérée. Elle a été définie conformément au descriptif de l'intitulé de l'AMM : a- Patients naïfs (de BOTOX) <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 urgenturie 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)</td></tr><tr><td></td><td></td><td><u>ou</u> ntolérants⁽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 « intolérart » = Echec pour Tolérance Dans le cas d'un cas patient HDN, si l'ensemble des critères définis ci-dessus n'étaient pas remplis (« prescription conforme à l'AMM » non égale à « Oui ») : - o Si l'un des items n'était pas renseigné alors la variable « Prescription conforme à l'AMM » était considérée comme indéterminée. - L'utilisation du sondage intermittent comme mode mictionnel, ou - La prise de traitements anticholinergiques, ou - L'échec des traitements anticholinergiques - o Sinon, la prescription à l'AMM était considérée comme non-conforme. b- Patient non-naïf (de BOTOX) Pour les patients non-naïfs et conformément aux recommandations du RCP : - prescription « conforme à l'AMM » si l'injection était pratiquée dans un intervalle de 3 mois depuis la dernière injection ; - prescription « non-conforme à l'AMM » si l'injection était pratiquée plus de 3 mois après la dernière injection ; - conformité de la prescription à l'AMM « indéterminée » si la date de dernière injection ne permettait pas de déterminer si la dernière injection datait de plus de 3 mois ou de moins de 3 mois (date inconnue ou incomplète, et la durée de la continence suite à la dernière injection de BOTOX n'était pas d'au moins 3 mois).	HDN	OU	HVI	Patient utilisant le sondage intermittent comme mode mictionnel, <u>et</u>		3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, <u>et</u>	Patient en échec de traitement anticholinergique (inefficacité ou intolérance)		Fréquence urinaire définie par un nombre de mictions ≥ 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> ntolérants ⁽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 urgenturie 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> ntolérants ⁽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) - 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 nécessaire a été évalué à 451. En estimant à 5% le nombre de données inexploitable, le nombre de sujets nécessaire à l'inclusion a été réévalué à environ 500. Sur la base de cet échantillon de 500 patients, l'étude est ainsi conçue pour être conduite dans 65% des centres identifiés et concerner environ 20% de la population effectivement traitée en France par BOTOX en 2013. 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 133/473 (28,1%) des patients ont été inclus pour incontinence urinaire liée à une HVI et 340/473 des patients (72%) pour HDN.

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

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

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

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

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

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

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

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

Historique du traitement par BOTOX

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

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

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

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

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

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

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

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

Posologie et modalité d'injection

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

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

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

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

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

Réalisation d'une anesthésie

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

Caractéristiques des médecins et des centres injecteurs

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

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

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

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

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

► Résultats concernant les événements et effets indésirables

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

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

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté.

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

► Durée de suivi

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

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

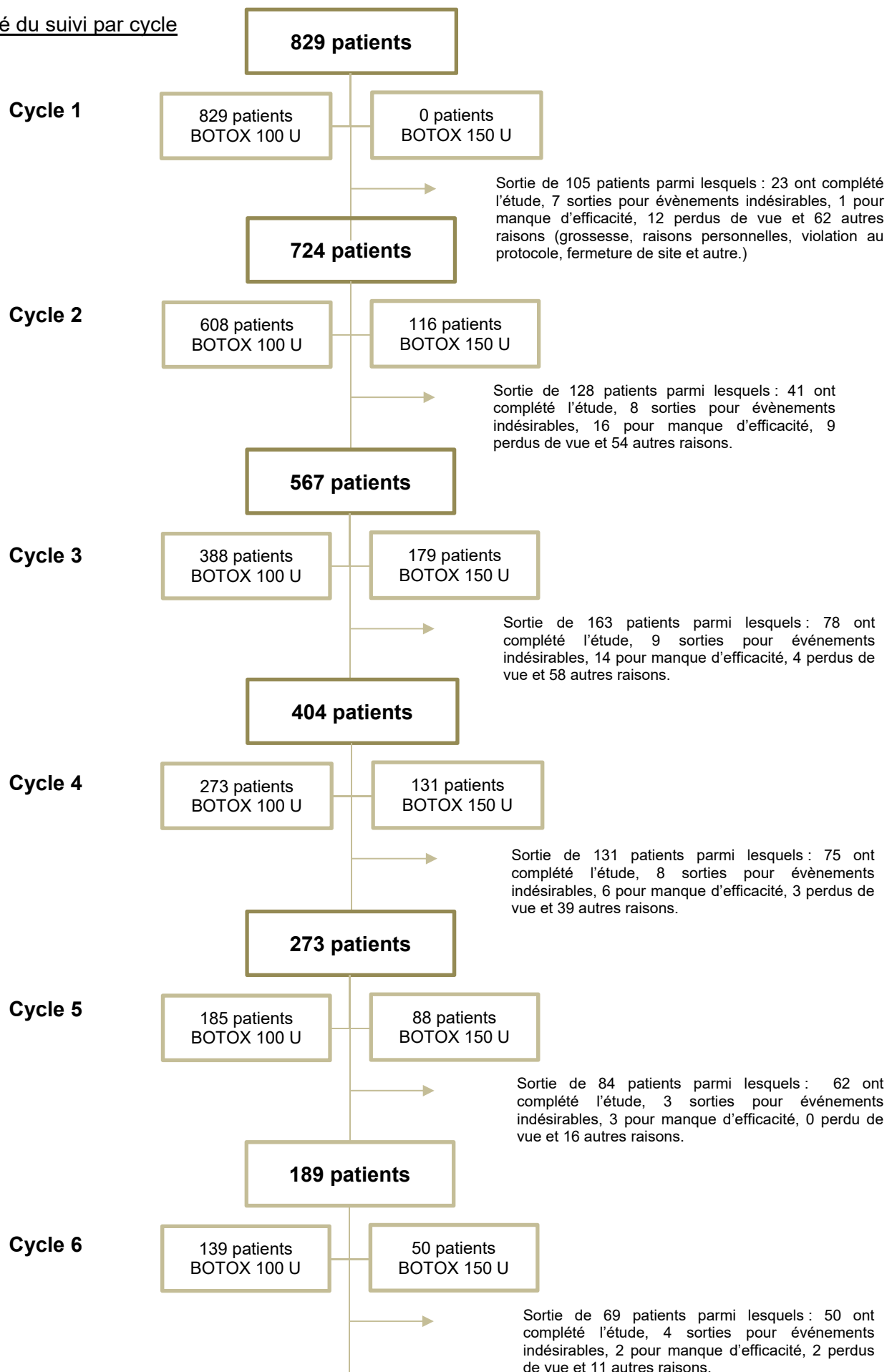
► **Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes :**

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

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

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

Résumé du suivi par cycle



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

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

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

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

► **Critères secondaires d'efficacité**

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

L'information complémentaire apportée pour le cycle 6 ne modifie pas l'appréciation faite précédemment. « Une amélioration en faveur de BOTOX a aussi été observée sur les critères secondaires suivants : fréquence quotidienne des mictions (pollakiurie), nombre d'épisodes d'urgenterie, et nycturie. Le volume mictionnel a été aussi significativement plus élevé. Le traitement par BOTOX a été associé à des améliorations de la qualité de vie mesurée par le questionnaire I-QOL (Incontinence Quality of Life) (incluant les comportements d'évitement et de limitation, l'impact psychosocial, la gêne sociale) et le questionnaire KHQ (King's Health Questionnaire) incluant l'impact de l'incontinence, le manque de confiance en soi, gêne sociale, gêne physique, relations avec les autres, émotions, sommeil/énergie et capacité d'adaptation). »

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

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

► Tolérance

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

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

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

Evénements indésirables/Effets indésirables :

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

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

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

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

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

La rétention urinaire était considérée comme indésirable si :

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

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

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

Diffusion de la toxine

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

07.3 Données d'utilisation

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

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

07.4 Autres données

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

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

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

	Episodes de rétention urinaire chez les patients avec troubles vésicaux et épisodes d'incontinence urinaire.
	Indications en neurologie
	Dysphagie chez les patients atteints de dystonie cervicale et de migraine chronique.
	Aggravation de migraine/mal de tête résistant dans le traitement de la migraine chronique.
	Indications dans le traitement des rides du haut du visage
	Ptose de la paupière dans les indications approuvées du haut du visage.
Risques potentiels importants	Toutes indications
	Syndrome de Guillain-Barré ¹
	Aggravation de Sclérose en plaques ¹
	Erreur médicamenteuse potentielle, surdosage suite à un mésusage d'un flacon de BOTOX 200 UA(<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
Informations manquantes	Chutes chez les patients post AVC atteints de spasticité focale de la cheville.
	Toutes indications
	Grossesse
	Allaitement
	Affections vésicales
	Données d'utilisation à long terme chez les patients de sexe masculin atteints d'hyperactivité vésicale idiopathique.
	Indications en neurologie
	Données d'utilisation chez les patients atteints de céphalées par surconsommation de médicaments. (céphalée secondaire induite par un traitement médicamenteux)

Modifications du RCP depuis le précédent avis

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

4.1 Indication

Adultes - Dysfonctions vésicales

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Ajout des mentions suivantes :

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

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

Adultes :

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

Et pour toutes les indications de BOTOX

Toutes indications thérapeutiques :

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

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

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Ajout des mentions suivantes :

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

Dans le traitement des patients atteints de dysfonctions vésicales :

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

4.8 Effets indésirables

Ajout des mentions suivantes :

Généralités :

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

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

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

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

07.5 Résumé & discussion

La réévaluation de BOTOX dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique (HVI) chez l'adulte ayant 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, un nombre de mictions ≥ 8 par jour et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite, fait suite aux dépôts de nouvelles données.

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

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

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

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

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

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

Les traitements palliatifs (protections, poches collectrices, sonde vésicale, étuis péniers...) peuvent également être envisagés en cas d'inefficacité comme alternatives aux traitements médicamenteux de l'incontinence urinaire, de contre-indications ou d'effets indésirables et dans les cas sévères. L'entérocystoplastie d'agrandissement de la vessie est un traitement de 3^{ème} intention.

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

Place de BOTOX dans HVI

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

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

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

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.
- Torticolis spasmodique.
- Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important.

Adultes et enfants de 2 ans et plus

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

04 POSOLOGIE

« ... Chez l'adulte dans l'hyperactivité vésicale :
Intervalle minimum entre 2 séances d'injection

...

La présence d'anticorps dirigés contre la toxine botulinique de type A peut réduire l'efficacité du traitement par BOTOX. **En conséquence, par mesure de prudence, un intervalle minimum entre 2 séances d'injection doit être respecté ; pour l'indication dans l'hyperactivité 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 Compareurs 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]

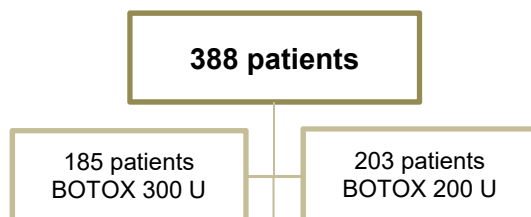
► Caractéristiques des patients

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).

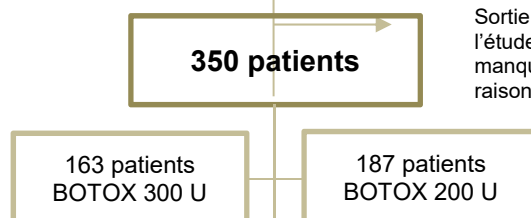
Les données de l'étude de suivi ont été intégrées aux résultats des études pivots afin de créer une population traitée par BOTOX (TOUT BOTOX). L'analyse des résultats pertinente concerne néanmoins le groupe BOTOX 200 U, dosage ayant l'AMM, soit à l'inclusion 203 patients sur les 397 patients entrés dans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

Résultats de l'étude de suivi 191622-094

Cycle 1

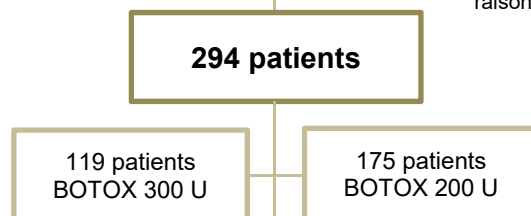


Cycle 2



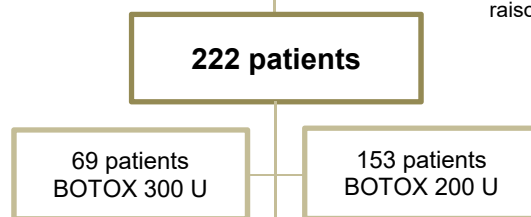
Sortie de 38 patients parmi lesquels : 13 ont complété l'étude, 5 sorties pour événements indésirables, 0 pour manque d'efficacité, 5 perdus de vue et 15 autres raisons[∞]

Cycle 3



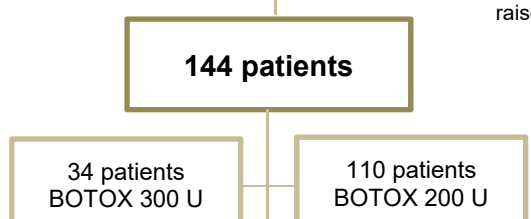
Sortie de 56 patients parmi lesquels : 20 ont complété l'étude, 1 sortie pour événements indésirables, 0 pour manque d'efficacité, 6 perdus de vue et 29 autres raisons[∞]

Cycle 4



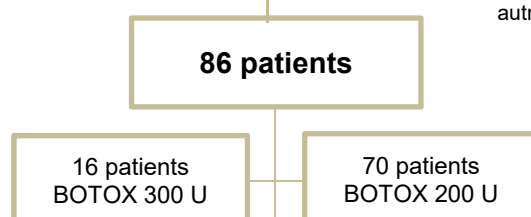
Sortie de 72 patients parmi lesquels : 28 ont complété l'étude, 2 sorties pour événements indésirables, 2 pour manque d'efficacité, 4 perdus de vue et 36 autres raisons[∞]

Cycle 5



Sortie de 78 patients parmi lesquels : 49 ont complété l'étude, 3 sorties pour événements indésirables, 4 pour manque d'efficacité, 4 perdus de vue et 18 autres raisons[∞]

Cycle 6



Sortie de 58 patients parmi lesquels : 44 ont complété l'étude, 1 sorties pour événements indésirables, 1 pour manque d'efficacité, 2 perdus de vue et 10 autres raisons[∞]

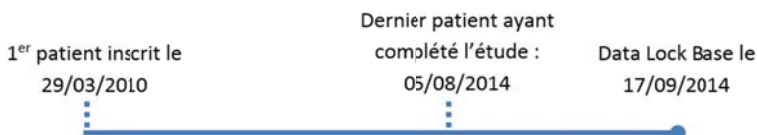
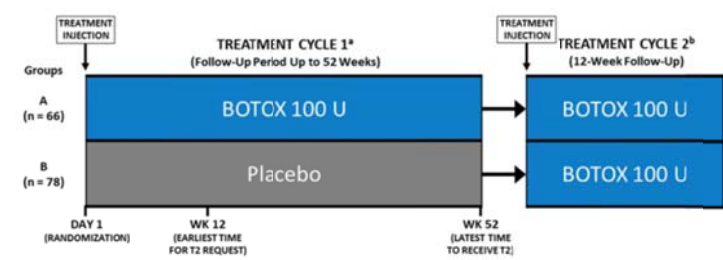
[∞]Les « autres raisons » regroupent : grossesse, raisons personnelles, violation au protocole, fermeture de site et autre.

► 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 : alopécie, dermatite psoriasiforme, érythème polymorphe, hyperhidrose, madarose, prurit et éruption cutanée.
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : atrophie musculaire, myalgie et contractions musculaires localisées / contractions musculaires involontaires.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : atrophie de dénervation, malaise, fièvre. »

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.