



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 juin 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Examen - Inscription - OBGEMSA 75 mg (hyperactivité vésicale (HAV)) (Vibegron) (CT-21186)

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On passe à OBGEMSA, et on peut faire rentrer l'experte qui est connectée depuis déjà un moment.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Madame Phe en situation de conflit d'intérêts.

(Véronique Phe rejoint la séance)

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Bonjour, bienvenue. Merci de nous avoir rejoints pour évaluer le médicament OBGEMSA. Le dossier va être présenté par notre chef de projet, Étienne. Ensuite, on écouterait une contribution d'association de patients, ensuite, on écouterait la synthèse de votre rapport. Merci.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous évaluez la demande d'inscription de la spécialité OBGEMSA qui est le vibegron 75 milligrammes en comprimé pelliculé. Le vibegron est un agoniste sélectif des récepteurs bêta-3 adrénergique, per os. L'inscription est demandée en ville et à l'hôpital.

L'indication de l'AMM d'OBGEMSA est indiquée dans le traitement symptomatique du syndrome d'hyperactivité vésicale, ou HAV chez l'adulte. Il a obtenu une AMM centralisée le 27 juin 2024. Les revendications du laboratoire sont SMR modéré, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et ISP.

Aujourd'hui, les options thérapeutiques dans le traitement des symptômes de la HAV sont, en première intention, des mesures hygiéno-diététiques et/ou d'interventions non médicamenteuses ou des anticholinergiques. En deuxième intention, de la toxine botulique de type A, BOTOX ou BXSORT, et chez la femme, potentiellement, URISPAS.

Les données disponibles dans ce dossier sont l'étude EMPOWUR, qui est l'étude pivotale. C'est une étude de phase III, de supériorité, randomisée 5:5:4, en double aveugle, comparatif versus placebo, chez 1 518 patients atteints d'HAV, avec incontinence urinaire ou non. On avait deux co-critères de jugement principaux, évalués à 12 semaines par rapport à l'inclusion et avec des variations de -0,5 pour la variation du nombre de mictions par 24 heures à S12 par rapport à l'inclusion, et la variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par 24 heures à S12, qui est de -0,6 par rapport au placebo. Les critères de jugement secondaire étaient hiérarchisés au nombre de 7 et avaient une taille d'effet similaire aux critères de jugement principaux.

La qualité de vie a été évaluée avec le questionnaire OAB-q LF, qui est un questionnaire spécifique à la HAV. Il est sorti en faveur du vibegron avec une variation de 16,5 points par rapport à l'inclusion et le placebo 12,9 points, 3,6 points de différence.

Nous avons aussi les données de l'étude COURAGE, qui est une étude supportive non décrite dans l'EPAR et non reprise dans le RCP. Elle concernait des hommes de 45 ans et plus ayant

des symptômes d'HAV recevant un traitement alpha-bloquant avec ou sans inhibiteur de la 5-alpha réductase pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. La quantité d'effets était similaire sur les critères de jugement principaux, qui étaient aussi des co-critères de jugement. Les critères de jugement secondaire étaient aussi hiérarchisés au nombre de 4 et étaient tous les 4 significatifs. La qualité de vie était exploratoire dans cette étude.

Les autres données disponibles dans l'évaluation de ce dossier étaient l'étude EMPOWUR d'extension qui évaluait la tolérance et l'efficacité du vibegron par rapport à la tolterodine avec un suivi de plus de 40 semaines. Par contre, il n'y avait pas de comparaison prévue au protocole.

Il y avait aussi l'étude OPTUM qui était une étude observationnelle sur la base des données MEDICARE qui était rétrospective avec une cohorte contrôle et ajustement par score de propension. Mais c'était des données à visée descriptive et la transposabilité est non assurée aux patients français.

Nous avons aussi une comparaison indirecte sous forme de méta-analyse en réseau versus solifénacine, fésotérodine, oxybutynine, toltérodine, chlorure de trospium ou placebo avec un faible niveau de preuve. Il y avait de nombreux biais identifiés et aucun bénéfice clinique supplémentaire du vibegron mis en évidence.

Le profil de tolérance du vibegron est globalement favorable. On a des données jusqu'à 52 semaines avec l'étude d'extension. C'étaient les données de l'expérience internationale. Les effets indésirables les plus fréquents sont les infections urinaires, les céphalées, les diarrhées et les nausées. Il y a eu des effets indésirables entraînant un arrêt de traitement chez moins de 1 % des patients dans l'étude clinique. Par contre, on a identifié un risque de rétention urinaire à surveiller pour les patients qui ont une obstruction vésicale ou risque concomitant d'anticholinergique.

Concernant les points de discussion de ce dossier. Le médicament a montré une démonstration d'efficacité versus placebo sur les mictions, les urgences, les épisodes d'incontinence urinaire, sur la qualité de vie dans un essai clinique randomisé de bonne qualité méthodologique. C'est un autre essai clinique randomisé avec des résultats similaires dans une sous-population.

Le profil de tolérance est attendu globalement favorable du fait du mécanisme d'action, tout en notant des risques de rétention urinaire, notamment si associé à un anticholinergique. Il est différent de celui des anticholinergiques qui sont mal tolérés, confère la réévaluation de 2013.

Mais on peut noter une taille d'effet modeste versus le placebo, y compris sur la qualité de vie, qui est évaluée uniquement dans l'étude pivot EMPOWUR. On a aussi un effet bien établi uniquement à court terme. Ce sont les études cliniques randomisées qui évaluaient les critères à douze semaines pour la phase comparative et randomisée versus placebo. On n'a pas vraiment d'arguments pour établir la supériorité ou la non-infériorité du vibegron par rapport

aux anticholinergiques qui sont tout de même les comparateurs principaux. On pourrait se poser la question de quelle pourrait être sa place dans la stratégie thérapeutique.

Il faut aussi retenir le cas de BETMIGA, qui est de la même classe thérapeutique, qui est le mirabégron. Il a le même mécanisme d'action. Il a eu un avis en 2014 et une réévaluation en 2017. Pour information, le mirabégron a reçu un avis d'inscription en 2014 avec un SMR faible une ASMR V. Une réévaluation en 2017 où il a obtenu un SMRI, notamment sur les résultats de non-infériorité par rapport à la solifénacine. Les anticholinergiques qui ont été évalués en 2013 ont obtenu un SMR modéré, ASMR IV, pour CERIS, VESICARE et TOVIAZ, versus le DITROPAN pour l'ASMR IV.

Pour information, le médicament a été évalué par les autres agences HTA européennes. L'avis du NICE a considéré que c'était une option thérapeutique après prise d'anticholinergique, ou si contre-indication à ces traitements. L'avis de l'IQWiG était un *minor added benefit* uniquement chez les patients de 65 ans et plus, compte tenu du profil de tolérance attendu.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci beaucoup. On va écouter en premier l'association de patients. Je ne sais pas qui est là présente.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, c'est la contribution de la Fédération française des groupements de Parkinsoniens. Il n'y a pas de lien d'intérêt. Les financements sont de l'ordre de 5 000 euros. Ce sont les adhésions, les dons et les legs.

La nature de la contribution est descriptive du fardeau de la maladie et du vécu avec les traitements existants. Le fardeau de la maladie sur les personnes, c'est une maladie neurodégénérative. Les symptômes moteurs dont les quatre principaux, forment la tétrade motrice avec une lenteur, une rigidité, des tremblements dits de repos et une instabilité posturale. La maladie de Parkinson atteint la régulation des mouvements automatiques, obligeant les patients à réaliser tous les mouvements de manière volontaire, ce qui crée une fatigue physique et une fatigue intellectuelle importante. Il y a des troubles de la marche avec le *freezing*, la festination. Il y a des problèmes de l'équilibre, de la parole et de la déglutition, avec des difficultés pour écrire, marcher, parler, respirer et se mobiliser. On constate un éloignement de la vie sociale, une fatigue, des douleurs avec des troubles du sommeil surtout le paradoxe des troubles digestifs et urinaires avec miction impérieuse, limitant la vie sociale. L'impact est majeur sur la vie professionnelle.

Sur les proches, il y a le sentiment de colère ou de frustration, de la variabilité des symptômes sur la journée.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Tu es sûre d'être sur la bonne contribution pour le médicament, OBGEMSA ?

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est un des symptômes dont ils peuvent souffrir éventuellement.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- C'est vraiment le résumé de la contribution écrite de cette association.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ils décrivent le fardeau du Parkinson avec un spectre beaucoup plus large.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Après, ils repèrent tout de même les problèmes digestifs et urinaires avec miction impérieuse. Je l'ai mis en gras et en rouge parce que cela correspond plus à ce fardeau, mais c'est un fardeau global de la maladie qui impacte les mictions impérieuses et urinaires. Après, il y a le sentiment de frustration, de colère, la variabilité des symptômes sur la journée, comme de la simulation, « il le fait exprès, il en rajoute », avec la privation de la vie sociale, les insomnies, la fatigue. L'entrée à l'EHPAD est traumatisante pour les aidants et culpabilisante.

L'élément de qualité de vie avec les traitements. Là, ils reprennent les traitements du Parkinson.

Après, il y a les traitements évalués versus OBGEMSA. Il y a la stimulation du nerf tibial postérieur. C'est un traitement qui consiste à stimuler le nerf tibial postérieur à l'aide d'une électrostimulation avec pour objectif d'émousser le message entre la vessie et le cerveau. La prise en charge en kinésithérapie pour rééducation vésicale, la toxine botulinique qui consiste à des injections dans les muscles de la vessie de toxine botulinique afin de réduire les contractions excessives. Les contractions sont bloquées. Ce traitement doit être renouvelé tous les trois à six mois pour maintenir son efficacité mais c'est souvent peu conseillé par les médecins.

Ensuite, il y a les médicaments anticholinergiques qui sont indiqués en cas de vessie hyperactive. Ces médicaments ne peuvent pas être toujours préconisés pour les patients parkinsoniens, car ils entraînent des effets secondaires comme des troubles cognitifs. Ils sont contre-indiqués chez les personnes âgées.

Ensuite, il y a les autres agonistes de récepteurs bêta 3-adrénérgiques, le mirabégron. Dans le cadre des symptômes liés aux troubles urinaires et hyperactivité vésicale en particulier, les traitements actuels montrent une efficacité modérée avec la survenue de nombreux effets secondaires difficiles pour les patients.

Les études observées sur le traitement par la molécule étudiée dans ce rapport ne semblent pas apporter des critères innovants majeurs dans l'intérêt des personnes malades. Il serait souhaitable que ce produit puisse apporter moins d'interactions médicamenteuses et moins d'effets indésirables, notamment sur le plan cognitif.

J'en ai terminé.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Madame Phe, si vous pouvez le faire en cinq, dix minutes pour avoir de la place pour le débat.

M^{me} PHE. - Oui, bien sûr. On s'intéresse à la vessie hyperactive, c'est une pathologie fréquente. Là, les 14 % de prévalence annoncée, c'est ce qui a été déclaré chez les patients non neurologiques, avec une prévalence aussi fréquente chez la femme que chez l'homme, et avec une augmentation de la prévalence avec l'âge, notamment après 65 ans, où ça va dépasser les 20 %, voire 30 % après 75 ans. Il y a un retentissement psychosocial extrêmement important. On le verra tout à l'heure et qui a déjà été annoncé par l'association de patients des Parkinson.

Que peut-on retenir des résultats ? C'est vrai que la molécule est intéressante avec une amélioration significative de critères objectifs, et notamment sur le symptôme phare de la vessie hyperactive, qui est l'urgenterie, en plus des autres critères. Il y a également une amélioration des critères subjectifs, des critères de qualité de vie qui manquent souvent dans les études et qui sont vraiment mis en avant par le ressenti des patients, la population des parkinsoniens et autres d'ailleurs. Il est intéressant de noter une amélioration significative en termes de qualité de vie mesurée par un questionnaire validé de qualité de vie. L'effet observé est précoce, dès deux semaines, avec un bénéfice maintenu à 52 semaines, et avec un profil de tolérance favorable.

Quelle est la pertinence clinique de ces résultats et quelle est la confiance que l'on peut leur accorder ? Tout d'abord, la population étudiée est représentative de la vessie hyperactive non neurologique, plus de 40 % de patients qui ont plus de 65 ans. C'est vrai que cet âge est vraiment une information qui est très importante, avec des comorbidités. Cependant, les hommes sont sous-représentés, avec 85 % de femmes dans cette étude, alors qu'on avait bien dit que ça touchait autant les hommes que les femmes, avec un *sex-ratio* quasiment de 1. La population, c'est 80 % de patients naïfs d'anticholinergiques, parce que les anticholinergiques, normalement, doivent rester la référence. Dans la vraie vie, les patients ont tous souvent été traités par anticholinergiques, la population de l'étude, c'est plutôt des gens qui n'ont jamais été traités.

La limite de l'étude qui a été bien soulevée par tout le monde, c'est un pivot à 12 semaines, qui a été partiellement compensé par un suivi PSUR en cours. L'effet placebo est élevé, ça réduit l'amplitude absolue. Néanmoins, les résultats restent significatifs avec un delta et on pourra discuter de l'effet placebo. Le profil de tolérance de la molécule est proche du placebo et notamment pas d'effets indésirables neurocognitifs si souvent déplorés pour les anticholinergiques et cardiovasculaires si souvent déplorés pour le mirabégrol. Il n'y a pas nécessité d'adaptation de posologie sur le plan rénal.

Le comparateur, le placebo est indispensable. On sait que dans la vessie hyperactive, il y a un fort effet placebo, quelles que soient les thérapies qui sont utilisées. Il n'y a pas de comparaison seul à seul versus la solifénacine et la fésotérodine qui sont les anticholinergiques les plus prescrits en France. L'observance et la persistance des résultats et des profils de tolérance sont supérieures aux anticholinergiques, ce qui peut rassurer la commission en termes d'efficacité et de pérennité des résultats.

Qu'est-ce qui pourrait plaider en faveur d'un SMR modéré actuellement ? La gravité de l'affection. On a dit 14 % de prévalence, mais c'est en excluant tous les neurologiques. Je suis

très sensible aujourd'hui à l'association qui représente les maladies Parkinson parce que Parkinson, c'est tout de même la première maladie neurodégénérative après l'Alzheimer. On n'a pas parlé des scléroses en plaques, on n'a pas parlé des diabétiques, mais il faut savoir que dans ces populations « neuro », il y a tout de même plus de 80 % d'entre eux qui ont des troubles urinaires et notamment des vessies hyperactives qui ne sont pas prises en compte dans les 14 %. 14 % c'est le déclaré.

C'est une maladie qui reste taboue, qui génère un sentiment de honte, de dégradation de l'estime de soi, qui va entraîner de l'anxiété, de la dépression parce qu'on va calculer tous les trajets que l'on va faire, des insomnies avec un risque de chute, on s'emmêle les jambes quand on se lève et avec une perte d'autonomie, notamment chez les personnes âgées, source de handicap majeur. C'est vrai que le fardeau des aidants est très important, la gravité de l'affection pourrait impacter positivement sur la note.

Y a-t-il un intérêt en termes de santé publique ? Oui, chez les sujets âgés et polypathologiques tels qu'on l'a vu, même si la mortalité n'est pas directement engagée. Maintenant, on pourrait espérer avec cette molécule un moindre abandon thérapeutique. C'est vrai que quand on vous prescrit des médicaments qui sont mal tolérés, on se décourage. Actuellement, dans les recommandations, on dit qu'il faut faire des anticholinergiques en premier recours. On ne nous dit pas pendant combien de temps. Est-ce deux semaines ? Est-ce trois mois ? Quand ça ne marche pas, on ne nous dit pas s'il faut combiner les molécules, donc combiner les effets secondaires. On ne nous dit pas s'il faut switcher, solifenacine pour un autre ou combiner mirabégron avec des anticholinergiques. À chaque fois, il y a vraiment une errance et un allongement de cette prise en charge avec un fardeau en termes de soins actuellement. On pourrait espérer aussi un moindre recours au traitement invasif, tel que la toxine botulique ou la neuromodulation sacrée. On pourrait parler des impacts organisationnels.

L'efficacité démontrée actuellement existe, même si elle est d'amplitude modeste. Cette amplitude modeste, on pourrait la compenser par l'effet sur le symptôme phare, qui est tout de même l'urgenterie et également sur l'amélioration de la qualité de vie, un critère centré vraiment sur le patient et un effet maintenu à 52 semaines.

Quelle est la place des alternatives ? On passe la kiné, on passe les règles hygiéno-diététiques. Les anticholinergiques qui restent actuellement à la référence ont eu un SMR qui est modéré et vraiment une tolérance qui est médiocre, surtout en termes de sécheresse buccale, 30 %, la toxicité cognitive. Et, il y a tout de même plus de 50 % d'arrêt précoce à plus d'un mois. Si on s'intéresse en plus aux patients parkinsoniens, c'est dramatique parce qu'ils cumulent les médicaments à charge anticholinergique et vont cumuler les effets secondaires. Ils sont donc difficilement éligibles à ce type de molécules. Le besoin existe.

Pour le mirabégron, le SMR est insuffisant. Actuellement, la prescription est assez limitée en raison de la peur de la toxicité cardiovasculaire. Le besoin existe, mais est partiellement couvert actuellement. Le profil de tolérance et de sécurité, c'est vrai que c'est ce qui est assez séduisant dans cette molécule avec un seul risque potentiel par précaution qui est la toxicité embryfo-foetal. On a des données de vie réelle actuellement en cours avec une observance et une persistance des effets à plus d'un an.

Qu'est-ce qui pourrait plaider en faveur d'une ASMR IV ? L'effet sur les critères objectifs, bien qu'il soit modeste. La pertinence clinique, puisque même si c'est vrai que statistiquement, c'est significatif, même si -0,6 épisode incontinence urinaire, cela ne parle pas beaucoup, le fait qu'il soit combiné avec un critère de qualité de vie rend le résultat cliniquement pertinent et parlant également, et plus centré encore une fois sur le ressenti du patient.

Le profil de tolérance est clairement l'argument le plus fort pour ce type d'ASMR plaidé par le laboratoire, et qui pourrait clairement changer la pratique chez nos patients, sans en plus avoir besoin d'adapter les doses ni de titration. Encore une fois, chez les patients de plus de 65 ans, c'est quelque chose qui est vraiment décrié par les gériatres. Il est attendu par les gériatres qu'on prescrive moins de médicaments ou qu'on en prescrive, mais qui ne trent pas en interaction avec le reste et qui soient faciles d'utilisation.

Le besoin médical existe. Le parcours de l'hyperactivité vésicale, c'est une longue traversée du désert qui est saturée en anticholinergiques mal tolérées, en plus avec des protocoles thérapeutiques tels que je vous l'ai dit, un mois, deux mois, trois mois, on switche, on combine, on cherche. Cela entraîne un abandon des patients à un moment donné et ils réapparaissent plus tard. C'est tout de même entre cinq à dix ans avant d'avoir le bon traitement qui va changer leur vie au quotidien.

Je passe les complications cutanées liées à l'incontinence urinaire et liées au port de protection prolongé avec la macération. Les infections urinaires qu'entraîne l'incontinence urinaire, là, ce n'est pas l'objet des infections urinaires, mais tout de même avec la prescription au long cours des antibiotiques, la fosfomycine et pour le reste. C'est tout de même tout ça le fardeau en termes de soins.

La robustesse des preuves, les données sont acceptables, soyons objectifs. Le laboratoire le sait très bien avec une observation descriptive actuellement qui peut nous rassurer, à moyen terme. Mais attention aux comparaisons indirectes, bien entendu, on reste prudent avec cela.

Actuellement, je le positionnerai en alternative aux anticholinergiques en première ou deuxième intention, notamment chez les patients à haut risque des effets indésirables atropiniques. C'est vraiment, je pense, le profil de tolérance qui va être mis en avant. L'apport thérapeutique global est modeste. Cependant, il y a une efficacité clinique pertinente avec un bon profil de tolérance qui peut avoir un impact positif sur l'observance, qui est justifié dans le contexte d'un arsenal thérapeutique limité.

Merci.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci, c'est parfaitement clair. On avait aussi une expertise de Sylvie Chevret sur la dimension méthodo.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, je voulais revenir sur le schéma de l'étude. C'est un essai qui était randomisé à trois bras. Je voulais rappeler qu'il y avait aussi un anticholinergique qui était attribué d'un tirage au sort sur un ratio 1:1:0,8, 5:5:4, et que la randomisation était stratifiée sur le sexe et le type de pathologie avec une incontinence ou

non. Cela a son importance puisqu'il y a deux co-critères de jugement principaux : la variation du nombre de mictions à S12 pour tout le monde, et la variation du nombre d'incontinences urinaires par impériosité sur les seuls incontinents. Là, on est assuré qu'il n'y a pas de biais de confusion et que les malades ont été répartis de manière aléatoire.

On a vu qu'il y avait sept critères de jugement secondaire hiérarchisés à S12. J'ai deux remarques. D'une part, l'ordre, le nombre et la définition des critères ont été modifiés lors de l'amendement 2. Essentiellement, cela a été pour enlever les critères hiérarchisés qui étaient à des temps différents et pour focaliser toute l'évaluation à S12. Deuxième chose, je dois avouer que les hypothèses d'effet versus placebo uniquement, puisqu'il n'y a aucune hypothèse versus l'anticholinergique, étaient plutôt faibles, ce qui explique l'inclusion de plus de 1 000 patients dans les deux bras qui vont être comparés. Je m'interrogeais sur la pertinence clinique d'un effet qui me semblait faible, 0,6 miction par exemple par jour en diminution versus un placebo.

Je vais aller vite sur les résultats, puisqu'on vous a dit que tout était significatif. Il y a eu tout de même des données manquantes à S12 qui ont conduit à une modélisation par modèle mixte pour mesures répétées qui supposent tout de même certaines hypothèses dans l'existence de ces données manquantes, alors que les interruptions sont essentiellement liées à des retraits de consentement sans trop d'explication et à des événements indésirables.

Je vous ai montré les courbes d'évaluation, même si le critère est limité à S12, parce que vous pouvez apercevoir l'effet des trois bras. Le bleu, c'est le vibegron, le vert, c'est l'anticholinergique et le pointillé gris, c'est le placebo. Il n'y a pas de comparaison vert-bleu, mais les courbes parlent par elles-mêmes.

L'autre essai, on a dit que la première étude était essentiellement chez des femmes. La deuxième n'est que chez l'homme, puisque ce sont des hommes qui avaient des hyperplasies bénignes de la prostate sous alpha-bloquant. On retrouve à peu près la même quantité d'effets dans cette population. C'est un essai qui n'était que contre le placebo. Je voulais voir avec l'expertise ce qu'elle pensait de la pertinence éthique de faire un essai contre le placebo, alors qu'il me semble exister des comparateurs dans cette pathologie.

Sur la confiance, on a l'étude d'extension avec un objectif purement descriptif. Sur l'adhérence, il y a une comparaison rétrospective qui utilise la base américaine MEDICARE pour faire une comparaison indirecte avec un appariement sur score de propension qui est plutôt bien expliqué. Ce qui m'a gênée personnellement, c'est le biais de sélection possible de mesures et de classification liées à la nature rétrospective sur une source américaine médico-administrative. Cela soulève aussi un problème de transposabilité de ces malades, puisque MEDICARE comprend essentiellement des sujets de plus de 65 ans, ou qui ont des pathologies lourdes.

La deuxième comparaison indirecte fournie par le laboratoire, c'est une méta-analyse en réseau qui fait suite à une revue de la littérature. C'est difficile à lire, notamment parce que les deux ont été faites de manière totalement indépendante, ce qui complique tout de même l'appréciation de la qualité des études qui ont été incluses pour finir dans la méta-analyse en

réseau. Vous voyez qu'on a entre 19 et 35 études selon le critère de jugement, alors qu'il y avait 110 essais qui ont été décrits dans la revue de la littérature et plutôt de manière très qualitative d'ailleurs.

La géométrie des réseaux est centrée par le groupe placebo. La qualité des études, je vous ai dit, on ne sait pas trop. L'hétérogénéité est mal décrite, sauf sur les 110 essais, mais spécifiquement sur les essais de la méta-analyse en réseau non. On note tout de même des souvent marqueurs d'une hétérogénéité substantielle. On peut noter tout de même que ce sont des publications qui varient de 1998 à 2010, avec des différences de proportion d'hommes et de femmes. La transitivité n'est pas du tout décrite dans aucun des documents que j'ai lus. Enfin, l'hypothèse de cohérence a été évaluée sur les boucles fermées qui étaient et qui semblaient valides.

Si on suppose que la qualité des études a été correcte dans la mesure où il s'agissait d'essais randomisés et que l'hétérogénéité est modeste, aucun des résultats présentés ne montre un bénéfice du vibegron sur les critères d'efficacité.

Sur la tolérance, en dehors des données de l'essai EMPOWUR et de son extension, l'essai COURAGE, qui ont déjà été décrites, je vous ai mis des *forest plots*. On peut féliciter le laboratoire d'avoir donné des évaluations et des comparaisons indirectes sur des critères de tolérance. Vous avez les céphalées, les hypertensions et les infections urinaires. Vous voyez que les intervalles de confiance croisent la verticale d'absence d'effets.

En conclusion, les points positifs, c'est effectivement qu'il y a deux essais randomisés en double aveugle versus placebo, même si l'existence d'un placebo plutôt que d'un *head-to-head* peut être critiquée. Comme vous l'avez vu, les tailles d'effets sont modestes et c'était attendu puisque cela conduit à des essais sur des effectifs très importants. On a aussi des comparaisons indirectes qui ont inclus des critères d'adhérence ou de tolérance qui ont été conduites plutôt de bonne qualité, même si on peut regretter l'indépendance de la revue de la littérature et de la méta-analyse en réseau sur des populations variées. Il y a des bénéfices démontrés sur de nombreux critères.

Pour ma part, sur un plan négatif, on a la comparaison principale versus le placebo, alors qu'une comparaison directe à un anticholinergique était possible, a même été faite, mais sans qu'elle puisse être qu'exploratoire. Il y a le biais de sélection et d'attrition possibles liées aux données manquantes qui sont possiblement moins bien, il n'y a pas eu d'imputations multiples qui permettent même de mieux gérer les relations entre les données des malades et la survenue de données manquantes. Il y a surtout la pertinence de la taille de l'effet versus le placebo ? Enfin, on retrouve les problèmes de tolérance dont on a déjà parlé.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. On va passer aux questions. S'il vous plaît, questions courtes, réponses courtes, pour qu'on puisse terminer la journée en évaluant tous les dossiers. Patricia, ensuite Jean-Christophe.

M^{me} le Dr ETIENNE, membre de la CT.- J'avais une question sur la population de l'étude. J'ai été interpellée par la contribution des patients parkinsoniens. Dans l'étude EMPOWUR, je vois

que les patients avec une maladie neurodégénérative et les patients parkinsoniens font partie des critères d'exclusion de l'étude. Il semblerait que ce ne soit pas la population étudiée, même si on comprend que cela nous pose aussi, que ce ne soit pas particulièrement la population étudiée.

M^{me} PHE.- Oui, ils ont considéré les hyperactivités vésicales idiopathiques, en excluant, c'est ce que j'ai dit, tous les neuros, les scléroses en plaques, les diabétiques, tout.

M^{me} le Dr ETIENNE, membre de la CT.- Ils ont été exclus, même les diabétiques sont exclus.

M^{me} PHE.- Oui. C'est vraiment l'HAV qu'on dit idiopathique de la population générale tout venant.

M^{me} le Dr ETIENNE, membre de la CT.- Cela doit-il nous conduire à être prudent sur une éventuelle transposabilité à la population des patients qui ont des hyperactivités dans le cadre d'une maladie neurologique ? Aujourd'hui, la stratégie thérapeutique ne fait pas la différence entre ces hyperactivités idiopathiques et la population des patients neurologiques.

M^{me} PHE.- On est un peu plus regardant quand on regarde le handicap global, le mode mictionnel et le risque sur le haut appareil urinaire. Les populations neurologiques sont tout de même plus à risque de détérioration rénale, d'infections urinaires, de pyélonéphrite à répétition. C'est surtout cela que l'on regarde avant d'instaurer un traitement. C'est toutes les comorbidités, tout le handicap global qui va entrer en jeu dans les populations non neurologiques, avec le risque sur le haut appareil urinaire.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- OK, mais cela ne change pas grand-chose à la stratégie thérapeutique, finalement.

M^{me} PHE.- Tous les patients neurologiques actuellement ont des anticholinergiques aussi, en traitement de première ligne de l'hyperactivité vésicale et également de l'hyperactivité du détrusor. C'est le détrusor hyperactif, mais prouvé par un examen urodynamique. Cela fait partie du traitement de première intention, avec toutes les limites qui sont celles de trop bloquer la vessie, au risque de se mettre en rétention urinaire complètement. Il va falloir alors trouver un moyen de vidanger la vessie. On vide la vessie des neurologiques avec des auto-sondages, il faut bien avoir en tête ce risque. Et sur la tolérance, parce que ce sont des personnes âgées, la rupture de la barrière hémato-encéphalique. Ils sont déjà ultra constipés en raison de la gastroparésie neurologique. Les anticholinergiques dans ces populations, même si cela reste le traitement de première ligne, c'est une vraie question qui est finalement la même problématique que le non-neuro, mais encore plus.

M^{me} le Dr ETIENNE, membre de la CT.- On considère que c'est la même maladie, même s'ils ont été exclus de la population d'études ?

M^{me} PHE.- C'est la même maladie avec un retentissement beaucoup plus important, à la fois sur la vie quotidienne, mais à la fois sur l'appareil urinaire.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Dans les essais, les malades inclus ne semblaient pas si graves. Si l'on compte le nombre d'incontinences par jour dans l'essai, c'était deux. Est-ce que les malades neurologiques n'ont pas des formes plus sévères de la maladie, de telle sorte qu'on a du mal à extrapoler les résultats en termes d'efficacité qu'on a sur ces malades idiopathiques plutôt que neurologiques ?

M^{me} PHE.- La sévérité se fera plutôt sur le nombre d'infections urinaires et la morbidité, parce que cela entraîne parfois des hospitalisations. La sévérité va être aussi considérée surtout pour la vie quotidienne, c'est un handicap. Le handicap urinaire vient se rajouter au handicap neurologique, moteur, comme l'a bien expliqué le chef de projet.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il n'y a pas une importance sur le nombre justement d'infections et d'incontinences ou d'urgence ?

M^{me} PHE.- Non, pas forcément. D'ailleurs, on sera incapable de vous dire exactement quel est le nombre de mictions normales d'un homme ou d'une femme ou d'un enfant. Il n'y a pas de chiffre arrêté, au final. On considère que ce n'est pas parce qu'on urine six fois le jour que l'autre urine sept que c'est pathologique. C'est plutôt la gêne ressentie par le patient qui va pousser à instaurer un traitement.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur ma question sur l'éthique du placebo. Actuellement, pour ces malades de l'essai, c'est possible de ne rien faire ?

M^{me} PHE.- Oui, si on ne fait rien, il n'y a pas de pronostic vital immédiat mis en jeu de manière directe. Encore une fois, on est dans le confort la qualité de vie. C'est une gêne qui est fonctionnelle sur les patients non-neuros. On parle encore du patient non-neurologique. Il a été demandé au laboratoire de comparer le placebo si on regarde l'historique. J'ai un peu regardé le pourquoi du comment du placebo. Dans la prise en charge de l'HAV, l'effet placebo est important, quelles que soient les thérapies qui sont utilisées ou évaluées. Dans notre pratique clinique, pour quantifier le nombre de mictions, on leur demande de tenir un calendrier des mictions. On leur demande de faire un agenda pendant trois jours où ils vont noter les heures des mictions, la quantité urinée, le nombre de fuites et le nombre d'urgence.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On a perdu notre expert.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je peux profiter pour poser ma question ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Si ce n'était pas pour elle, oui.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'était sur le fait qu'il ne fasse pas de comparaison entre les deux bras actifs. J'imagine qu'il ne voulait pas augmenter le prix du design. On a le droit de poser cette question ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui, cela a été évoqué par Sylvie. C'était sa première diapositive, il me semble.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Dans la figure, ils font des p-value.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- L'étude n'a pas été construite pour démontrer un bénéfice versus l'anticholinergique. Ils font des comparaisons.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Ils ont mis 400 au hasard et quand ils font des p-value...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, justement, ils ont mis 500 par groupe parce qu'ils voulaient montrer un bénéfice de 0,6 miction par jour pour tout le monde et 0,51 par jour sur les noms d'incontinence urinaire par impériosité chez les incontinents. Ils n'ont pas fait de calcul de puissance. Effectivement, tu as raison, j'imagine que vu ce que l'on observe comme différence, s'ils avaient postulé une différence aussi grande que sur le placebo, cela ne marchait pas, et si l'on voulait démontrer une signification statistique sur une différence versus un actif, c'est beaucoup plus faible. Il aurait fallu plus que 500 malades par groupe. Je ne sais pas si je réponds à ta question.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Si complètement.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Quelqu'un a-t-il encore des questions pour Madame Phe avant que l'on la libère ?

M^{me} PHE.- Je suis désolée pour mon micro, je ne sais pas ce qui s'est passé.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Pas de problème. Toutes les informations et tous les points qui nécessitaient d'être discutés pour faire notre évaluation ont été évoqués. On va vous remercier et bonne fin de journée.

(Véronique Phe quitte la séance)

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On a une étude contre le placebo essentiellement, une méta-analyse qui ne suggère pas de bénéfices versus les traitements qui sont utilisés actuellement, qui sont des anticholinergiques, mais qui peuvent poser des problèmes de tolérance dans certaines populations. Au bureau, on s'était beaucoup interrogé sur la quantité d'effets qui semblaient extrêmement faible, y compris sur les critères de qualité de vie. On ne l'a peut-être pas rediscuté, mais je crois que c'est de l'ordre de 3 points sur une échelle de 100, dont on ne savait pas tellement s'il y avait une pertinence clinique.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Peux-tu rappeler l'évaluation de BETMIGA ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- BETMIGA, le médicament de la même classe qui avait déjà été évalué par la commission en 2014, avait eu un SMR faible et une ASMR V. Il avait été réévalué, en 2017, avec un SMR insuffisant sur la base d'une étude de non-infériorité versus un comparateur. On est à peu près dans un contexte qui n'est pas très différent, puisqu'on a une comparaison essentiellement versus le placebo.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Une étude de non-infériorité négative, je suppose, sinon ce n'aurait pas été justifié de modifier le SMR ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Le chef de projet me confirme que c'était une étude qui n'avait pas permis de démontrer la non-infériorité.

Un chef de projet pour la HAS.- Par rapport à la solifénacine, absolument.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est vrai qu'on aurait bien aimé avoir une étude de non-infériorité éventuellement assortie d'un bénéfice en termes de tolérance. Puisque finalement c'est le bénéfice potentiel, la tolérance par rapport aux anticholinergiques. C'est une donnée qu'on n'a pas.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- C'est peut-être un peu pour ça que connaissant ces résultats, le laboratoire n'a peut-être pas voulu voir les résultats du comparateur, puisqu'il était de la même famille, de peur de se brûler les ailes. Mais bon, c'est une supposition.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je vous propose de passer au vote, comme ça, on peut avancer. Au bureau, on discutait d'un SMR insuffisant, c'est-à-dire une évaluation proche de celle qui avait été faite pour BETMIGA, ou un SMR faible avec une ASMR V dans la stratégie, compte tenu du fait qu'on n'a pas de comparaison versus les comparateurs, si vous êtes enthousiasmé par les résultats qui sont présentés. Ils demandent un ISP aussi.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants. Pas d'ISP. J'ai 9 voix pour un SMR faible, 7 voix pour insuffisant et 1 abstention. ASMR de niveau V a 9 voix.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci.