



Programme commun d'évaluation
des médicaments
Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Juillet 2015

Médicament	OnabotulinumtoxinA pour injection (Botox)
Indication	Pour le traitement de l'hyperactivité vésicale accompagnée de symptômes d'incontinence, d'urgence et de fréquence urinaires chez les patients adultes présentant une réponse inadéquate ou une intolérance aux médicaments anticholinergiques.
Demande d'inscription	Pour le traitement de l'incontinence urinaire réfractaire due à l'hyperactivité vésicale
Fabricant (s)	Allergan inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'attention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents ; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives ; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

Sommaire de l'examen clinique

Introduction

L'hyperactivité vésicale est une affection chronique du tractus urinaire inférieure caractérisée par des symptômes d'urgence urinaire, avec ou sans incontinence par impériosité, et généralement accompagnée de pollakiurie et de nycturie. On estime que l'hyperactivité vésicale touche 14 % à 18 % des Canadiens. Les médicaments anticholinergiques représentent le pilier du traitement pharmacologique de l'hyperactivité vésicale.

L'onabotulinumtoxinA (Ona A) est un complexe de neurotoxine purifiée produit à partir de la fermentation du *clostridium botulinum* de type A. L'Ona A est approuvée par Santé Canada pour le traitement de l'hyperactivité vésicale (non neurogène) accompagnée de symptômes d'incontinence, d'urgence et de fréquence urinaires chez les patients adultes présentant une réponse inadéquate ou une intolérance aux médicaments anticholinergiques. Le mirabégron, la neuromodulation sacrée et la stimulation percutanée du nerf tibial sont des options thérapeutiques possibles chez les patients qui présentent une réponse inadéquate ou une intolérance aux médicaments anticholinergiques.

L'indication faisant l'objet de l'évaluation est citée dans le tableau suivant :

Indication évaluée
Pour le traitement de l'hyperactivité vésicale accompagnée de symptômes d'incontinence, d'urgence et de fréquence urinaires chez les patients adultes présentant une réponse inadéquate ou une intolérance aux médicaments anticholinergiques.
Liste des critères demandés par le commanditaire
Pour le traitement de l'incontinence urinaire réfractaire due à l'hyperactivité vésicale

L'objectif du présent examen était d'évaluer les effets bénéfiques et nocifs de l'onabotulinumtoxinA injectable (Botox) à la posologie de 100 unités dans le traitement de l'hyperactivité vésicale accompagnée de symptômes d'incontinence, d'urgence et de fréquence urinaires chez les patients adultes présentant une réponse inadéquate ou une intolérance aux médicaments anticholinergiques.

Résultats et interprétation

Études incluses

Trois études commanditées par le fabricant et une étude parrainée par l'Assistance publique — Hôpitaux de Paris ont été incluses dans le présent examen. Toutes les études étaient des essais randomisés, multicentriques, à double insu, avec placebo, dont le but était de comparer l'Ona A avec un placebo. Deux essais pivots de phase III (l'étude 095 : n = 557 et l'étude 520 : n = 548), d'une durée de 39 semaines, comprenaient une phase à double insu contrôlée avec un placebo d'une durée de 12 semaines seulement, tandis que deux essais de phase II (l'étude 077 : n = 313 et l'étude P030438 : n = 99) avaient une durée de 36 semaines et six mois, respectivement. Les patients inscrits dans chacune de ces études étaient âgés de 18 ans et plus et présentaient des symptômes d'hyperactivité vésicale traitée inadéquatement avec la thérapie anticholinergique (réponse inadéquate ou intolérance). Pour être admissibles, les patients dans les études 095 et 520 devaient avoir manifesté trois ou plusieurs épisodes d'incontinence par impériosité sur une période de trois jours, les patients de l'étude 077 devaient avoir

manifesté huit ou plusieurs épisodes d'incontinence par impériosité sur une période d'une semaine et les patients de l'étude P030438 devaient avoir manifesté trois ou plusieurs épisodes d'urgence urinaire avec ou sans incontinence par impériosité sur une période de trois jours. Les résultats d'efficacité coprimaire dans les études 095 et 520 consistaient en une variance moyenne du nombre d'épisodes d'incontinence par rapport aux valeurs de départ ainsi que la proportion de patients présentant une réponse positive au traitement à la semaine 12. Les résultats d'efficacité coprimaire de l'étude 077 consistaient en une variance moyenne du nombre d'épisodes hebdomadaire d'incontinence par impériosité par rapport aux valeurs de départ, tandis que dans l'étude P030438, ils consistaient en une réduction > 50 % des épisodes d'incontinence par impériosité et d'urgence au troisième mois par rapport aux valeurs de départ.

Les essais sont limités par l'absence de comparateur actif et par leur courte durée. En outre, il n'y avait aucune définition claire de la réponse insuffisante au traitement anticholinergique et les chercheurs devaient se fier à leur propre jugement. Dans les deux études de phase III, il n'existe aucune donnée valide sur le contrôle avec placebo au-delà de 12 semaines. Le nombre de patients recevant la dose approuvée par Santé Canada dans les essais de phase II était relativement faible, et ces études sont donc susceptibles d'être de puissance insuffisante pour permettre d'identifier les différences importantes entre les traitements pour de nombreux résultats d'intérêt.

Efficacité

Les deux essais pivots de phase III ont signalé des réductions de la fréquence de symptômes d'hyperactivité vésicale (incontinence, incontinence par impériosité, mictions, urgence et nycturie) statistiquement significativement plus élevées par rapport aux valeurs de départ pour l'Ona A comparativement au placebo. Bien que la fréquence des symptômes associés à l'hyperactivité vésicale ne peut être jugée cliniquement significative en raison de l'absence de valeur connue pour la variation ou la différence de variation, l'expert clinique consulté pour les besoins de la présente analyse a estimé que l'ampleur des différences observées entre l'Ona A et le placebo à la semaine 12 dans la fréquence quotidienne de l'incontinence (épisodes 1,7 à 1,9), incontinence par impériosité (épisodes 1,7 à 2) et urgence (épisodes 1,5 à 2,4) était cliniquement significative. L'expert clinique a également observé que les différences observées dans la fréquence des épisodes de miction (1,0 à 1,7) étaient notables, mais ne représentaient pas un effet important du traitement, et que la différence observée dans la fréquence des épisodes de nycturie nocturne ($\leq 0,3$) n'était pas impressionnante dans l'ensemble.

Les études 095 et 520 ont signalé une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante des mesures particulières à certaines maladies de la qualité de vie liée à la santé (King's Health Questionnaire [KHQ] et Incontinence Quality of Life Questionnaire [IQV]) chez les patients recevant l'Ona A par rapport aux patients recevant le placebo. Les différences entre les traitements signalées dans le 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12), bien que statistiquement significatives pour le résumé des composants mentaux (RCM) et les scores d'utilité, étaient de signification clinique incertaine.

Les résultats de l'étude susmentionnée doivent être interprétés dans le contexte des populations de patients inscrits dans les essais. Plus précisément, les patients avaient une fréquence moyenne d'incontinence d'environ 5,1 à 5,7 épisodes par jour (36 à 40 par semaine) et une fréquence moyenne d'incontinence par impériosité d'environ 4,5 à 5,2 épisodes par jour (32 à 36 par semaine), ce qui peut être supérieur à l'ensemble de la population souffrant d'hyperactivité vésicale accompagnée d'incontinence.

Les études 095 et 520 sont limitées par la courte durée (12 semaines) durant laquelle l'efficacité comparative peut être déterminée. Les études 077 et P030438 fournissent des données comparatives à plus long terme (36 semaines et 6 mois, respectivement). Cependant, l'Ona A n'a pas démontré d'améliorations statistiquement significatives des nombreux symptômes de l'hyperactivité vésicale durant ces périodes de temps par rapport au placebo. Les quatre des études examinées se limitent à une comparaison d'efficacité (par rapport au placebo) d'un seul traitement.

Les patients qui ont participé à l'une ou l'autre des deux études pivots de phase III jusqu'à la fin (l'étude 095 ou l'étude 520) étaient admissibles à l'inscription dans une étude de prolongation ouverte. L'examen des données d'efficacité et d'innocuité à long terme de l'étude de prolongation ouverte comporte plusieurs limitations : la conception ouverte et non comparative de l'essai de prolongation ; l'administration répétée et cyclique du traitement limité à une seule dose dans l'essai de prolongation, ce qui ne représentait pas une caractéristique conceptuelle des essais de phase III ; et la non-disponibilité de données plus récentes pour l'essai de prolongation. Compte tenu de ces limitations, les données sur l'efficacité de l'essai de prolongation semblent généralement appuyer les conclusions de l'essai de phase III.

Effets néfastes

Aucun décès n'a été signalé au cours de la phase à double insu des études 095 et 520, mais le décès de trois patients, dont deux dans le groupe recevant le placebo et un dans le groupe recevant l'Ona A, ont été signalés dans la phase de prolongation ouverte des essais inclus. Cependant, aucun de ces décès n'a été associé à l'étude thérapeutique. La proportion de patients ayant manifesté des effets indésirables, des effets indésirables graves, ou qui ont abandonné les études en raison d'événements indésirables était plus élevée dans les groupes recevant l'Ona A. Dans l'ensemble, les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'Ona A étaient l'infection des voies urinaires (IVU), la dysurie, la rétention urinaire, la bactériurie asymptomatique et l'augmentation du volume de l'urine résiduelle. L'expert clinique consulté pour cet examen a indiqué que l'incidence plus élevée d'infections urinaires chez les groupes recevant l'Ona A était probablement causée par la fréquence plus élevée de rétention urinaire observée chez ces groupes, laquelle les prédisposait à l'infection. De plus, l'incidence plus élevée de rétention urinaire dans les groupes recevant l'Ona A explique probablement l'incidence plus élevée de cathétérisme intermittent propre (CIP) chez ces groupes. La monographie de produit approuvée par Santé Canada indique que l'Ona A est contraindiquée chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale qui ne souhaitent pas avoir recours à un CIP, ou chez lesquels un tel dispositif n'est pas envisageable. Aucune augmentation du risque d'événements cardiaques, de réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité n'a été observée chez les patients recevant l'Ona A comparativement aux patients recevant le placebo. L'étude P030438 comportait des données limitées sur les événements indésirables.

Étant donné les limites de l'étude de prolongation ouverte susmentionnée, il ne semble pas y avoir de nouveaux signaux de sécurité d'après les données de l'essai de prolongation.

Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

Le fabricant a fourni une analyse cout-utilité de l'Ona A combinée aux meilleurs soins de soutien (MSS) (lesquels consistaient à utiliser des serviettes hygiéniques pour incontinence et à traiter les effets indésirables tels que les infections cutanées et des voies urinaires), comparativement à l'utilisation des MSS seuls, pour le traitement de l'incontinence urinaire réfractaire chez les patients adultes atteints d'hyperactivité vésicale. L'analyse était basée sur un modèle de Markov composé de cinq états de santé fondés sur un nombre quotidien moyen d'épisodes d'incontinence urinaire, une diminution relative du nombre quotidien moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par rapport aux valeurs de départ, et un état absorbant (décès). Les probabilités d'efficacité et de transition sont dérivées des données des patients elles-mêmes issues de l'ensemble des données mises en commun de deux essais de phase III (191622-520 et 191622-095), et d'un essai de prolongation (191622-096). Le délai médian avant de pouvoir amorcer un nouveau traitement était estimé à 34,10 semaines (environ huit mois), en se fondant sur une analyse des données de l'étude de prolongation à long terme en cours (étude 096). La proportion de patients recevant une stimulation du nerf sacré a été estimée en se basant sur des sondages effectués par les médecins. Les événements indésirables modélisés incluent le cathétérisme (durée et fréquence d'utilisation) et les IVU. Le fabricant a fourni les couts du traitement associés à l'Ona A et aux MSS, ainsi que les couts d'utilisation des ressources médicales. Les valeurs d'utilité associées à chaque état de santé ont été calculées en employant le mappage des données de qualité de vie obtenues dans les essais cliniques au moyen du questionnaire d'utilité European Quality Of Life Five Dimensions Questionnaire (EQ - 5D). L'horizon temporel de l'analyse a été fixé à cinq ans avec une longueur de cycle de 12 semaines (soit trois mois).

Résultats de l'analyse du fabricant

Le fabricant signale que le cout différentiel par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour l'Ona A combinée aux MSS est de 34 029 \$, comparativement à l'utilisation des MSS seuls.

Interprétations et limitations principales

Une limitation importante de l'évaluation économique du fabricant est sa modélisation des coefficients d'utilité des états de santé. D'autres limitations incluent la règle d'arrêt pour l'Ona A, la proportion de patients traités par stimulation du nerf sacré, le délai de l'amorce de la stimulation du nerf sacré, et l'efficacité des anticholinergiques dans le groupe recevant les MSS par rapport à la pratique clinique réelle. En tenant compte de ces limitations, le PCEM de l'ACMTS a noté que le rapport cout-utilité différentiel de l'Ona A combinée avec les MSS variait entre 56 932 \$ et 60 451 \$ par AVAQ gagnée comparativement à celui des MSS utilisés seuls, avec une estimation probable de 59 388 \$ par AVAQ gagnée. Nous ignorons encore où se situe l'Ona A du point de vue thérapeutique et de rentabilité par rapport au mirabégron.

Conclusions

Deux études de phase III et deux études contrôlées contre placebo ont comparé l'Ona A à un placebo chez des patients adultes présentant des symptômes d'une hyperactivité vésicale idiopathique qui n'avait pas répondu adéquatement aux traitements anticholinergiques. Dans les études de phase III (095 et 520), l'Ona A a entraîné des réductions statistiquement significativement plus importantes des épisodes d'incontinence, d'incontinence par impériosité, d'urgence, de mictions et de nycturie par rapport aux valeurs de départ, comparativement au placebo. Il n'existe généralement aucune norme reconnue pour la variation ou la différence de variation, ce qui signifie que ces résultats ne peuvent être jugés cliniquement significatifs. Cependant, l'expert clinique consulté pour les besoins de cet examen a estimé que les différences observées étaient cliniquement significatives. En outre, les études 095 et 520 ont révélé une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante des mesures HRQoL particulières à certaines maladies (KHQ et I-QOL) chez les patients recevant l'Ona A par rapport aux patients recevant le placebo. Dans les études de phase II (077 et P030438), aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'Ona A et le placebo en termes de fréquence de l'incontinence par impériosité.

La proportion de patients ayant éprouvé des effets indésirables, effets indésirables graves, ou ayant abandonné les études en raison d'évènements indésirables était plus élevée dans les groupes recevant l'Ona A. Dans l'ensemble, les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'Ona A étaient l'IVU, la dysurie, la rétention urinaire, la bactériurie, l'augmentation du volume de l'urine résiduelle et le recours au cathétérisme intermittent propre en raison de rétention urinaire. Aucune augmentation du risque d'évènements cardiaques, de réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité n'a été observée chez les patients recevant l'Ona A comparativement aux patients recevant le placebo.

Les essais, qui n'ont évalué qu'une seule posologie, sont limités par le manque de comparateur actif et par leur courte durée.

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR BOTOX

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS

Résultats	Étude 191622-095 ^a		Étude 191622-520 ^a		Étude 191622-077 ^b		Étude P030438 ^c	
	Ona A 100 unités (N = 280)	Placébo (N = 81)	Ona A 100 unités (N = 277)	Placébo (N = 270)	Ona A 100 unités (N = 54)	Placébo (N = 81)	Ona A 100 unités (N = 22)	Placébo (N = 29)
Fréquence moyenne des épisodes de miction								
Valeurs de départ, moyenne (ET)	11,98 (4,3)	11,20 (3,1)	12,01 (4,0)	11,77 (3,6)	80,3 (22,6)	73,3 (23,0)	NS	NS
Variance par rapport aux valeurs de départ, moyenne (IC à 95 %)	-2,0 (-2,4 à -1,6)	-1,0 (-1,3 à -0,6)	-2,4 (-2,7 à -2,0)	-0,6 (-1,0 à -0,2)	-21,7 (19,8)	-8,3 (22,9)	NS	NS
DM (IC à 95 %), valeur de <i>P</i> par rapport au placébo	-1,0 (-1,5 à -0,6) <i>P</i> < 0,001	Groupe de référence	-1,7 (-2,2 à -1,3) <i>P</i> < 0,001	Groupe de référence	-8,2 (-16,5 à 0,12) <i>P</i> = 0,053	Groupe de référence	<i>P</i> < 0,001	Groupe de référence
Fréquence moyenne des épisodes d'incontinence								
Valeurs de départ, moyenne (ET)	5,47 (3,6)	5,09 (3,2)	5,52 (3,8)	5,70 (3,9)	NS	NS	NS	NS
Variance par rapport aux valeurs de départ, moyenne (IC à 95 %)	-2,5 (-2,9 à -2,1)	-0,9 (-1,3 à -0,5)	-3,0 (-3,4 à -2,5)	-1,1 (-1,5 à -0,6)	NS	NS	NS	NS
DM (IC à 95 %), valeur de <i>P</i> par rapport au placébo	-1,7 (-2,1 à -1,2) <i>P</i> < 0,001	Groupe de référence	-1,9 (-2,4 à -1,4) <i>P</i> < 0,001	Groupe de référence	NS	NS	NS	NS
Fréquence quotidienne moyenne des épisodes d'incontinence par impériosité								
Valeurs de départ, moyenne (ET)	4,8 (3,2)	4,5 (3,1)	5,1 (3,7)	5,2 (3,7)	27,8 (22,7)	32,5 (20,2)	NS	NS
Variance par rapport aux valeurs de départ, moyenne (IC à 95 %)	-2,4 (-2,8 à -2,0)	-0,7 (-1,1 à -0,3)	-2,8 (-3,4 à -2,4)	-0,9 (-2,1 à -0,7)	-18,4 (20,2)	-17,4 (18,2)	NS	NS
DM (IC à 95 %), valeur de <i>P</i> par rapport au placébo	-1,7 (-2,1 à -1,2) <i>P</i> < 0,001	Groupe de référence	-2,0 (-2,5 à -1,5) <i>P</i> < 0,001	Groupe de référence	-4,8 (-10,4 à 0,8) <i>P</i> = 0,094	Groupe de référence	NS	NS
Pourcentage de patients présentant une réduction ≥ 50 % des épisodes	61,2 %	29,1 %	64,8 %	31,5 %	70,4 %	52,3 %	65 %	29 %

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR BOTOX

Résultats	Étude 191622-095 ^a		Étude 191622-520 ^a		Étude 191622-077 ^b		Étude P030438 ^c	
	Ona A 100 unités (N = 280)	Placébo (N = 81)	Ona A 100 unités (N = 277)	Placébo (N = 270)	Ona A 100 unités (N = 54)	Placébo (N = 81)	Ona A 100 unités (N = 22)	Placébo (N = 29)
d'incontinence par impériosité								
Pourcentage de patients présentant une réduction \geq 75 % des épisodes d'incontinence par impériosité	48,3 %	15,5 %	48,1 %	20,8 %	55,6 %	36,4 %	40 %	18 %
Pourcentage de patients présentant une réduction des épisodes d'incontinence par impériosité de 100 %	28,9 %	7,8 %	31,8 %	13,1 %	37,0 %	15,9 %	NS	NS
Fréquence moyenne des épisodes de nycturie								
Valeurs de départ, moyenne (ET)	2,15 (1,5)	2,01 (1,3)	2,19 (1,5)	2,08 (1,5)	13,9 (6,9)	12,3 (8,2)	NS	NS
Variance par rapport aux valeurs de départ, moyenne (IC à 95 %)	-0,5 (-0,6 à -0,3)	-0,3 (-0,4 à -0,1)	-0,5 (-0,7 à -0,3)	-0,2 (-0,6 à 0,05)	-4,1 (ET 7,0)	-0,3 (ET 6,8)	NS	NS
DM (IC à 95 %), valeur de P par rapport au placébo	-0,2 (-0,4 à -0,02) P = 0,029	Groupe de référence	-0,3 (-0,5 à -0,08) P = 0,007	Groupe de référence	-2,1 (-5,0 à 0,9) P = 0,166	Groupe de référence	NS	NS
Fréquence moyenne des épisodes d'urgence								
Valeurs de départ, moyenne (ET)	8,54 (4,7)	7,85 (3,7)	9,11 (4,6)	8,78 (4,5)	69,9 (28,2)	62,0 (26,6)	NS	NS
Variance par rapport aux valeurs de départ, moyenne (IC à 95 %)	-2,8 (-3,3 à -2,2)	-1,3 (-1,8 à -0,7)	-3,4 (-3,9 à -2,8)	-1,0 (-1,5 à -0,4)	-30,5 (ET 27,6)	-14,1 (ET 30,2)	NS	NS
DM (IC à 95 %), valeur de P par rapport au placébo	-1,5 (-2,2 à -0,9) P < 0,001 ^d	Groupe de référence	-2,4 (-3,1 à -1,8) P < 0,001 ^d	Groupe de référence	-11,7 (-23,0 à -0,4) P = 0,043	Groupe de référence	NSS	Groupe de référence
Délai de la demande d'un autre traitement et proportion de patients qui ont demandé un autre traitement								
Patients qui ont demandé un autre traitement, n (%)	173 (61,8)	223 (80,5)	175 (63,2)	229 (84,5)	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Délai des demandes d'un autre	21,1	12,4	18,1	12,9	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR BOTOX

Résultats	Étude 191622-095 ^a		Étude 191622-520 ^a		Étude 191622-077 ^b		Étude P030438 ^c	
	Ona A 100 unités (N = 280)	Placébo (N = 81)	Ona A 100 unités (N = 277)	Placébo (N = 270)	Ona A 100 unités (N = 54)	Placébo (N = 81)	Ona A 100 unités (N = 22)	Placébo (N = 29)
traitement, semaines médianes (IC à 95 %)	(18,3 à 24,0)	(12,3 à 13,0)	(17,4 à 22,9)	(12,4 à 13,1)				
Valeur de <i>P</i> par rapport au placébo	<i>P</i> < 0,001	Groupe de référence	<i>P</i> < 0,001	Groupe de référence	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Résultats du HRQoL								
Limitations du rôle du KHQ : DM (IC à 95 %), valeur de <i>P</i> par rapport au placébo à la semaine 12	-20,6 (-25,6, -15,7) <i>P</i> < 0,001	Groupe de référence	-19,8 (-24,8, -14,7) <i>P</i> < 0,001	Groupe de référence	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Limitations du rôle du KHQ : DM (IC à 95 %), valeur de <i>P</i> par rapport au placébo à la semaine 12	-13,9 (-18,1, -9,7) <i>P</i> < 0,001	Groupe de référence	-13,2 (-17,8, -8,6) <i>P</i> < 0,001	Groupe de référence	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Composante des symptômes du KHQ : DM (IC à 95 %), valeur de <i>P</i> par rapport au placébo à la semaine 12	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	-9,0 (-15,8, -2,3). <i>P</i> = 0,009	Groupe de référence	S.O.	S.O.
Score sommaire total de l'I-QOL : DM (IC à 95 %), valeur de <i>P</i> par rapport au placébo à la semaine 12	14,9 (11,1, 18,7) <i>P</i> < 0,001	Groupe de référence	16,9 (13,2, 20,6) <i>P</i> < 0,001	Groupe de référence	14,8 (5,3, 24,4) <i>P</i> = 0,002	Groupe de référence	0,01 ≤ <i>P</i> < 0,05	Groupe de référence
Effets néfastes								
N (%)	278	272	274	270	55	43	22	29
Patients ayant subi au moins un EI, n (%)	171 (61,5)	144 (52,9)	142 (51,8)	92 (34,1)	44 (80,0)	33 (76,7)		
Patients ayant subi au moins un EIG, n (%)	9 (3,2)	8 (2,9)	13 (4,7)	10 (3,7)	5 (9,1)	5 (11,6)	NS	NS
ACEI, n (%)	4 (1,4)	2 (0,7)	2 (0,7)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (2,3)	NS	NS
Décès, n (%)	0	0	0	0	0	0		
El d'intérêt particulier								
Anaphylaxie/ réactions d'hypersensibilité	0 (0,0)	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	0	NS	NS

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR BOTOX

Résultats	Étude 191622-095 ^a		Étude 191622-520 ^a		Étude 191622-077 ^b		Étude P030438 ^c	
	Ona A 100 unités (N = 280)	Placébo (N = 81)	Ona A 100 unités (N = 277)	Placébo (N = 270)	Ona A 100 unités (N = 54)	Placébo (N = 81)	Ona A 100 unités (N = 22)	Placébo (N = 29)
Utilisation du CIP pour rétention urinaire	17 (6,1) ^e	0 ^e	19 (6,9) ^e	2 (0,7) ^e	6 (10,9)	1 (2,3)	1 (4,5)	1 (3,4)
IVU	43 (15,5)	16 (5,9)	56 (20,4)	14 (5,2)	20 (36,4)	7 (16,3)	0 ^f	2 (8,7) ^f
Évènements cardiaques	1 (0,4)	2 (0,7)	3 (1,1)	1 (0,4)	3 (5,5)	1 (2,3)		

El = évènements indésirables ; IC = intervalle de confiance ; CIP = cathétérisme intermittent propre ; HRQoL = health-related quality of life; I- QOL = Incontinence Quality of Life Questionnaire ; KHQ = King's Health Questionnaire; DM = différence moyenne ; S.O. = sans objet ; NS = non signalé ; NSS = non significatif statistiquement ; Ona A = onabotulinumtoxinA; EIG = évènement indésirable grave ; ET = écart-type ; IVU = infection des voies urinaires ; ACEI = abandons pour cause d'effets indésirables.

^a Fréquence quotidienne à la semaine 12. Les valeurs de *P* pour les comparaisons entre les traitements sont issues d'une analyse d'un modèle de covariance avec un groupe de traitement comme facteur, une valeur de résultat de base et un site comme covariables.

^b Fréquence hebdomadaire à la semaine 12. ^p Les valeurs de *P* sont issues des contrastes par paire provenant d'une analyse d'un modèle de covariance incluant des facteurs pour le groupe de traitement et le chercheur, avec la valeur des résultats de base comme covariable.

^c Fréquence quotidienne à 90 jours.

^d Les valeurs de *P* sont issues du test de Mantel-Haenzel stratifié avec des valeurs de base pour les épisodes d'urgence urinaire-incontinence urinaire par impériosité comme facteurs de stratification.

^e Au cours du cycle thérapeutique 1.

^f Au mois 6.