

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
31 janvier 2018

Date d'examen par la Commission : 9 novembre 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 22 novembre 2017
a fait l'objet d'une audition et d'observations écrites examinées le 31 janvier 2018*

pentosan sodique (polysulfate)

ELMIRON 100 mg, gélule

Flacon (PEHD) de 90 gélules (CIP : 34009 300 986 3 9)

Laboratoire BENE ARZNEIMITTEL GmbH

Code ATC	G04BX15 (Autre traitement urologique)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« ELMIRON est indiqué dans le traitement du syndrome de la vessie douloureuse caractérisé par des glomérulations ou bien des ulcères de Hunner chez les adultes souffrant de douleurs modérés à fortes, de miction impérieuse et de miction fréquente. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Faible
ASMR	Compte-tenu : - du faible niveau de preuve des études d'efficacité versus placebo, - de leur durée limitée comprise entre 3 et 6 mois de traitement mais permettant d'identifier les patients qui bénéficieront du traitement, - d'une quantité d'effet au mieux modeste en termes d'amélioration globale des symptômes chez environ un tiers des patients, - et de l'absence de donnée établissant clairement un effet sur les symptômes, ELMIRON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du syndrome de la vessie douloureuse caractérisé par des glomérulations ou des ulcères de Hunner chez les adultes souffrant de douleurs modérées à fortes, de miction impérieuse et de miction fréquente.
ISP	Pas d'ISP.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 2^{ème} intention après échec des approches comportementales, physiques et psychologiques. L'intérêt du traitement par ELMIRON doit être réévalué tous les 6 mois au regard de la réponse des patients au traitement.
Recommandations	La Commission souhaite que le laboratoire lui présente, au plus tard lors de la prochaine évaluation quinquennale, les données cliniques provenant de l'ATU de cohorte. De plus, la Commission souhaite que des données soient obtenues en conditions réelles d'utilisation, au plus tard lors de la prochaine évaluation quinquennale. L'objectif est de préciser les caractéristiques des patients traités et les modalités d'utilisation d'ELMIRON (âge, critères diagnostiques à l'origine de la prescription, posologie, durée du traitement et motifs d'arrêt du traitement, co-traitements).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 02/06/2017.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I En France, ELMIRON est disponible sous ATU nominative depuis 2007 et sous ATU de cohorte depuis le 30/03/2017 dans l'indication suivante : « Traitement du syndrome de la vessie douloureuse caractérisé par des glomérulations ou des ulcères de Hunner chez l'adulte présentant une douleur modérée à sévère, une urgence et une fréquence mictionnelle. » En Europe, ELMIRON a obtenu le statut de médicament orphelin dans le traitement de la cystite interstitielle, désormais appelée syndrome de la vessie douloureuse ¹ (SVD) le 15/01/2015.
Classification ATC	G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G04 Traitements urologiques G04B Traitements urologiques G04BX Autres traitements urologiques G04BX15 Pentosan polysulfate sodique

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités de la spécialité ELMIRON (polysulfate de pentosan sodique ou PPS) dans le traitement symptomatique du syndrome de la vessie douloureuse chez l'adulte.

Le polysulfate de pentosan est un glucosaminoglycane de type héparine semi-synthétique (de type HBPM) aux propriétés anticoagulante, fibrinolytique et anti-inflammatoire. Son mécanisme d'action exact n'est pas connu. Il agirait par un effet local dans la vessie par liaison des glycosaminoglycanes à la muqueuse vésicale et par un effet anti-inflammatoire.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ELMIRON est indiqué dans le traitement du syndrome de la vessie douloureuse caractérisé par des glomérulations ou bien des ulcères de Hunner chez les adultes souffrant de douleurs modérées à fortes, de miction impérieuse et de miction fréquente. »

¹ Cette dénomination, définie et préconisée par l'ESSIC (International Society for the Study of BPS), est reprise notamment par les recommandations européennes. Par ailleurs, le rapport public d'évaluation européen précise que la majorité des patients inclus dans les 4 études retenues d'ELMIRON pour cystite interstitielle étaient au stade de syndrome de la vessie douloureuse caractérisé par des glomérulations ou des lésions de Hunner (sous-groupe 2X – 3C) selon la classification en vigueur de l'ESSIC (Engeler 2015). Cf. rapport d'évaluation européen, EPAR, ELMIRON, p 9/115.

04 POSOLOGIE

« Adultes - la dose recommandée de polysulfate de pentosan sodique est de 300 mg/jour par voie orale, fractionnée en trois prises d'une capsule de 100 mg. La réponse au traitement par le polysulfate de pentosan sodique doit être réévaluée tous les 6 mois. Si aucune amélioration n'est observée six mois après l'instauration du traitement, le traitement par le polysulfate de pentosan sodique doit être arrêté. Le traitement par le polysulfate de pentosan sodique doit être poursuivi de façon chronique tant que la réponse est maintenue.

[...] Le polysulfate de pentosan sodique n'a pas été spécialement étudié dans les populations de patients particulières comme les personnes âgées ou les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Aucune adaptation posologique n'est recommandée pour ces patients.

05 BESOIN MEDICAL

Selon ORPHANET², la cystite interstitielle, désormais appelée Syndrome de la vessie douloureuse³ (SVD), est un état douloureux chronique de la vessie se manifestant par des douleurs accentuées par le remplissage vésical et brièvement soulagées par la miction, entraînant une pollakiurie. Quatre-vingt-dix pour cent (90%) des patients sont des femmes âgées entre 40 et 60 ans.

Le SVD évolue généralement par poussées, avec des symptômes pouvant disparaître après une durée variable (moins de 50% des cas) et dont la sévérité varie d'une personne à l'autre. Les symptômes caractéristiques sont un besoin fréquent d'uriner avec au moins 8 mictions/j et 2 mictions/nuit et des douleurs pelviennes. Ces douleurs, au niveau de l'urètre et du vagin, peuvent être intenses et irradiées dans le bas du ventre, au niveau du rectum et dans les organes sexuels. La qualité de vie des patients peut être fortement impactée. Les symptômes étant non spécifiques, le diagnostic se fait par exclusion d'autres causes possibles (absence d'infection urinaire bactérienne et de cancer notamment). Des microhémorragies (« glomérulations ») sur la paroi interne de la vessie sont observées dans 95% des cas à la cystoscopie. Dans les cas les plus avancées, une plaie/ulcération de la paroi (ulcère de Hunner) est observée à cet examen. Selon la classification de l'ESSIC, lorsque des glomérulations ou des lésions de Hunner sont présentes, le SVD est classé au stade 2X – 3C. Selon le rapport public d'évaluation européen (EPAR), ces lésions ne sont pas corrélées à la sévérité des symptômes⁴.

La prise en charge du syndrome de la vessie douloureuse, individualisée, a pour objectif de soulager les patients en réduisant l'intensité des symptômes (douleurs, pollakiurie) et leur impact sur la qualité de vie. Le traitement peut faire appel à des approches comportementales, physiques et psychologiques en 1^{ère} intention. Jusqu'à présent, aucun médicament n'avait l'AMM dans cette indication. Néanmoins, plusieurs médicaments sont utilisés hors AMM par voie orale ou parentérale : amitriptyline, analgésiques et gabapentine ou prégabaline en cas de douleurs neuropathiques, antihistaminique (hydroxyzine), immunosuppresseurs et polysulfate de pentosan sodique (AMM). Des traitements invasifs sont aussi envisageables : hydrodistension vésicale, instillations intravésicales de diméthylsulfoxyde ou DMSO (RIMSO, solution pour instillation intravésicale disponible en France par ATU nominative) par exemple. Selon des recommandations européennes de 2014⁵, lorsqu'existent des lésions de Hunner, une résection trans-urétrale ou un

² Syndrome de la douleur vésicale/cystite interstitielle. Orphanet Urgences, mars 2012.

³ Cette dénomination, définie et préconisée par l'ESSIC (International Society for the Study of BPS), est reprise notamment par les recommandations européennes. Par ailleurs, le rapport public d'évaluation européen précise que la majorité des patients inclus dans les études retenues d'ELMIRON pour cystite interstitielle étaient au stade de syndrome de la vessie douloureuse caractérisé par des glomérulations ou des lésions de Hunner (sous-groupe 2X – 3C) selon la classification en vigueur de l'ESSIC (Engeler 2015). Cf. rapport d'évaluation européen, EPAR, ELMIRON, p 9/115.

⁴ ELMIRON, Assessment report, 23 March 2016. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/287422/2017:95/105.

⁵ Engeler D. et al. European Association of Urology. Guidelines on Chronic Pelvic Pain. Update April 2014.

traitement par laser peuvent être proposés aux patients. Certains experts préconisent d'associer ces traitements.

Néanmoins, la stratégie thérapeutique optimale n'est pas consensuelle. Son étiopathogénie n'est pas clairement connue et la symptomatologie varie considérablement d'un patient à l'autre. Le choix et la mesure des critères d'efficacité restent discutés par les experts et les données cliniques de bonne qualité sont peu nombreuses et limitées au long cours. Aucun traitement ne permet de soulager tous les patients. Au total, le besoin médical dans le syndrome de la vessie douloureuse, maladie rare, est non couvert actuellement.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

A ce jour, ELMIRON est le seul médicament à avoir une AMM dans cette indication en Europe. Les recommandations européennes de 2014 citent certains médicaments, utilisés en hors AMM : amitriptyline per os comme traitement de 1^{ère} intention comme le polysulfate de pentosan, immunosuppresseurs, analgésiques et antiépileptiques (gabapentine, prégabaline) en cas de douleurs neuropathiques. Aucun de ces médicaments n'est considéré comme un traitement de référence et les données les ayant évalués sont limitées, c'est pourquoi ils ne sont pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Le traitement peut faire appel à des approches comportementales, physiques et psychologiques en 1^{ère} intention.

Des instillations intravésicales de DMSO et de toxine botulinique A en cas d'hyperactivité vésicale sont aussi utilisées. CYSTISTAT (hyaluronate de sodium), un dispositif médical, a une indication dans le traitement des cystites interstitielles. La CNEDiMTS (HAS) a estimé dans un avis du 05/04/2006 que le service attendu (SA) dans cette indication était insuffisant faute d'efficacité démontrée.

Des interventions chirurgicales (destruction des lésions de la muqueuse vésicale par résection transurétrale notamment) sont aussi proposées à certains patients.

Conclusion

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent à ELMIRON dans l'ensemble de son indication.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

ELMIRON est pris en charge en Europe à ce jour en Allemagne (depuis le 01/10/2017).

NB. Selon le rapport d'évaluation européen, ELMIRON a eu une AMM dans le traitement de la cystite interstitielle au Canada en avril 1993, en Australie en février 1994 et aux Etats-Unis d'Amérique en septembre 1996.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de la demande d'inscription de ELMIRON (polysulfate de pentosan sodique : PPS), le laboratoire a fourni :

- quatre études cliniques publiées :
 - une étude de phase III d'efficacité^{6,7} comparative, randomisée, double aveugle, croisée, comparant 300 mg/j ou 400 mg/j (posologie hors AMM) de PPS per os au placebo ;
 - deux études de phase III d'efficacité et de tolérance^{8,9} comparatives, randomisées, double aveugle, comparant 300 mg/j de PPS per os au placebo ;
 - une étude clinique pilote de phase II¹⁰, comparative, randomisée, double aveugle, comparant [300 mg/j de PPS +/- 50 mg/j d'hydroxyzine per os (hors AMM)] à [hydroxyzine +/- placebo]. Une analyse en sous-groupes, post-hoc, a été prise en compte par l'EMA pour évaluer les résultats chez les patients ayant reçu 300 mg/j de PPS ou le placebo. En raison de son faible niveau de preuve, cette étude ne sera pas détaillée dans le présent avis.
- Une méta-analyse des études cliniques comparatives, randomisées contre placebo. Cette méta-analyse a pris en compte les 4 études citées ci-dessus et deux autres études cliniques comparatives et randomisées qui, pour la première¹¹ a comparé le PPS à la dose de 400 mg/j (hors AMM) au placebo chez des patients sans glomérulations et/ou d'ulcères de Hunner et, pour la seconde (Nickel et al, 2015) a comparé 100 mg/j (hors AMM) ou 300 mg/j de PPS au placebo après 6 mois de traitement, la recherche de glomérulations et/ou d'ulcères de Hunner à la cystoscopie n'ayant pas été un critère d'inclusion et l'étude ayant été interrompue prématurément pour futilité après une analyse intermédiaire 6 ans après le début de l'inclusion des patients. Bien qu'aucune hétérogénéité entre les études n'ait été mise en évidence, le niveau de preuve de cette méta-analyse est faible en raison des faiblesses méthodologiques des 6 études incluses¹². De ce fait, elle ne sera pas détaillée.

⁶ Parsons CL, Mulholland SG. Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. J Urol 1987;138:513-6.

⁷ Parsons CL. Sodium pentosanpolysulfate treatment of interstitial cystitis: an update. Urology 1987;29:14-6.

⁸ Mulholland SG, Hanno P, Parsons CL, Sant GR, Staskin DR. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. Urology 1990;35:552-8.

⁹ Parsons CL, Benson G, Childs SJ, Hanno P, Sant GR, Webster G. A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. J Urol 1993;150:845-8.

¹⁰ Sant GR et al. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. J Urol 2003;170:810-5.

¹¹ Holm-Bentzen M et al. A prospective double-blind clinically controlled multicenter trial of sodium pentosanpolysulfate in the treatment of interstitial cystitis and related painful bladder disease. J Urol 1987;138:503-7.

¹² Le protocole de ces études, à l'exception de celle de Nickel et al (2015), est basé sur des standards méthodologiques anciens, avec notamment absence de hiérarchisation des critères et de démarche hypothético-déductive (Parsons 1987, Mulholland 1990, Parsons 1993). Les populations de patients incluses ont été disparates, sans définition homogène du syndrome de la vessie douloureuse et/ou sans description précise des patients inclus (Parsons and Mulholland, 1987). Le pourcentage de patients dont les données ont été manquantes par rapport à la population randomisée a varié de 9% (étude de Holm-Bentzen, 1987) à 44% (étude de Nickel et al, 2015). Les critères de jugement principaux ont aussi différé entre les études. Aucun essai ne peut être considéré comme concluant par lui-même sur son critère de jugement principal lorsqu'il existe, étant donné ces faiblesses méthodologiques.

08.1 Efficacité

8.1.1 Méthodologie des quatre études retenues

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Principaux Critères de jugement d'évaluation
Parsons, Mulholland, 1987	contrôlée vs Pbo, randomisée, double-aveugle, croisée, Durée : 2 x 3 mois*. Lieu : USA (2 centres)	N= 75 PPS : 62 Pbo : Non applicable - cross-over	Adultes, sans infections urinaires bactériennes, ayant : - depuis au moins un an : une urgenturie, une pollakiurie (fréquence mictionnelle) et/ou des douleurs, - des ulcères ou hémorragies pétéchiales (glomérulations) visibles à la cystoscopie avec hydrodistension, - une capacité vésicale $\leq 800 \text{ cm}^3$.	PPS : 100 mg x3/j 200 mg x2/j (hors AMM) Pbo : x3/j	Critère de jugement principal : proportion de patients ayant, par rapport à l'inclusion, rapporté au moins 50% d'amélioration (« répondeurs ») pour quatre symptômes : douleur, urgenturie, pollakiurie, nycturie. Les patients pouvaient rapporter une amélioration par rapport au début du traitement de 0%, 25%, 50%, 75% ou 100% pour chaque symptôme. Parmi les critères secondaires : - nombre moyen de mictions/j. NB. - Pas d'évaluation globale de l'amélioration par le patient. - Calcul du nombre de sujet nécessaire (NNT) : non mentionné. - Gestion de la multiplicité des analyses : non contrôlé par une méthode appropriée.
Mulholland, 1990	contrôlée vs Pbo, randomisée, double aveugle Durée : 3 mois. Lieu : USA (5 centres)	N= 110 PPS : 54 Pbo : 56	Adultes, sans infections urinaires bactériennes, ayant depuis au moins 1 an : - une urgenturie jugée modérée par le patient selon une échelle analogique à 5 niveaux, - une pollakiurie (≥ 10 mictions/j), - une nycturie (≥ 2 mictions/nuits), - des douleurs, Ainsi que : - un volume mictionnel moyen sur 3 jours $\leq 200 \text{ ml}$, - des ulcères, hémorragies pétéchiales ou des saignements visibles à la cystoscopie avec hydrodistension, - une capacité vésicale $\leq 800 \text{ cm}^3$, - un échec à un autre traitement (hydrodistension, instillations de DMSO ou de clorpactin, hors AMM).	PPS : 100 mg x3/j Pbo : x3/j	Critère principal de jugement : - Proportion de patients « répondeurs » selon une échelle d'amélioration globale des symptômes, cotée de 0 à 6 points, appréciée par le patient. L'échelle utilisée comportait quatre catégories d'amélioration possibles : « légère » (25%), « modérée » (50%), « grande » (75%) ou « complète » (100%). Les patients dits « répondeurs » ont été ceux dont l'amélioration globale, par rapport à l'inclusion, a été qualifiée de « modérée ». Critères secondaires : - Amélioration globale des patients rapportée par les médecins. L'échelle utilisée comprenait 6 catégories : « pire », « pas de changement », « léger », « bon », « très bon » et « excellent ». Les patients étaient considérés comme répondeurs si les médecins rapportaient une amélioration globale d'un niveau au moins « bon ».
Parsons,	contrôlée vs	N= 148	Adultes, sans infections urinaires bactériennes, ayant depuis au moins 1 an :	PPS : - 100 mg x3/j	

1993	Pbo, randomisée, double aveugle Durée : 3 mois. Lieu : USA (7 centres)	PPS : 74 Pbo : 74	- une pollakiurie (≥ 8 mictions/j), - une nycturie (≥ 1 miction/nuit), - un volume mictionnel moyen compris entre 50 et 200 cm³ - une capacité vésicale comprise entre 350 et 1 000 cm³ Les patients, sans infection urinaire bactérienne, ne remplissant pas un ou deux de ces critères pouvaient être inclus s'ils avaient : - des douleurs et/ou une urgenterie modérée, - des hémorragies pétéchiales et des saignements visibles à la cystoscopie avec hydrodistension.	Pbo : x3/j	- douleurs - urgenterie Ces deux symptômes ont été évalués à l'aide d'une échelle analogique de sévérité graduée de 0 à 5 (sévère) points. Les patients ont été considérés comme « répondeurs » pour une réduction de la sévérité du symptôme ≥ 1 point. - pollakiurie - nycturie - volume mictionnel NB. - Calcul du NNT : non mentionné.
Sant, 2003	contrôlée vs Pbo et vs hydroxyzine (hors AMM), randomisée, double aveugle Durée : 6 mois. Lieu : USA (7 centres)	121 randomisés sur 136 prévus PPS : 29 Pbo : 31 Hydroxyzine : 31 PPS+hydroxyzine : 30	Adultes ayant depuis au moins 24 semaines un syndrome de vessie douloureuse confirmée par cystoscopie par hydrodistension, avec : - une pollakiurie modérée (≥ 11 mictions/j), - une douleur (de niveau 4 ou plus sur l'échelle de Likert cotée de 0 à 9).	- PPS : 100 mg x 3/j, ou - Pbo : 3x/j ou 1x/j Et - hydroxyzine 50 mg x1/j, ou - Pbo : 1x/j	Critère principal de jugement : - Proportion de patients « répondeurs » selon une échelle d'amélioration globale des symptômes, appréciée par le patient, cotée de 0 à 7 points. L'échelle utilisée comportait huit catégories d'amélioration possibles : « nettement pire », « modérément pire », « légèrement pire », « sans changement », « légèrement améliorée », « modérément améliorée » ou « nettement améliorée » par rapport à l'inclusion. Les patients dits « répondeurs » ont été ceux dont l'amélioration globale a été qualifiée de « modérément améliorée » ou de « nettement améliorée. » par les patients. Critères secondaires : - pollakiurie - douleurs - urgenterie Ces deux derniers symptômes ont été évalués à l'aide d'une échelle analogique de sévérité graduée de 0 à 9 (« sévère ») points.

Légende : PPS : polysulfate de pentosan - Pbo : placebo – NNT : calcul du nombre de sujets nécessaires

* : Après les 3 premiers mois de traitement, les patients non répondeurs recevaient le traitement de l'autre groupe (PPS ou Pbo) 3 mois supplémentaires. En effet, à l'inclusion, les patients ont été randomisés pour recevoir le PPS (300 ou 400 mg/j) ou le placebo pendant 3 mois. A l'issu de ces 3 premiers mois de traitement, les patients répondeurs ont poursuivi l'étude 3 mois supplémentaires alors que ceux non répondeurs ont continué l'étude avec le traitement qu'ils n'avaient pas encore reçu.

8.1.2 Résultats de l'étude Parsons CL et Mulholland SG^{6, 7}

Soixante-deux patients (sur un nombre inconnu de patients inclus) ont terminé l'étude. Les données démographiques disponibles ne sont pas claires. Parmi les patients inclus, 90% ont été des femmes. Des ulcérations de la muqueuse ont été mises en évidence par cystoscopie chez 28% des patients et une douleur chez 75%. Sont présentées les résultats après changement de groupe (croisement) et prennent en compte les données de l'ensemble de la période de traitement (2 x 3 mois).

Critère de jugement principal (amélioration d'au moins 50% pour chacun des quatre symptômes évalués)

Une proportion plus importante de patients dans le groupe PPS que dans le groupe placebo a eu une amélioration d'au moins 50% des quatre symptômes (douleur, urgenturie, pollakiurie, nycturie) par rapport à l'inclusion. La quantité d'effet a été modeste. Les données de chaque patient pour chaque critère ne sont pas toujours disponibles (cf. effectifs par critère dans le tableau ci-dessous). De plus, l'analyse des résultats n'a pas été faite selon la dose reçue sachant que celle à 200 mg x2/j est hors AMM.

Tableau 1 : Résultats d'efficacité après switch pour les quatre symptômes évalués de l'étude de Parsons CL et Mulholland SG, 1987

	PPS	Placebo	p
Douleur			
Nb de répondeurs/total (%)	19/42 (45)	7/38 (18)	0,02
% d'amélioration	33,0 ± 35	15,8 ± 26	0,01
Miction impérieuse			
Nb de répondeurs/total (%)	21/42 (50)	9/48 (19)	0,03
% d'amélioration	27,6 ± 31	14,0 ± 24	0,01
Miction fréquente			
Nb de répondeurs/total (%)	33/52 (63)	16/41 (39)	0,005
% d'amélioration	-5,1	-0,4	0,002
Nycturie			
% d'amélioration	-1,5 ± 2,9	-0,5 ± 0,5	0,04

Critère secondaire d'efficacité

La proportion de patients ayant une diminution du nombre moyen de mictions par jour n'a pas différé entre les deux groupes.

8.1.3 Résultats de l'étude Mulholland⁸

Sur les 110 patients inclus, 98 (89%) ont terminé l'étude. Parmi les 12 patients ayant prématurément interrompu, huit d'entre eux avaient une forme sévère de la maladie dont 7/8 dans le groupe PPS (p=0,05). Parmi les patients inclus, la majorité a été des femmes (plus de 87%). L'âge moyen a été de 43,3 ans dans le groupe PPS et 45,3 ans dans le groupe placebo. Les patients avaient à l'inclusion un syndrome de la vessie douloureuse depuis 7,4 ans dans le groupe PPS et 5,8 ans dans le groupe placebo. Une majorité des patients (59 %) ont été inclus à un stade sévère. Des hémorragies pétéchiiales ont été mises en évidence par cystoscopie chez tous les patients. De plus, des ulcères de Hunner étaient visibles chez 8% des patients du groupe PPS et chez 4% de ceux du groupe placebo.

Critère de jugement principal

Selon l'analyse per protocole et après 3 mois de traitement, la proportion de patients rapportant une amélioration modérée (≥ 50%) sur l'échelle d'amélioration globale des symptômes a été plus élevée dans le groupe PPS (28%) que dans le groupe placebo (13%), p=0,04.

Critères secondaires de jugement

Après 3 mois de traitement, l'amélioration globale rapportée par les médecins a été plus fréquemment rapportée dans le groupe PPS (26% de « répondeurs » définis par une amélioration au moins « bonne ») que dans le groupe placebo (11%), $p=0,03$.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes en termes de douleur, urgenturie, pollakiurie et volume mictionnel.

8.1.4 Résultats de l'étude Parsons⁹

Sur les 148 patients inclus, 130 (88%) ont terminé l'étude. La majorité des patients inclus ont été des femmes : 100% dans le groupe PPS et 93% dans le groupe placebo. L'âge moyen a été de 42,7 ans dans le groupe PPS et 45,5 ans dans le groupe placebo. Les patients avaient à l'inclusion un syndrome de la vessie douloureuse depuis 6,6 ans. Des hémorragies pétéchiales ont été mises en évidence par cystoscopie chez tous les patients (sauf un dans chaque groupe). De plus, des ulcères de Hunner étaient visibles chez 4 % des patients.

Critère de jugement principal

Selon l'analyse per protocole et après 3 mois de traitement, la proportion de patients rapportant une amélioration globale modérée ($\geq 50\%$) a été plus élevée dans le groupe PPS (32%) que dans le groupe placebo (16%), $p=0,01$.

Critères secondaires de jugement (cf. tableau ci-après)

Après 3 mois de traitement :

- Amélioration globale rapportée par les médecins :

Elle a été en plus fréquemment rapportée dans le groupe PPS (36% de « répondeurs » définis par une amélioration au moins « bonne ») que dans le groupe placebo (15%), $p=0,002$.

- Douleur : les « répondeurs » définis par une réduction d'au moins 1 point sur une échelle analogique de sévérité graduée de 0 à 5 points ont été plus nombreux dans le groupe PPS (66%) que dans le groupe placebo (51%), $p=0,04$.
- Urgenturie : les « répondeurs » définis par une réduction d'au moins 1 point sur une échelle analogique de sévérité graduée de 0 à 5 points ont été plus nombreux dans le groupe PPS (61%) que dans le groupe placebo (43%), $p=0,01$.
- Pollakiurie : résultats non disponibles
- Nycturie : résultats non disponibles.
- Volume mictionnel : aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes pour le volume moyen par miction et le volume total moyen par jour.

8.1.5 Résultats de l'étude Sant¹⁰

L'étude a été conduite alors que le PPS était déjà commercialisé et prescrit à certains patients ce qui a compliqué le recrutement des patients. Seulement 121 patients sur les 136 prévus par le protocole (soit 89%) ont été inclus ; 96 ont terminé l'étude. Certains patients (proportion non connue) avaient déjà reçu un traitement par PPS avant leur inclusion.

La majorité des patients inclus ont été des femmes (au moins 84%). L'âge moyen a été compris entre 41,6 ans et 48,7 ans selon les quatre sous-groupes. A l'inclusion, sur une échelle analogique cotée de 0 à 9, le score moyen des patients était compris entre 5,8 et 6,3 points pour la douleur et entre 6,1 et 6,9 points l'urgenturie. Les patients ont rapporté une pollakiurie comprise entre 18,3 et 19,9 mictions/24h pour les groupes placebo, hydroxyzine seule et PPS seul. Dans le groupe [PPS + hydroxyzine], celle-ci était en moyenne de 16,5 mictions/24h. Pour ce critère, une différence statistiquement significative a été observée à l'inclusion entre le groupe [PPS + hydroxyzine] et les autres groupes.

Critère de jugement principal

Après 6 mois de traitement et selon l'analyse en intention de traiter, la proportion de patients rapportant une amélioration globale n'a pas été statistiquement différente entre les groupes

recevant le PPS [PPS +/- hydroxyzine] (20/59, 34%) et ceux ne le recevant pas [placebo ou hydroxyzine] (11/62, 18%), p=NS.

Le laboratoire a conduit une analyse post-hoc, acceptée par l'EMA, permettant de comparer l'efficacité entre les seuls groupes PPS et placebo. Selon l'analyse en intention de traiter, la proportion de patients rapportant une amélioration globale modérée ($\geq 50\%$) a été plus élevée dans le groupe PPS (28%) que dans le groupe placebo (13%) après 6 mois de traitement, p=0,04. Ce résultat de cette analyse faite a posteriori doit être interprété avec prudence car cette méthode est incompatible avec une démarche hypothético-déductive adéquate et avec la fixation a priori des règles décisionnelles.

Critères secondaires de jugement

Après 6 mois de traitement, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes recevant le PPS et les autres pour les critères secondaires suivants : « douleur », urgenturie, pollakiurie.

08.2 Qualité de vie

Pas de donnée disponible.

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Données issues des études cliniques

Pour rappel, 561 patients ont été exposés au PPS dans les six études cliniques contrôlées contre placebo décrites précédemment. Parmi les patients inclus, 29 ont été des hommes. La durée d'exposition a été d'au moins 6 mois dans l'une des 6 études réalisée chez 192 patients, avec une posologie de 300 mg/j (N=234) ou de 400 mg/j (N=52).

Etude Holm-Bentzen et al, 1987

Cinq cas d'œdèmes périphériques et un cas de rash cutané probablement dus selon les auteurs au PPS ont été rapportés parmi les 62 patients ayant terminé l'étude.

Etude Mulholland et al, 1990

La proportion de patients ayant eu un événement indésirable a été faible après 3 mois de traitement dans les deux groupes. Au total, 3 (6%) patients dans le groupe PPS ont rapporté 6 EI (événements indésirables) et 7 (13%) patients dans le groupe placebo ont rapporté 8 EI. Les EI observés dans le groupe PPS ont été les suivants : céphalées ; nausées ; indigestion, transpiration accrue, trouble de l'humeur, idée suicidaire. Leur fréquence respective a été de 1 cas sur 54 patients. Un patient dans le groupe PPS et deux patients dans le groupe placebo ont eu un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement avant la fin de l'étude. Aucun EI n'a été considéré comme grave.

Etude de Parsons et al, 1993

La proportion de patients ayant eu un événement indésirable a été faible après 3 mois de traitement dans les deux groupes. Au total, 7 (9%) patients dans le groupe PPS ont rapporté 12 EI et 10 (14%) patients dans le groupe placebo ont rapporté 19 EI. Les EI observés dans le groupe PPS ont été les suivants : nausées (1 cas), diarrhée (2 cas), sensation d'euphorie (1 cas) et yeux larmoyants (1 cas). Trois patients dans le groupe PPS et 5 patients dans le groupe placebo ont eu un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement avant la fin de l'étude. Aucun EI n'a été considéré comme grave.

Etude de Sant et al, 2003

Les EI ont été majoritairement d'intensité faible. Aucun des EI graves (N=9) n'a été considéré comme relié au traitement par PPS ou hydroxyzine.

Etude de Nickel et al, 2015

Les principaux événements indésirables rapportés ont été : maux de tête (chez 11,5% des patients), nausées (9,8% des patients), diarrhées (chez 4,9% des patients), alopecies (5% des patients).

8.3.2 Données issues du RCP

Selon le RCP :

- « Les événements indésirables les plus fréquents observés dans les études cliniques sont des maux de tête, des étourdissements et des manifestations gastro-intestinales telles que diarrhée, nausées, douleur abdominale et saignements rectaux. Les événements indésirables identifiés pendant un traitement par le polysulfate de pentosan sodique sont comparables à ceux identifiés pendant un traitement par placebo en termes de qualité et de quantité. »
- « Le polysulfate de pentosan sodique exerce un léger effet anticoagulant. Les patients qui subissent des interventions invasives, qui présentent des signes ou des symptômes de coagulopathie sous-jacente ou chez qui il y aurait par ailleurs un risque accru d'hémorragie (à cause d'un traitement par d'autres médicaments tels que des anticoagulants, des dérivés d'héparine, des agents thrombolytiques ou antiplaquettaires, notamment l'acide acétylsalicylique, ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens) doivent être évalués pour ce qui est du risque d'hémorragie. Les patients qui ont des antécédents de thrombocytopénie induite par l'héparine ou par le polysulfate de pentosan sodique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils sont traités par le polysulfate de pentosan sodique. »

8.3.3 Autres données

L'EPAR indique que plus de 3 500 patients ont été exposés au PPS dans des études cliniques, contrôlées ou non, dans le syndrome de la vessie douloureuse. La posologie a varié de 300 mg/j à 900 mg/j ; la durée de traitement au-delà de 6 mois ne provenant que d'études non contrôlées. Les données de pharmacovigilance internationales (ELMIRON est commercialisé aux Etats-Unis d'Amérique, Canada et en Australie) ont été aussi prises en compte. Globalement, il ressort que les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sous PPS ont été un amincissement, une perte de cheveux ou une alopecie et des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, crampes abdominales, nausée, dyspepsie).

L'EPAR précise également que « des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été rapportés avec un « pourcentage significatif dans la littérature (8 à 18% des études publiées), de même que des arrêts de traitement liés à un manque d'efficacité (7 à 56% dans la littérature). C'est pourquoi il est mentionné au RCP que la réponse au traitement par PPS devra être réévaluée tous les 6 mois et qu'en l'absence d'amélioration, le médicament devra être arrêté. »

8.3.4 Plan de gestion de risque (PGR)

ELMIRON fait l'objet d'un suivi particulier de pharmacovigilance pour les « risques importants potentiels » suivants : développement d'une thrombocytopénie induite par le PPS, risque hémorragique.

Les « informations manquantes » concernent l'utilisation du PPS en cas d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance hépatique, d'allaitement et chez la femme enceinte, de trouble hémorragique, d'association avec d'autre(s) anticoagulant(s) ainsi que chez l'homme.

08.4 Données d'utilisation (ATU)

Selon les données de l'ANSM dans le cadre des ATU nominatives¹³ : « En France, ELMIRON est disponible sous forme d'ATU nominative depuis la fin des années 2000, 427 ATU ont ainsi été délivrées en 2015 dont 227 concernaient des nouveaux patients et 200 des renouvellements de traitement. [...] depuis une quinzaine d'années, environ la moitié des patients demande un renouvellement d'ATU. [...] La durée moyenne des traitements n'est pas connue. Les patients suivent très fréquemment des traitements locaux associés. »

Les premières données issues de l'ATU de cohorte ne seront disponibles qu'en janvier 2018, soit 6 mois après la mise en place de cette ATU.

08.5 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du polysulfate de pentosan sodique dans le traitement du syndrome de la vessie douloureuse (anciennement dénommé « cystite interstitielle ») reposent sur les résultats de quatre études comparatives, randomisées versus placebo, double-aveugle : Parsons, 1987 (N= 75) ; Mulholland, 1990 (N= 110) ; Parsons, 1993, (N= 148); Sant, 2003, (N= 121). Les données de deux autres études comparatives versus placebo, dont les résultats ne sont pas en faveur du PPS, sont aussi disponibles mais non retenues dans la mesure où elles ont inclus des patients moins homogènes que ceux des quatre études retenues.

La posologie dans les 4 études retenues a été comprise entre 400 mg/j (hors AMM, 1 étude) à 300 mg/j (3 études), pour une durée de 3 (3 études) à 6 mois (1 étude).

Au total, les 441 patients inclus, essentiellement des femmes d'âge moyen compris entre 40 et 45 ans, avaient une pollakiurie, des douleurs d'intensité modérées à sévères et des glomérulations et/ou des ulcères de Hunner à la cystoscopie. Les critères de jugement ont été soit une amélioration d'au moins 50% de l'intensité des symptômes douleur, pollakiurie, urgenturie, nycturie (Parsons et Mulholland, 1987), soit une amélioration globale des symptômes, évaluée par les patients, d'au moins 50% (dans les trois autres études).

Efficacité

Dans la première étude (Parsons et Mulholland, 1987), une proportion plus grande de patients dans le groupe PPS que dans le groupe placebo a eu une amélioration d'au moins 50% de chacun des quatre symptômes (douleur, urgenturie, pollakiurie, nycturie) par rapport à l'inclusion :

	PPS	Placebo	p
Douleur			
Nb de répondeurs/total (%)	19/42 (45)	7/38 (18)	0,02
% d'amélioration	33,0 ± 35	15,8 ± 26	0,01
Miction impérieuse			
Nb de répondeurs/total (%)	21/42 (50)	9/48 (19)	0,03
% d'amélioration	27,6 ± 31	14,0 ± 24	0,01
Miction fréquente			
Nb de répondeurs/total (%)	33/52 (63)	16/41 (39)	0,005
% d'amélioration	-5,1	-0,4	0,002
Nycturie			
% d'amélioration	-1,5 ± 2,9	-0,5 ± 0,5	0,04

La quantité d'effet a été modeste. Les données de chaque patient pour chaque critère ne sont pas toujours disponibles. De plus, l'analyse des résultats n'a pas été faite selon la dose reçue sachant que celle à 200 mg x2/j est hors AMM.

¹³ Cf. le compte-rendu de la Commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, ANSM, 27/04/2017.

Dans les trois autres études (Mulholland, 1990, Parsons, 1993, Sant, 2003), la proportion de patients rapportant une amélioration globale modérée ($\geq 50\%$) sur l'échelle d'amélioration globale des symptômes a été plus élevée dans le groupe PPS que dans le groupe placebo. Après 3 mois de traitement, cette proportion a été de :

- 28% dans le groupe PPS versus 13% dans le groupe placebo, $p=0,04$, dans l'étude Mulholland,
- 32% dans le groupe PPS versus 16%, $p=0,01$ dans le groupe placebo dans l'étude Parsons.
- il n'y a pas eu de différence entre les groupes PPS [PPS+/- hydroxyzine) et ceux ne le recevant pas dans l'étude Sant.

Effets indésirables

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sous PPS ont été un amincissement des cheveux, une perte de cheveux ou une alopécie et des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, crampes abdominales, nausée, dyspepsie). Aucun effet indésirable grave ou sérieux n'a été rapporté sous PPS. Néanmoins, des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été rapportés avec un pourcentage significatif dans la littérature (8 à 18% des études publiées), de même que des arrêts de traitement liés à un manque d'efficacité (7 à 56% dans la littérature). Selon le RCP, la réponse au traitement par PPS doit être réévaluée tous les 6 mois et en l'absence d'amélioration, le médicament devra être arrêté.

Discussion

La qualité méthodologique des quatre études retenues, anciennes, soulève des remarques importantes : taille réduite des effectifs, absence de calcul du nombre de sujets à inclure pour trois des quatre études, résultats indisponibles pour certains critères, durée de traitement limitée. L'étude de Sant et al (2003) avait pour objectif principal de comparer l'efficacité d'un groupe de patients recevant le PPS en association (hors AMM).

L'efficacité a été établie sur un critère subjectif : la proportion de « répondeurs » définis par au moins 50% d'amélioration globale rapportée par les patients.

La taille d'effet, de 12 % à 17% de répondeurs en plus dans le groupe PPS par rapport au placebo, est modeste et observée chez environ un tiers des patients. Les patients « répondeurs » ne sont pas identifiables à l'avance.

Le bénéfice sur la réduction des symptômes, notamment de la douleur et de la pollakiurie, n'est pas clairement mis en évidence.

L'efficacité au-delà de 6 mois de traitement reste à établir.

Les données chez l'homme sont très limitées.

On ne dispose pas de donnée d'efficacité pour positionner le polysulfate de pentosan sodique par rapport aux autres traitements utilisés actuellement (hors AMM).

Compte tenu de ces données d'efficacité et de tolérance, des limites méthodologiques des essais cliniques disponibles, l'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie d'ELMIRON n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, ELMIRON apporte, au mieux, une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert identifié.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif de la prise en charge du syndrome de la vessie douloureuse est de réduire l'intensité des symptômes et leur impact sur la qualité de vie des patients. Il n'existe pas de traitement curatif. Etant donné la variabilité de la nature et de l'intensité des symptômes entre les patients, la prise en charge est complexe. Il n'existe pas une prise en charge univoque pour tous les patients, l'objectif étant de trouver le bon traitement pour le bon patient selon les recommandations récentes de la société européenne d'urologie¹⁴.

Des approches comportementales, physiques et psychologiques peuvent être proposées en 1^{ère} intention. Secondairement sont envisagées des traitements par voie orale, et enfin des traitements locaux ou plus invasifs en cas d'échec.

Selon les recommandations européennes, parmi les traitements par voie orale, figurent en dehors du polysulfate de pentosan sodique, l'amitriptyline (LAROXYL, ELAVIL), un antidépresseur et anxiolytique (usage hors AMM).

Les traitements locaux comprennent notamment le diméthylsulfoxyde (DMSO : RIMSO, solution pour instillation intravésicale) et la toxine botulinique A en cas d'hyperactivité vésicale. L'utilisation des traitements locaux est limitée par la difficulté des patients à supporter ces interventions locales répétitives, le risque d'infection en cas d'instillations et de dysurie en cas d'injections de toxine botulique A. De plus, l'hydrodistension de la vessie nécessite une anesthésie générale.

Place de ELMIRON dans la stratégie thérapeutique

ELMIRON est un traitement de 2^{ème} intention après échec des approches comportementales, physiques et psychologiques. Son utilisation est à envisager chez les patients qui ont des douleurs d'intensité au moins modérée, des mictions impérieuses et fréquentes et lorsque des lésions histologiques (glomérulations, ulcères de Hunner) ont été observées à la cystoscopie.

Le RCP précise que ELMIRON ne doit être prescrit que lorsque des glomérulations ou des ulcères de Hunner sont mis en évidence à la cystoscopie, chez les adultes souffrant de douleurs modérés à fortes, de miction impérieuse et de miction fréquente et que la réponse au traitement doit être réévaluée tous les 6 mois. En l'absence d'amélioration après 6 mois de traitement, il est recommandé de l'arrêter. Le traitement doit être poursuivi tant que la réponse est maintenue.

Son intérêt thérapeutique, en association avec d'autres approches thérapeutiques, n'a pas été évalué.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

¹⁴ Engeler D. et al. European Association of Urology. Guidelines on Chronic Pelvic Pain. Update April 2014.

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

010.1 Service Médical Rendu

► Le syndrome de la vessie douloureuse est une maladie rare, chronique, avec survenue de symptômes pouvant retentir sur les activités de la vie quotidienne et altérer la qualité de vie des patients.

► ELMIRON est un traitement à visée symptomatique.

► L'efficacité du pentosan sodique (polysulfate), à court terme (< 6 mois), a été au mieux modeste en comparaison au placebo sur la base d'un critère subjectif d'amélioration globale de la symptomatologie et démontré dans des études de faible niveau de preuve. Elle est mal établie dans les études disponibles. Le profil de tolérance apparaît bon avec peu d'effets indésirables sérieux ou graves attendus selon les données cliniques et de pharmacovigilance disponibles. Le rapport efficacité/effets indésirables du polysulfate de pentosan sodique est donc mal établi.

► Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent.

► Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention après échec des approches comportementales, physiques et psychologiques. L'intérêt du traitement par ELMIRON doit être réévalué tous les 6 mois au regard de la réponse des patients au traitement.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la rareté de la maladie,
- la survenue possible de symptômes retentissant sur les activités de la vie quotidienne et altérant la qualité de vie,
- besoin médical non couvert,
- la réponse partielle au besoin identifié avec une efficacité modeste chez environ un tiers des patients, mal établie et uniquement à court terme,
- un effet sur la qualité de vie restant à démontrer,

ELMIRON n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ELMIRON 100 mg, gélule est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 15 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- du faible niveau de preuve des études d'efficacité versus placebo,
- de leur durée limitée comprise entre 3 et 6 mois de traitement mais permettant d'identifier les patients qui bénéficieront du traitement,
- d'une quantité d'effet au mieux modeste en termes d'amélioration globale des symptômes chez environ un tiers des patients
- et de l'absence de donnée établissant clairement un effet sur les symptômes,

ELMIRON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du syndrome de la vessie douloureuse caractérisé par des glomérulations ou bien des ulcères de Hunner chez les adultes souffrant de douleurs modérées à fortes, de miction impérieuse et de miction fréquente.

010.3 Population cible

La population estimée est définie comme l'ensemble des patients adultes ayant un syndrome de la vessie douloureuse caractérisé par des glomérulations ou bien des ulcères de Hunner chez les adultes souffrant de douleurs modérés à fortes, de miction impérieuse et de miction fréquente.

Le syndrome de la vessie douloureuse est une maladie rare. Selon Orphanet, le nombre exact de personnes atteintes n'est pas précisément connue ; il est par ailleurs probablement sous-diagnostiqué. Il semble également que sa prévalence serait plus importante dans les pays occidentaux et dans les pays nordiques.

Selon l'EPAR, les données de la littérature rapportent une prévalence comprise entre 0,6% et 3% de la population.

Selon une publication récente¹⁵, la prévalence serait de 52-500 pour 100 000 femmes et de 8-41 pour 100 000 hommes. Considérant qu'environ 10% d'entre eux ont des glomérulations ou des ulcères de Hunner à la cystoscopie, la prévalence serait inférieure à 5 pour 10 000.

Conclusion : la population cible serait au maximum en France de 13 400 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Demandes de données

La Commission souhaite que le laboratoire lui présente, au plus tard lors de la prochaine évaluation quinquennale, les données cliniques provenant de l'ATU de cohorte.

De plus, la Commission souhaite que des données soient obtenues en conditions réelles d'utilisation, au plus tard lors de la prochaine évaluation quinquennale. L'objectif est de préciser les caractéristiques des patients traités et les modalités d'utilisation d'ELMIRON (âge, critères diagnostiques à l'origine de la prescription, posologie, durée du traitement et motifs d'arrêt du traitement, co-traitement).

¹⁵ T.Bschleipfer et al. Interstitielle Zystitis/Blasenschmerzsyndrom. Urologische Infektiologie 2015:265-276.