

RAPPORT PUBLIC D'EVALUATION
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 juillet 2008, 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'incontinence urinaire chez les patients atteints d'hyperactivité détrusorienne neurologique non contrôlée par un traitement anticholinergique sur la base d'une étude de phase II et de 2 protocoles d'étude de phase III.

Dans un premier temps, la commission d'AMM n°472 du 17 décembre 2009 a demandé aux laboratoires de fournir une analyse intermédiaire des données disponibles issues des études de phase III. En novembre 2010, le laboratoire a déposé un dossier de réponse complet comportant les rapports d'étude finaux des études de phase III.

Le 22 août 2011, l'Afssaps a donné un avis favorable à l'extension d'indication chez l'adulte 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 ».

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. L'injection suivante ne doit se faire que lorsque les bénéfices de l'injection précédente s'estompent (en général, 9 mois) et en respectant un intervalle minimum de 3 mois.

Une lettre d'information destinée aux professionnels de santé (médecins spécialisés en urologie et en médecine physique et de réadaptation) sur les risques dus à la technique d'injection sous cystoscopie a accompagné cette extension d'indication.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

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

DONNEES TOXICOLOGIQUES

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).

DONNEES CLINIQUES

Efficacité

Le dossier clinique était composé d'une étude de phase II et de 2 études de phase III.

L'étude de phase II en double-insu et randomisée avait pour objectif d'évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité de 2 doses de BOTOX (200U et 300U) comparées au placebo chez 59 patients adultes présentant une incontinence urinaire due à une hyperactivité détrusorienne ayant pour origine une lésion de la moelle épinière ou une sclérose en plaques (SEP) après échec des anticholinergiques oraux.

Les fréquences journalières moyennes des épisodes d'incontinence urinaire à l'entrée de l'étude étaient respectivement dans les groupes BOTOX 300U, BOTOX 200U et placebo de 2,8, 1,9 et 3,0 épisodes. Six semaines après injection, ces scores étaient diminués de -1,5 dans le groupe BOTOX 300U, -0.9 dans le groupe BOTOX 200U et -0.2 épisode dans le groupe placebo.

Les 2 études pivots de phase III étaient randomisées, en double-insu, contrôlées, 3 bras parallèles BOTOX 300U, BOTOX 200U et placebo et d'une durée de 52 semaines. Les patients inclus présentaient une hyperactivité détrusorienne entraînant une incontinence urinaire (en moyenne 31,7 épisodes par semaine) avec échec des anticholinergiques oraux et ayant pour origine une sclérose en plaques (SEP) (47%) ou une lésion médullaire (53%). A l'inclusion, 80% des patients blessés médullaires utilisaient l'autosondage comme mode mictionnel alors que 70,5% des patients atteints de SEP étaient en miction spontanée.

Les résultats montrent une différence statistiquement significative de la diminution du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par semaine à la semaine 6 (critère principal d'efficacité) par rapport à la valeur initiale entre les 2 groupes de traitements BOTOX 200U et BOTOX 300U et le groupe placebo dans les 2 études. La différence est également cliniquement significative avec une diminution du nombre d'épisodes dans les groupes BOTOX 300, BOTOX 200 et PLACEBO dans l'étude 515 respectivement de -22.7, -21.0 et -8.8 et dans l'étude 516 respectivement de -19.4, -21.8 et -13.2.

Une différence significative est également observée sur les différents taux de répondeurs : diminution de 30% du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire chez 82.1%, 81.5% et 50.2% des patients des groupes BOTOX 300U, BOTOX 200U et placebo ; diminution de 50% chez 74.4%, 75.8% et 38.6% des patients des groupes BOTOX 300U, BOTOX 200U et placebo, diminution de 100% chez 40,4%, 37% et 9,1% des patients des groupes BOTOX 300U, BOTOX 200U et placebo.

Les résultats observés sur le critère principal ont été confortés par ceux des critères secondaires avec une augmentation cliniquement significative de la capacité cystométrique maximale (variation moyenne à la semaine 6 : +153,6 ml pour le groupe 200 Unités Allergan de BOTOX versus +11,9 ml pour le groupe placebo, $p < 0,001$), et une diminution cliniquement significative du pic de la pression maximale du détrusor lors de la première contraction involontaire (variation moyenne à la semaine 6 : -32,4 cmH₂O pour le groupe 200 Unités Allergan de BOTOX versus +1,1 cmH₂O pour le groupe placebo, $p < 0,001$).

Ces paramètres urodynamiques sont ceux couramment utilisés en pratique clinique pour valider l'effet des traitements de l'hyperactivité détrusorienne neurogène.

La durée médiane de l'effet chez les patients répondeurs traités par toxine botulinique était d'environ 9 mois.

Aucune différence d'effet n'est observée sur les critères principal et secondaires entre les 2 doses de toxine 200U et 300U Allergan.

Sécurité d'emploi

Une incidence des événements indésirables plus élevée a été observée dans le groupe BOTOX 300U par rapport au groupe BOTOX 200U. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections du tractus urinaire (300U=53.2% ; 200U=49.2%, PLACEBO=35.7%), les rétentions urinaires (300U=21.3% ; 200U=17.2%, PLACEBO=2.9%) et les hématuries (300U=6.8% ; 200U=5.0%, PLACEBO=3.3%).

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

Un taux plus élevé d'événements indésirables à la dose de 200U chez les patients atteints de SEP par rapport aux patients blessés médullaires a été observé. Notamment, les infections de l'appareil urinaire (respectivement 53% vs 45.4%), les rétentions urinaires (28.8% vs 5.4%), les hématuries (6.1% vs 3.8%) et les faiblesses musculaires (7.6% vs 0%). Un taux plus élevé de poussées de la maladie chez les patients atteints de sclérose en plaques (non objectivées par une IRM) a été reporté dans le groupe BOTOX 300U (5.1%) par rapport aux groupes BOTOX 200U (1.9%) et placebo (2.2%). Cet événement indésirable devra être étroitement surveillé.

Une étude sur les injections répétées est en cours. Les données du rapport intermédiaire ne mettent pas en évidence de fait nouveau. La firme devra discuter lors du prochain rapport, les événements indésirables qui se sont répétés à chaque injection ainsi que ceux qui ont persisté tout au long du traitement (entre 2 injections).

La surveillance des risques de diffusion et le suivi lors de doses répétées sont intégrés dans le Plan de Gestion du Risque.

RAPPORT BENEFICE / RISQUE

L'hyperactivité du détrusor d'origine neurologique est responsable au plan symptomatique de fuites urinaires liées aux contractions non inhibées du détrusor et d'une rétention chronique d'urine due à un défaut de relaxation du sphincter urétral externe qui réalise un obstacle fonctionnel.

Le risque pour le haut appareil urinaire est directement lié au régime des pressions intravésicales. L'atteinte du haut appareil urinaire a des conséquences cliniques majeures en termes de réhospitalisation des patients neurologiques et représente la première cause de morbidité- mortalité dans cette population (insuffisance rénale chronique).

L'objectif du traitement de l'hyperactivité du détrusor d'origine neurologique est de restaurer une phase de remplissage vésical à basse pression par un traitement anticholinergique et de remplacer les mictions naturelles par les sondages intermittents. Ainsi, le patient n'a ni incontinence urinaire ni rétention chronique d'urine et le haut appareil est préservé.

En pratique, après échec des anticholinergiques oraux, l'injection de la toxine botulinique dans le détrusor permet une paralysie du détrusor traitant ainsi l'hyperactivité qui en découle et protégeant le haut appareil urinaire.

L'efficacité de BOTOX (toxine botulinique de type A) a été démontrée dans 2 études pivots de phase III bien conduites sur la fréquence des épisodes d'incontinence urinaire par semaine (critère principal d'efficacité) ainsi que sur l'augmentation de la capacité cystométrique et la diminution du pic de la pression maximale du détrusor lors de la première contraction involontaire (critères secondaires d'efficacité), paramètres urodynamiques couramment utilisés en pratique clinique pour valider l'effet des traitements de l'hyperactivité détrusorienne neurogène.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections du tractus urinaire, les rétentions urinaires et les hématuries.

Le bénéfice apporté par le traitement par injection de BOTOX dans le détrusor à savoir une forte 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.

Toutefois, l'indication chez les patients atteints de SEP est restreinte aux patients déjà en autosondage en raison du manque d'étude de doses inférieures à 200U chez les patients atteints de SEP et en miction spontanée. Chez les patients atteints de SEP conservant une miction spontanée une dose plus faible efficace (100U) devrait être étudiée afin de conserver la miction spontanée et améliorer leur qualité de vie. De plus, dans les études, les patients atteints de SEP ont présentés plus d'événements indésirables que les patients blessés médullaires. La firme s'est engagée à étudier cette dose dans une nouvelle étude d'efficacité et de sécurité d'emploi.

Par ailleurs, la fréquence des événements indésirables plus élevée à la dose 300U par rapport à la dose 200U et l'absence de bénéfice supérieur à la dose 300U par rapport à la dose 200U justifie la restriction de la dose à 200U Allergan par séance d'injection.

CONCLUSION

Le rapport bénéfice/risque de BOTOX à la dose de 200 Unités Allergan est positif 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.

Le Plan de Gestion de Risque de BOTOX a été mis à jour afin d'ajouter l'indication sus mentionnée et les surveillances particulières qui en découlent (par exemple, risques liés à la technique d'injection).

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