

JUILLET 2014

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION**BOTOX 50 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable
BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable
BOTOX 200 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable****INTRODUCTION**

En avril 2012, les laboratoires ALLERGAN ont déposé une demande d'extension d'indication pour leurs spécialités BOTOX (toxine botulinique de type A) dans le traitement *de l'hyperactivité vésicale associée à des symptômes incluant incontinence urinaire, urgenturie et pollakiurie chez les patients ayant une réponse inadéquate ou intolérants au traitement anticholinergique* sur la base d'une étude de phase II (recherche de dose), de deux études de phase III et d'une étude de phase III à long-terme (en cours au moment du dépôt de la demande).

Dans un premier temps, le Groupe de Travail Neurologie, Psychiatrie et Anesthésie n°122 du 11 octobre 2012 a donné un Avis Défavorable à l'extension d'indication. Le rapport bénéfice/risque de la dose proposée (100U) a été considéré négatif. Le risque d'effets indésirables liés au produit (notamment infection urinaire et rétention urinaire post-injection) a été jugé important à cette dose. Par ailleurs, un effet-dose entre l'administration de Botox aux doses 50 U, 100 U, 150 U, et 200 U et le pourcentage de patients présentant des infections du tractus urinaire, des rétentions urinaires, ainsi que le volume du résidu post-mictionnel a été observé et l'incidence des infections du tractus urinaire et de rétention urinaire ayant besoin d'un sondage urinaire croît avec l'âge.

Le rapport bénéfice/risque de la dose 50U n'avait alors pas été établi.

En juin 2013, le laboratoire a déposé un dossier de réponse à l'Avis Défavorable.

Le 26 septembre 2013, l'Ansm a donné un avis favorable à l'extension d'indication des spécialités BOTOX chez l'adulte dans le :

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

- *3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours,*
 - *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.*

Dans la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration il est mentionné que le traitement devra débuter à une dose 50UI qui pourra être augmentée à 100UI en fonction de la réponse.

Chez les patients adultes atteints d'hyperactivité vésicale idiopathique, 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. L'injection suivante ne doit se faire que lorsque les

bénéfices de l'injection précédente s'estompent (en général, 24 semaines) et en respectant un intervalle minimum de 3 mois.

La firme devra mettre à jour le Plan de Gestion de Risques (PGR) de Botox afin d'ajouter cette indication et les surveillances particulières qui en découlent (par exemple, débitmétrie et volume résiduel d'urine post-mictionnel). Le suivi de la formation des anticorps est déjà prévu dans le PGR en cours.

De plus afin de minimiser les risques dus à la technique d'injection sous endoscopie (hématurie, fausse route urétrale, sténose urétrale), les laboratoires devront proposer à l'ANSM une lettre d'information destinée aux professionnels de santé concernés (spécialistes en urologie et gynécologue-obstétriciens) ayant été formés à l'utilisation de la toxine botulinique afin de les sensibiliser à ces risques.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Aucune nouvelle donnée pharmaceutique n'a été versée au dossier.

DONNÉES TOXICOLOGIQUES

Aucune nouvelle donnée toxicologique n'a été versée au dossier.

Lors de la demande d'extension d'indication du BOTOX chez les patients atteints d'hyperactivité détrusorienne neurologique, aucune toxicité systémique n'a été observée après une injection unique dans le détrusor de doses inférieures à 50U/Kg de BOTOX chez le rat. Afin de simuler une injection accidentelle, une dose unique de BOTOX (~ 7 U/Kg) a été administrée dans l'urètre prostatique et le rectum proximal, la vésicule séminale et la paroi vésicale ainsi que dans l'utérus (~ 3 U/Kg) de singes sans qu'aucun effet indésirable n'ait été observé. Dans une étude d'administration répétée dans le détrusor pendant 9 mois (4 injections), un ptosis a été observé à la dose de 24 U/kg et des doses supérieures ou égales à 24 U/Kg ont été mortelles. Aucun effet indésirable n'a été observé chez le singe à la dose de 12 U/Kg qui correspond à une exposition 3 fois plus importante que celle attendue avec la dose clinique recommandée de 200 Unités Allergan dans le traitement des patients atteints d'hyperactivité détrusorienne neurologique (basée sur une personne de 50 Kg).

DONNÉES CLINIQUES

Efficacité

Le dossier clinique était composé d'une étude de phase II, de deux études de phase III et d'une étude de phase III à long-terme en cours au moment de l'évaluation.

L'étude de phase II en double-insu et randomisée avait pour objectif d'évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité de 5 doses de BOTOX (50, 100, 150, 200 et 300UI) après injection unique comparées au placebo chez 313 patients adultes présentant une incontinence urinaire due à une hyperactivité vésicale idiopathique avec incontinence urinaire, et urgenturie (urgence mictionnelle) depuis plus de 6 mois, d'une fréquence d'au moins 8 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie par semaine et d'au moins 8 mictions par jour.

Le critère principal d'efficacité était le nombre d'épisodes d'incontinence avec urgence mictionnelle à 12 semaines.

En ce qui concerne l'efficacité, par rapport au placebo, une différence statistiquement significative est observée pour les doses de 50, 150, 200 et 300U mais pas pour la dose 100U.

En ce qui concerne la tolérance, des effets indésirables ont été rapportés chez 78,6% patients du groupe 50U, 80% des patients du groupe 100U, 78% des patients du groupe 150U, 84,6% des patients du groupe 200U, 83,6% pour les patients du groupe 300U et 76,7% patients du groupe placebo. Il existe un effet-dose entre l'administration de Botox aux doses 50 U, 100 U, 150 U, et 200

U et le pourcentage de patients présentant des infections du tractus urinaire, des rétentions urinaires, ainsi que pour le volume du résidu post-mictionnel.

Au total, les doses de 200 et 300 U ne présentent pas de bénéfice supérieur par rapport à la dose de 150 U mais sont associées à un nombre d'événements indésirables des voies urinaires (infection et rétention urinaire) plus important.

La tolérance de la dose de 50U paraît meilleure que celle des autres doses, cependant, la durée de l'effet (basé sur le temps nécessaire pour une réinjection) est plus courte.

Les études de phase III étaient des études multicentriques, double-aveugle, randomisées, contrôlées contre placebo, groupes A et B parallèles, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une injection unique de 100 Unités de Botox. Les patients pouvaient ensuite recevoir une seconde injection de Botox :

- Groupe A : 100 U Botox (traitement 1) / 100 U Botox (traitement 2)
- Groupe B : placebo (traitement 1) / 100 U Botox (traitement 2)

Les critères principaux d'efficacité étaient le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par jour et la proportion de patients avec une réponse positive au traitement sur le questionnaire TBS (treatment benefit scale). Le critère principal d'efficacité TBS est le nombre de patients ayant répondu à un score 1= forte amélioration ou 2= amélioration. Les critères d'efficacité étaient évalués 12 semaines après l'injection.

Ont été analysés dans les 2 études 557 patients dans le groupe Botox et 548 patients dans le groupe placebo.

Concernant le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par jour, la diminution moyenne après 12 semaines était entre -2.5 et -3.0 épisodes par jour dans le groupe traité par rapport à -1.0 épisode dans le groupe placebo ($p < 0.001$). La réponse au traitement (questionnaire TBS) était d'environ 60% dans le groupe traité et d'environ 28% dans le groupe placebo ($p < 0.001$).

La différence de la proportion des patients répondeurs (diminution de 50, 75 ou 100% de la fréquence de l'incontinence urinaire) était statistiquement significative ($p < 0.001$) dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. Entre 23 et 31% des patients avaient une diminution de 100% dans le groupe BOTOX par rapport à 7 et 10% dans le groupe placebo.

Tous les critères secondaires (taux de répondeurs, fréquence des mictions par jour, fréquence des épisodes d'urgenterie par jour, volume par miction, nombre d'incontinence urinaire avec urgenterie, fréquence des épisodes nocturnes, durée de l'effet) ont montré une différence statistiquement significative en faveur du groupe Botox par rapport au groupe placebo.

Sécurité d'emploi

Dans ces 2 études, les patients du groupe Botox ont présenté plus d'effets indésirables considérés comme liés au traitement que ceux du groupe placebo (68,4% des patients versus 53,7% des patients). En prenant compte les résultats de l'essai de phase II, les doses supérieures à 100 UI ne sont pas considérées comme ayant un rapport bénéfice/risque positif étant donné que le pourcentage des effets indésirables est supérieur sans une différence d'efficacité par rapport à la dose de 100UI.

En ce qui concerne les doses de 50 et 100 UI, les effets indésirables fréquemment rencontrés sont la rétention urinaire, la dysurie, un résidu post-mictionnel et des infections du tractus urinaire.

Pour les infections urinaires basses les pourcentages étaient similaires dans les deux groupes (33.9% avec la dose de 50UI et 36.4% dans le groupe à 100UI).

La proportion de patients avec une infection du tractus urinaire est plus importante quand le volume résiduel post-mictionnel est important: 21,4% (volume ≤ 100 ml), 27,3% (> 100 à < 200 ml), 34,2% (≥ 200 à < 350 ml) et 61.9% (≥ 350 ml).

La présence de résidu post-mictionnel est plus importante pour les patients du groupe Botox et peut nécessiter la pose d'un cathéter, contrairement aux patients du groupe placebo. Le volume résiduel post-mictionnel cliniquement significatif (≥ 200 ml) a été observé dans 4.3% des cas avec la dose de 50UI et dans 4.2% des cas avec la dose de 100UI.

La rétention urinaire ayant eu besoin d'un sondage a été rapportée dans 10.7% et 10.9% dans les groupes 50 et 100UI respectivement.

La proportion de patients avec un volume urinaire résiduel > 200 ml qui ont eu recours au sondage urinaire est plus importante chez les patients âgés de plus de 65 ans. Une rétention ≥ 200 ml a été rapportée chez 9% des patients de < 65 ans et chez 12.9 % des patients de ≥ 65 ans.

L'incidence des rétentions urinaires est plus élevée dans le groupe Botox.

La rétention est plus élevée chez les patients ≥ 65 ans que les patients <65 ans (7,5% versus 4,5%). Dans les deux groupes (< 65 ans et ≥ 65 ans) le volume résiduel post-mictionnel était inférieur à 100 ml (41.6 ml dans le premier groupe, 56.8 ml dans le deuxième). Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement significative. La quantité diminue 2 semaines après l'injection dans les deux groupes.

Cependant, la diminution de la contraction du detrusor est plus fréquente chez les patients âgés (une vidange incomplète de la vessie peut être attendue dans la population plus âgée indépendamment de l'injection de la toxine).

Au total, le profil de tolérance peut être considéré comme similaire pour les doses de 50 et 100 UI.

Données à long-terme

Une étude de phase III, évaluant la tolérance et l'efficacité à long terme (2 ans), a démontré que l'efficacité est maintenue avec une amélioration de tous les critères évalués (même critères que dans les études de phase III). Du point de vue de la tolérance, le même type d'effets indésirables que pour les études précédentes ont été observés, à savoir, infections du tractus urinaire, résidu post-mictionnel, rétention urinaire, dysurie et bactériurie.

Le pourcentage de patients présentant des effets indésirables avec des injections répétées diminue légèrement avec le nombre d'injections.

RAPPORT BÉNÉFICE / RISQUE

L'hyperactivité vésicale (HV) est définie cliniquement par une urgenturie et/ou une pollakiurie avec ou sans incontinence. L'HV idiopathique est celle pour laquelle aucune étiologie n'est retrouvée.

En Europe, on estime que cette pathologie affecte 16% de la population générale, principalement des femmes (7-12% versus 3% chez les hommes), avec dans un tiers des cas une incontinence urinaire associée. L'ensemble de ces symptômes affectent considérablement la qualité de vie, certains patients les considérant comme un véritable handicap social les empêchant de sortir de chez eux.

Actuellement le Guideline de l'International Continence Society (ICS) recommande de débiter le traitement par une rééducation seule ou associée à la prise d'anticholinergiques. Passés trois mois de traitement médicamenteux (absence d'efficacité ou effets indésirables) il faut envisager de proposer un traitement de seconde ligne. Depuis plus de 15 ans deux thérapies sont actuellement utilisées: la neuromodulation des racines sacrées (NMS) et les injections de toxine botulique (hors

AMM). Ces traitements sont utilisés avant la chirurgie (agrandissement de vessie par entéroplastie ou dérivation cutanée trans-iléale).

L'efficacité de BOTOX (toxine botulinique de type A) a été démontrée dans 2 études pivots de phase III bien conduites sur le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par jour et la proportion de patients avec une réponse positive au traitement sur le questionnaire TBS (treatment benefit scale) (critères primaires).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont la rétention urinaire, la dysurie, un résidu post-mictionnel et des infections du tractus urinaire.

Le bénéfice apporté par le traitement par injection de BOTOX dans le détrusor à savoir une diminution des épisodes d'incontinence urinaire, une augmentation de la capacité cystométrique ainsi que la diminution du pic de la pression maximale du détrusor et par conséquent une probable diminution du risque d'altération du haut appareil urinaire et ses complications (insuffisance rénale chronique) est supérieur aux risques liés à l'injection dans le détrusor.

CONCLUSION

Le rapport bénéfice risque de la dose de 100UI est considéré comme positif. Néanmoins, sur la base des données d'efficacité obtenues dans l'étude de phase II (recherche de dose), la différence sur les épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie et la fréquence de miction par jour observée entre les deux doses pourrait permettre d'instaurer le traitement, chez certains patients, avec la dose de 50UI, ce d'autant que la tolérance de la dose de 50U paraît meilleure que celle des autres doses, même si la durée de l'effet est plus courte.

En fonction du résultat obtenu, la dose de 50 UI pourrait être ensuite augmentée à 100UI.

Le Plan de Gestion de Risque de BOTOX devra être mis à jour afin d'ajouter l'indication sus mentionnée et les surveillances particulières qui en découlent (par exemple, débitmétrie et volume résiduel d'urine post-mictionnel).

De plus afin de minimiser les risques dus à la technique d'injection sous endoscopie (hématurie, fausse route urétrale, sténose urétrale), une lettre d'information destinée aux professionnels de santé concernés (spécialistes en urologie et gynécologue-obstétriciens) ayant été formé à l'utilisation de la toxine botulinique afin de les sensibiliser à ces risques doit être envoyée.

Attention

Les doses recommandées de BOTOX sont exprimées en unités Allergan et ne sont pas interchangeables avec les autres préparations de toxines botuliniques.