



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 juillet 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.

Audition - Inscription - OBGEMSA 75 mg (hyperactivité vésicale (HAV)) (vibégron) - CT-21186

M. Le Pr COCHAT, Président.- On fait rentrer le labo.

(Christophe Pignier, Pr Xavier Gamé, Dr Sylvie Abbadie, Dr Adrien Gerbaud rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs dames de Pierre Fabre. Nous sommes réunis pour l'audition d'OBGEMSA, qui va nous être présentée d'abord par notre chef de projet, ensuite vous aurez 15 minutes pour votre présentation, puis 10 minutes de discussion avec la CT.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Je vais aller vite pour la demande d'audition pour une demande d'inscription d'OBGEMSA en comprimé pelliculé. Pour rappel d'OBGEMSA est indiqué dans le traitement symptomatique du syndrome d'hyperactivité vésicale chez l'adulte. Il s'agit d'une demande d'inscription en ville et à l'hôpital. Le produit a obtenu une AMM centralisée le 27 juin 2024. Les nouvelles revendications du laboratoire sont un SMR modéré, pas de modification de l'ASMR qui était V et pas de demande de modification de l'ISP. La demande initiale du laboratoire était un SMR modéré et une ASMR IV.

La vote a été fait, étant donné la faible efficacité observée par rapport au placebo dans une étude de phase III réalisée chez une (inadmissible 0.03.06) patients adultes ayant des symptômes d'hyperactivité vésicale après douze semaines de traitement sur la variation du nombre moyen de mictions par 24 heures avec une différence moyenne estimée en faveur du vibégron de -0,5, et sur la variation du nombre moyen des épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures avec une différence moyenne estimée en faveur du vibégron de -0,6 ; aussi d'un profil de tolérance du vibégron qui semble globalement favorable et différent de celui problématique des anticholinergiques ; des limites de l'évaluation ; des données de qualité de vie en faveur du vibégron, mais avec une taille d'effet modeste à court terme contre placebo, une absence d'évaluation versus anticholinergiques chez les patients naïfs de traitement, une absence de comparaison directe versus les alternatives thérapeutiques ; et des résultats de la comparaison indirecte, mais ne permettant pas d'établir la supériorité ou la non-infériorité du vibégron par rapport aux anticholinergiques et de hiérarchiser les traitements les uns par rapport aux autres.

Je laisse à présent la parole au laboratoire.

M^{me} ABBADIE.- Bonjour Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs, nous tenons tout d'abord à vous remercier de nous avoir accordé cette audition pour notre spécialité OBGEMSA, pour laquelle nous avons sollicité en novembre dernier une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables et d'agréments en collectivité. J'ai l'honneur d'être accompagnée ce jour par le Professeur Xavier Gamé, urologue, professeur des universités et praticien hospitalier au CHU de Toulouse, par Christophe Pignier, qui est directeur médical et Adrien Gerbaud, qui est chef de projet au sein du Groupe Pierre Fabre.

En date du 25 juin dernier, la Commission de la Transparence a attribué un SMR faible et une absence d'amélioration du service médical rendu dans le traitement symptomatique du syndrome d'hyperactivité vésicale, pour les raisons rappelées par le chef de projet. Je ne vais pas les redétailler.

Au cours de cette audition, nous souhaitons vous apporter un nouvel éclairage sur le bénéfice clinique cumulé de vibégron. Nous demandons par conséquent à la Commission de bien vouloir reconsidérer l'appréciation du service médical rendu d'OBGEMSA dans son indication AMM. Pour ce faire, je cède la parole au Professeur Gamé au regard de son expertise et pratique clinique dans la HAV.

M. GAME.- Merci beaucoup Madame Abbadie. Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs, tout d'abord, merci de nous permettre de discuter avec vous de l'hyperactivité vésicale et en particulier de la place potentielle de la place d'OBGEMSA et du vibégron dans le traitement de l'hyperactivité vésicale.

Qu'est-ce que l'hyperactivité vésicale ? C'est un syndrome clinique, vous l'avez dit tout à l'heure, c'est un ensemble de symptômes et surtout, il y a un maître symptôme qui est le symptôme clé de l'hyperactivité vésicale qui est l'urgenterie. L'urgenterie, c'est le besoin soudain, impérieux et fréquemment irrésistible d'uriner. On a une forte envie d'uriner qui est soudaine et on n'arrive pas à se retenir. Il faut vite aller aux toilettes, voire dans certains cas, cela peut entraîner une incontinence urinaire. S'il n'y a pas d'urgenterie, on n'a pas le droit de parler de l'hyperactivité vésicale. Dans la définition, qu'elle soit internationale depuis 2002, ou qu'elle soit nationale en français francophone, c'est depuis 2004, c'est l'urgenterie, le maître symptôme. Ensuite, ça peut être associé à d'autres symptômes, le plus souvent une augmentation de la fréquence des mictions, ce qu'on appelle la pollakiurie, la nycturie parfois, on est réveillé par le besoin d'uriner, on va uriner et on se rendort après être allé uriner, et une incontinence urinaire par urgenterie parce qu'on n'arrive tellement pas à se retenir qu'à ce moment-là, il y a une fuite d'urine qui survient.

C'est une pathologie qui est très fréquente, puisque cela représente 14 % de la population générale, c'est aussi fréquent que la migraine, par exemple. C'est vraiment une pathologie qui est très fréquente, avec un sex ratio qui est avec une prédominance féminine. Il faut savoir que c'est une pathologie qui augmente avec l'âge, puisqu'après 75 ans, on constate qu'il y a une personne sur trois qui a une hyperactivité vésicale, cela étant lié au vieillissement de l'appareil urinaire.

Il y a deux grands groupes d'hyperactivité vésicale qui favorisent, qui entraînent une survenue d'hyperactivité vésicale : il y a les patients non neurologiques et à ce moment-là, on considère que c'est une pathologie de l'urothélium, l'urothélium c'est la couche qui recouvre la face interne de la vessie, et il y a tous les patients neurologiques avec une atteinte suprapontique, dès qu'il y a une atteinte encéphalique, on va exclure le cervelet, mais dès qu'il y a une atteinte encéphalique, comme on peut le voir dans une sclérose en plaques, une maladie Parkinson, un accident vasculaire cérébral, ces 80 % des patients peuvent avoir une hyperactivité vésicale. Globalement dans la sclérose en plaques, c'est 80 % des patients qui vont avoir une hyperactivité vésicale au moins à un moment donné de la maladie. La maladie de Parkinson,

c'est 80 % également, et dans l'accident vasculaire cérébral, c'est 30 à 35 % des patients qui vont avoir une hyperactivité vésicale. C'est très fréquent dans ces pathologies neurologiques et c'est très fréquent dans la population générale avec une pathologie de la vessie à proprement parler.

Alors, c'est fréquent, mais y a-t-il un retentissement ? Oui, il y a un retentissement qui est considérable avec des patients qui peuvent s'isoler socialement parce qu'elles ont des fuites d'urine ou des besoins urgents, ce qui fait qu'elles ne peuvent pas sortir de chez elles. Lorsqu'elles sortent de chez elles, il va falloir qu'elles trouvent un parcours, repérer toutes les toilettes à proximité de chez elles pour pouvoir sortir, pour pouvoir faire leurs courses, tout simplement, on pourra en reparler tout à l'heure. Ça a des conséquences en termes d'anxiété, de dépression. On a très bien montré qu'il y avait une association entre hyperactivité vésicale et dépression. Ça a un impact professionnel certain avec des patients qui vont s'arrêter de travailler, à l'absentéisme, mais également qui vont arrêter toute l'activité professionnelle. J'ai des patients qui ont arrêté totalement de travailler à cause de leur hyperactivité vésicale. Il y a aussi l'altération du sommeil, l'altération de la vie sexuelle. Il faut aussi penser que l'incontinence urinaire, a fortiori par urgenturie dans le cadre de l'hyperactivité vésicale, représente la première cause d'institutionnalisation du sujet âgé. C'est la première cause d'admission en EHPAD ou en maison de retraite ou fait justement de ces problèmes d'hyperactivité vésicale et de fuites. Il ne faut pas oublier non plus que c'est aussi une cause fréquente de fractures, en particulier au moment des levées nocturnes, chez le sujet âgé.

On a parlé de la pathologie, on a parlé de ce retentissement. Maintenant, quel moyen nous avons pour la traiter ? On va parler des traitements médicamenteux aujourd'hui et des traitements médicamenteux par voie orale. Les premiers traitements apparaissent en 1985, c'était le DITROPAN, l'oxybutynine, il y avait deux marques, DITROPAN et DRIPTANE. C'était révolutionnaire pour l'époque, mais qui était un traitement qui était non spécifique puisqu'il touchait et il avait une affinité pour l'ensemble des récepteurs muscariniques et pas uniquement les vésicaux, avec des risques d'effets secondaires qui étaient plus qu'importants, en particulier en termes de troubles cognitifs des fonctions supérieures, surtout sur le sujet âgé, des sécheresses buccales, des constipations. Ce n'était pas uniquement anticholinergique, mais il avait également un effet sur les canaux ioniques au niveau de la cellule musculaire, en particulier au niveau vésical.

D'autres traitements sont apparus dans le temps avec des formes différentes d'un point de vue chimique, puisque, par exemple, le CERIS est un ammonium quaternaire, à l'inverse des autres molécules. Ensuite, on a eu des molécules plus spécifiques, des récepteurs muscariniques. Mais depuis un peu plus de dix ans, il n'y a pas eu de nouveaux traitements dans le cadre de l'hyperactivité vésicale, il n'y a pas eu de traitement qui a changé la donne, et surtout, il n'y a pas eu de nouvelles voies. On va voir aujourd'hui qu'avec justement les bêta-3 agonistes, qui a été une nouvelle classe, et surtout aujourd'hui avec le vibégron, qui est dans cette nouvelle classe, c'est une nouvelle génération de traitements de l'hyperactivité vésicale.

Alors, l'autre élément important, c'est de voir ce qui se passe en quand on traite les patients avec des anticholinergiques. On a vu qu'ils n'étaient pas très bien tolérés, on l'a déjà évoqué.

De ce fait et du fait d'une efficacité limitée, quand on regarde l'échantillon du système national des données de santé, on voit que la majorité des patients, plus de 60 % des patients, arrêtent avec une durée de traitement d'un mois, et ne vont pas prolonger très longtemps au-delà d'un mois. C'est principalement dû aux effets secondaires. On se rend compte également que lors de la prescription, pour les traitements pour lesquels on a différents dosages, le VESICARE et le TOVIAZ, c'est uniquement le plus petit dosage qui est utilisé, alors que la majorité des études ont été réalisées d'ailleurs avec un dosage plus important pour montrer l'efficacité de ces traitements. On voit que ce sont des traitements qui sont proposés, prescrits, mais très peu suivis et très peu utilisés par les patients, pour les raisons qu'on a déjà évoquées.

On a parlé du vibégron, OBGEMSA, qui est une nouvelle génération du traitement parmi les bêta-3 agonistes. Au niveau de l'étude de phase III, vous l'avez évoqué tout à l'heure, on a des co-critères d'évaluation en critère principal : le nombre de mictions et le nombre d'épisodes incontinents par urgenterie ou par impériosité, qui étaient vus ici. On voit qu'il y a une diminution par rapport au placebo. Il y a juste un point que je voudrais souligner tout de même, c'est que dans ce que l'on appelle l'urologie fonctionnelle, l'effet placebo a toujours un effet très important, puisqu'il y a des études qui montrent qu'à 40 % de patients, on peut avoir un effet placebo avec un traitement, quel qu'il soit. On voit ici que, malgré cet effet placebo qui est toujours important, le médicament permet une amélioration des résultats, au moins sur les deux critères qui sont notés ici. On a tout de même une efficacité qui est supérieure au placebo qui est clairement notifiée.

Ensuite, lorsqu'on regarde les critères secondaires. Tout à l'heure, je vous ai dit qu'il y avait un critère qui était important qui est l'urgenterie. L'urgenterie, c'est le symptôme le plus important et qui permet de définir l'hyperactivité vésicale. On voit ici que le vibégron est efficace en termes de traitement de l'urgenterie, qui a une efficacité supérieure au placebo et on pourra voir dans la discussion tout à l'heure, si vous voulez, que lorsqu'on regarde les autres traitements qui ont été évalués, en particulier les anticholinergiques on n'a pas cette efficacité. Vraiment, c'est le maître symptôme et là, on est efficace sur ce maître symptôme.

L'autre élément important, c'est la réduction totale de l'incontinence urinaire. J'ai oublié de vous dire tout à l'heure que dans cette étude, 76 % des patients avaient une incontinence urinaire, alors que lorsqu'on regarde l'hyperactivité vésicale dans sa globalité, c'est 30 % des patients. Ça veut dire que déjà ici, dans l'étude qui a été réalisée là, on avait des patients qui étaient plus sévères que ce qu'on peut rencontrer en général au quotidien. C'est le premier élément.

Deuxième élément, c'est qu'on s'aperçoit qu'il y a près de 29 % des patients qui sont guéris totalement de leur incontinence urinaire. Aujourd'hui, il n'y a aucun médicament oral qui a ce taux de guérison d'incontinence urinaire par urgenterie.

Il y a un autre traitement que sont les injections de toxines botuliques. Ils ont un taux qui est environ comparable, on est à 27 % de patients secs. C'est un traitement de deuxième intention, l'hyperactivité vésicale, on n'est pas du tout dans ces situations. On voit qu'effectivement, le vibégron est un traitement qui est ici très efficace pour l'incontinence

urinaire par urgenturie, chose qu'on n'avait jamais vue jusqu'à maintenant avec les traitements oraux. Forcément, lorsqu'on a une amélioration de l'urgenturie, une diminution d'incontinence urinaire, on a une amélioration de la qualité de vie, ce qu'on retrouve ici dans l'étude et ce qui est tout à fait logique.

L'autre élément, c'est qu'on peut dire qu'effectivement, cette étude a été menée jusqu'à trois mois, douze semaines. Pourquoi trois mois ? Tout simplement parce que les agences d'enregistrement pour les AMM, la FDA ou l'EMA, aujourd'hui, demandent dans ces classes de traitement une évaluation à trois mois. Mais il y a une étude qui a suivi ces patients jusqu'à 52 semaines qui montre qu'on a un maintien de l'efficacité à un an de traitement. On peut dire que l'efficacité se maintient, sur les trois critères que vous avez ici, l'urgenturie, l'incontinence par urgenturie et le nombre de mictions.

L'autre élément qui peut être éventuellement discuté, c'est la place de l'homme. Parce que la majorité des patients qui ont été inclus dans l'étude qu'on vient de voir étaient des femmes. Bien sûr, c'est une pathologie qui est pour la prédominance féminine, mais il y avait particulièrement des femmes.

Il y a ici l'étude Courage qui s'est intéressée à l'homme avec une HBP et qui était déjà traité pour une HBP, chez qui persistait une hyperactivité vésicale et chez qui a été proposé un traitement par vibétron. On voit que dans ce groupe, par rapport au placebo, on a également une amélioration des deux gros critères qu'on a vus tout à l'heure, c'est-à-dire le nombre de mictions et l'incontinence urinaire par urgenturie. Mais on a également une efficacité sur l'urgenturie. L'autre point fort, c'est qu'on a une efficacité sur la nycturie, et c'est la première fois qu'on a un médicament qui soit efficace sur la nycturie. On sait très bien que la nycturie est un des premiers motifs de consultation des hommes par rapport à des troubles mictionnels. Je me permettrai, c'est un petit aparté, de dire que le nombre de patients qui ont été opérés de la prostate devant une nycturie et qui n'ont jamais été améliorés, parce que le problème n'était pas prostatique, c'était une maladie vésicale. Là, on a un traitement qui doit permettre de les traiter.

Au-delà de l'efficacité qu'on a évoquée jusqu'à maintenant, parlons maintenant de la tolérance, parce que c'est aussi un élément très important. C'est encore plus important lorsqu'on traite une pathologie fonctionnelle, même s'il y a un retentissement qui est majeur, on l'a déjà vu. On a ici un traitement qui a une excellente tolérance, en particulier cardiovasculaire. L'une des critiques qui avaient été faites par le premier médicament qui a été proposé, comme dans la classe des bêta-3, c'était justement un risque au niveau cardiovasculaire, ou au moins une précaution d'emploi chez certains patients qui étaient à risque d'avoir des problèmes. On s'aperçoit ici qu'avec cette nouvelle génération de bêta-3 agonistes, il n'y a pas de risque potentiel qui a été relevé. C'est tout simplement parce qu'on a une excellente sélectivité sur les récepteurs bêta-3, et quasiment pas d'impact, d'affinité pour le bêta-1 et le bêta-2 qui, eux, génèrent des problèmes cardiovasculaires potentiels. On a une excellente tolérance cardiovasculaire.

On ne retrouve pas non plus tous les troubles cognitifs. On a montré récemment dans une publication dans le JAMA qui est sortie il y a deux semaines, qui disait qu'il y avait des risques

physiques, notamment sur la marche, sur l'aptitude physique, avec des anticholinergiques. Ici, il n'y a pas ce type de risque non plus.

On voit qu'on a un traitement qui est très bien toléré, qui a une excellente tolérance et de ce fait, on a également une meilleure observance qui a pu être montrée dans l'étude OPTUM.

Si on fait un peu la synthèse de tout ce que je vous ai dit, et si on regarde les attentes à la fois du patient et du praticien. Du côté du patient, l'attente principale, c'est son urgenturie, c'est ça qui lui pourrit la vie et là, il souhaite effectivement qu'on ait une efficacité sur l'urgenturie. On voit que l'OBGEMSA est efficace sur l'urgenturie, on l'a montré, même si c'est un critère secondaire, du moins, ça a été montré par l'étude. Dans l'incontinence urinaire par urgenturie, deuxième élément, on voit également qu'il y a une amélioration, la nycturie je vous l'ai dit, etc., rapidité d'action et maintien dans le temps qui est vu par le patient.

Pour le praticien, il veut un traitement efficace, que ce soit bien toléré qui va permettre une bonne observance. On pourra parler de facilité d'utilisation et de prise pour le patient. Tout ça pour expliquer qu'il paraît logique, pour un praticien comme moi, de voir qu'un rapport efficacité/effet indésirable qui est bon pour le produit et qui pourrait justifier d'un SMR modéré. Je remercie votre attention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous. Le temps est venu de discuter avec la CT. J'ai une première question pour vous en tant qu'urologue. Si on met à part les anticholinergiques et le vibégron, quelles recommandations faites-vous pour le traitement médicamenteux de l'hyperactivité vésicale ?

M. GAME.- Si vous mettez de côté les anticholinergiques et le vibégron, on n'a plus de traitement médicamenteux. Après, le seul médicament classé comme médicament, ce sont les injections de toxine botulique, mais ça, c'est dans la réfractaire avec un traitement qu'il faut faire tous les six mois et qui est invasif.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord, mais à part cette injection, il n'y a pas d'autres alternatives pour vous que les anticholinergiques et le vibégron ?

M. GAME.- En non médicamenteux, si. On a la rééducation, on a la simulation tibiale.

M. Le Pr COCHAT, Président.- En médicamenteux, je reste dans le cas du médicament.

M. GAME.- Du médicament, non, on n'a rien d'autre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Francis Bonnet.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Merci. Il y a effectivement l'urostimulation qui est l'alternative. Pouvez-vous faire un commentaire là-dessus ? La deuxième chose, c'est que le sujet, c'est tout de même l'amplitude de l'effet qui est tout de même relativement faible. C'est-à-dire quand on passe de 12 mictions par 24 heures à 11, finalement, cela change-t-il fondamentalement la vie quotidienne des patients ?

M. GAME.- C'est une excellente question. Concernant la stimulation du nerf tibial, les résultats ne sont pas forcément très bons. Dans le non neurologique, c'est 30 à 40 % des patients qui vont avoir une amélioration, mais pas une guérison. Il n'y a pas d'études contre-placebo bien menées dans cette population, dans la stimulation transcutanée, telle qu'on la réalise en France. Ensuite, chez le neurologique, l'étude contre-placebo qui a été publiée tout récemment par exemple dans Parkinson montre qu'il n'y a pas de différence par rapport au placebo. C'était des stimulations Shams. Là, on a tout de même une efficacité qui est un peu à remettre en cause, qui reste très limitée chez le non neurologique. Et chez le neurologique, contre-placebo, contre Sham, il n'y a pas d'efficacité.

Concernant l'amplitude des effets, tout dépend du souhait du patient. L'autre élément, c'est l'urgenterie. On parle de nombre de mictions, etc., mais c'est parce que pour l'enregistrement, c'est ce qui est demandé par les agences. En réalité la problématique du patient, c'est son urgenterie. Je peux vous dire que si vous diminuez même d'un ou deux épisodes d'urgenterie dans la journée pour un patient, cela va leur changer la vie. Cela leur permet de sortir, cela leur permet de faire les courses, éventuellement d'aller travailler, de passer du temps en réunion lorsqu'ils sont actifs. Je pourrais juste rapidement montrer l'exemple d'une patiente chez qui je n'ai pas réussi à la guérir avec le traitement que j'avais mis en place, mais je lui ai permis d'avoir une heure et demie à deux heures de tranquillité dans la journée. Cela lui a permis de sortir son chien, c'était une infirmière qui était retraitée, et elle m'a dit : « Vous m'avez changé la vie ». Cela lui a permis de ressortir, de se resocialiser et d'avoir une meilleure qualité de vie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, Albert Trinh Duc.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Merci, Monsieur. Vous n'avez pas abordé la qualité de vie dans le résultat de vos études, alors que c'était un point important que vous avez précisé initialement dans votre présentation.

M. GAME.- Je l'ai dit justement que dans la mesure où l'on améliorait l'urgenterie, dans la mesure où on diminuait, voire qu'il y avait près de 30 % des patients qui étaient secs lorsqu'il y avait de l'incontinence, alors on avait une amélioration de la qualité de vie. Ce sont ces deux éléments qui permettent d'améliorer la qualité de vie. On voit un point important, c'est que cette amélioration de la qualité de vie, quand on regarde dans l'étude, est très rapide. C'est aussi un élément important, parce que souvent, pour que les patients ressentent une amélioration de la qualité de vie dans un traitement ou une prise en charge, il faut du temps. En réalité, on s'aperçoit qu'elle est très rapide, parce que ce qui les embête, c'est l'urgenterie. Lorsque l'on améliore l'urgenterie, on fait un grand pas vers l'amélioration de la qualité de vie et de la vie des patients.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Excusez-moi, je n'avais pas été suffisamment vigilant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Vous avez parlé aussi du bénéfice chez l'homme. C'est vrai que c'est une situation qui est intéressante. Mais le problème, c'est que les patients masculins prostatiques ont souvent tout de même pas mal d'autres traitements, alpha-bloqueurs et

autres. Êtes-vous sûr que la stratification dans l'étude est suffisamment fine pour dégager le bénéfice attendu du vibégron ?

M. GAME.- il y a deux choses. Il y a effectivement les troubles mictionnels de l'homme. Pendant longtemps, on a considéré que c'était systématiquement la prostate. On se rend compte aujourd'hui que, globalement, c'est 30 % uniquement des troubles mictionnels de l'homme qui sont liés à la prostate. C'est le premier point. Ça veut dire qu'effectivement, le vibégron pourra tout à fait être donné chez les hommes non prostatique. C'est le premier élément, parce que les troubles de la phase de remplissage de la vessie, c'est le cœur de métier du vibégron pour traiter ces symptômes. Pour ces patients, il n'y aura pas de souci.

Ensuite, pour les patients qui ont d'autres médicaments qui sont traités par alpha-bloquant, ceux qui étaient inclus dans l'étude COURAGE étaient traités par alpha-bloquant ou inhibiteurs à 5 alpha-réductases. De toute façon, c'étaient des patients qui étaient déjà sous traitement. On voit que l'association ne pose pas de difficulté, sur cette étude. A priori, je pense qu'il n'y a pas de risque majeur à envisager. D'autant plus que les alpha-bloquants que l'on utilise aujourd'hui sont des alpha-bloquants qui sont urosélectifs, qui n'ont quasiment pas d'effet cardiovasculaire. Le risque principal au départ, avec les premiers, c'était l'hypotension orthostatique, chose qu'on ne voit plus du tout aujourd'hui. Et surtout le vibégron étant très sélectif sur les bêta-3. Là encore, on n'a pas de problème cardiovasculaire remonté dans les études ou quoi que ce soit.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce que je voulais dire, c'est qu'il est difficile de dégager l'effet propre du vibégron dans cette population.

M. GAME.- Sauf qu'ils étaient déjà traités par les alpha-bloquants ou 5-ARI avant. L'effet qu'on a, c'est l'adjonction du vibégron. Pour être très clair et très honnête, c'est surtout valable pour les patients qui sont traités par alpha-bloquants, parce qu'on sait que les 5-ARI, ça met tout de même beaucoup de temps à agir. Vous pourriez toujours me dire qu'il y a un peu d'effet de 5-ARI, mais c'est surtout sur les alpha-bloquants, et là, c'est très clair, parce que les alpha-bloquants, ça agit en 72 heures, donc on n'a pas de souci avec ça. Ils étaient traités depuis longtemps par alpha-bloquant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Sylvie Chevret

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vous remercie de vos remarques. Je voulais revenir sur la taille de l'effet, parce qu'effectivement, vous insistez sur le fait que c'est important deux mictions, deux urgenteries de moins sur la journée. Je peux bien le comprendre, mais quand on regarde ce que fait le placebo, c'est presque la même chose. La taille de l'effet, on la mesure par rapport au placebo. Or la différence sur les mictions, c'est moins d'une miction par jour. C'est pareil pour les urgenteries, le placebo fait presque pareil.

Sur l'urgenterie, c'est pareil. Si on peut regarder la diapositive d'après, d'ailleurs, c'est un critère secondaire. Mais bon, admettons, si on oublie ce point de méthode, vous voyez bien que le placebo aussi diminue le nombre d'urgenteries pratiquement de la même ampleur.

M. GAME.- D'abord, c'est ce que je vous ai dit tout à l'heure, c'est qu'il y a toujours un effet placebo important dans cette population. C'est toujours la problématique.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais la mesure de l'effet se fait tout de même relativement à l'effet placebo. La différence, c'est -0,7 en moyenne. C'est moins d'un épisode par 24 heures. La taille de l'effet réel, ce n'est pas 2,7, c'est 0,7. C'est sur cela qu'on voulait revenir, c'est le fait que la taille de l'effet est très faible, et je l'entends bien comme la différence par rapport au bras placebo, justement dans une pathologie où l'effet placebo est important.

M. GAME.- Après, c'est une évaluation moyenne, je suis d'accord avec vous, c'est sûr. Après, lorsqu'on regarde avec les autres traitements qu'on a aujourd'hui à disposition, on est dans des effets, d'abord l'urgenterie a été peu étudiée sur les autres...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais c'est aussi vous qui avez choisi de comparer au placebo et de ne pas faire de comparaison aux traitements de référence. C'est le choix du schéma de l'étude. La comparaison à la (inaudible 0.30.05) est d'ailleurs uniquement exploratoire dans le protocole, elle n'est pas du tout contrôlée.

M. GAME.- Oui, je suis d'accord, mais ce n'est pas moi qui ai fait l'étude. Après, c'est surtout parce que c'est les agences qui demandent ça. À un moment donné, c'est aussi l'EMA et la FDA qui demandent pour les AMM pour ça. Mais je suis d'accord avec vous.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'est justement pour s'assurer qu'effectivement, il fait à peine mieux qu'un placebo. C'est un peu le problème du médicament.

M. GAME.- Ça fait tout de même mieux. Franchement, quand on regarde par rapport aux anticholinergiques.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est une moyenne, donc effectivement, il y a sûrement des malades qui en bénéficient beaucoup, mais ils ne sont pas nombreux. En moyenne, vous voyez, ça fait quasiment comme un placebo, moins d'une miction de différence.

M. GAME.- Je vois par exemple que sur l'incontinence, j'ai tout de même 30 % de patients qui sont guéris. Ça veut dire 30 % de patients qui n'ont plus d'incontinence.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- À ce moment-là, il fallait choisir un critère qui identifiait la guérison, si vous voulez, Monsieur, pour qu'on vérifie que dans le bras placebo, les guérisons sont moins nombreuses.

M. GAME.- Oui, mais d'accord, peut-être. D'abord, je vous l'ai dit, l'étude, ce n'est pas moi qui l'ai faite.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais nous sommes là pour regarder les résultats de l'étude.

M. GAME.- Je comprends, je n'ai pas de souci avec ça, mais ce que je veux dire, c'est qu'on revient toujours au même problème. C'est un problème beaucoup plus général, je vais prendre une casquette encore peut-être différente, c'est que malheureusement, et on l'a vu avec d'autres médicaments, c'est que pour l'enregistrement, il y a des lignes, il y a des tableaux qui demandent certaines...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais c'est pour s'assurer que le médicament ne fait mieux qu'un placebo, Monsieur.

M. GAME.- Statistiquement, il fait mieux. C'est ce qu'on peut dire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'idée c'est qu'on veut le positionner chez les patients qui tolèrent mal ou qui ne répondent pas, tout ce qu'on veut, qui ne peuvent pas être exposés aux anticholinergiques, ce qui est tout à fait logique, puisque, comme vous l'avez dit, il y a une place là-dedans. Mais pour ça, il aurait fallu une étude comparative avec au moins une non-infériorité pour dire que : OK, c'est beaucoup mieux toléré, mais l'efficacité est la même ou environ la même. Mais on n'a même pas cet élément, puisque la comparaison n'est pas faite avec le traitement dont on veut s'extraire. Rationnellement, j'entends bien ce que vous dites, mais la méthodologie est complètement en dehors de l'indication revendiquée. C'est ça, le problème.

M. GAME.- Je ne comprends pas. Vous dites que le but, c'est le traitement de l'hyperactivité vésicale et de l'incontinence pour urgence. En l'occurrence, c'est dans ce cadre que l'étude a été faite.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le laboratoire, si j'ai bien compris, veut le positionner comme chez les patients qui ne tolèrent pas les anticholinergiques et je le comprends très bien, les anticholinergiques sont des médicaments qui ont beaucoup d'effets secondaires. Il y a manifestement une place pour ce traitement. Le problème, c'est qu'il aurait fallu démontrer que l'efficacité était au moins non inférieure à celle des anticholinergiques et c'est dommage que cela n'ait pas été fait. Le problème est là. Notre commentaire, c'est que c'est dommage. Ce n'est pas qu'on n'a pas les éléments, mais la comparaison n'est faite qu'avec un placebo. Et la comparaison avec un placebo n'est pas non plus en termes de quantité d'effets extrêmement convaincante.

M. GAME.- D'accord. Est-ce que ce sera réservé aux patients qui les tolèrent mal ou chez qui on ne peut pas prescrire d'anticholinergiques ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est pareil.

M. GAME.- Je ne sais pas. C'est une question qui est totalement ouverte, parce que c'est un traitement qui, à mon avis, du fait du faible risque d'interaction médicamenteuse et du faible risque de complication, d'effets indésirables, pourrait être tout à fait proposé en première intention. Ce n'est pas forcément à réserver aux patients qui sont à risque. On peut l'imaginer, mais ce n'est pas forcément... Surtout qu'on sait aujourd'hui, il y a plein d'études qui ont montré que la prise d'anticholinergiques, pour ceux qui continuent, parce qu'on a vu qu'il y

en avait beaucoup qui arrêtaient du fait des effets secondaires, et du fait d'une efficacité qui n'est pas forcément toujours au rendez-vous, c'est un peu le débat, pour les autres, ils peuvent les prendre pendant longtemps. On sait que les patients qui prennent des anticholinergiques longtemps, aujourd'hui, il y a tout de même un certain nombre d'alertes qui disent qu'il y a tout de même des risques de démence, des troubles cognitifs sévères, voire des démences à long terme.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. On a terminé le temps d'échange. Merci pour votre présentation. Merci pour vos réponses à nos questions et bonne fin de journée.

(Christophe Pignier, Pr Xavier Gamé, Dr Sylvie Abbadie, Dr Adrien Gerbaud quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Désolé, Patricia, mais le temps imparti était terminé, mais je te passe la parole, si c'est encore possible.

M^{me} le Dr EIDEN, membre de la CT.- Oui, c'était surtout une question. Je ne sais pas si vous avez posé cette question, on en avait parlé la dernière fois. Dans la population de l'étude, les patients à la pathologie neurologique étaient exclus. C'était une question pour l'expert. Comment va se positionner ce médicament lors de sa prescription, alors qu'il est dit d'emblée qu'une des grosses problématiques de l'hyperactivité vésicale, c'est chez ces patients ? C'était pour poser cette question à l'expert.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je pense que le traitement de l'hyperactivité vésicale dans le contexte neurologique est très particulier. Je ne pense pas que cela fasse partie des indications revendiquées, par le laboratoire.

M^{me} le Dr EIDEN, membre de la CT.- L'expert la dernière fois, avait dit que pour lui c'était la même maladie et qu'il sous-entendait que pour lui, c'était la même maladie, c'est pour cela qu'il y avait cette ambiguïté.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Chez l'enfant, je peux dire que cela n'a absolument rien à voir, l'hyperactivité des vessies neurologiques et l'hyperactivité idiopathique. C'est peut-être différent chez l'adulte, mais chez l'enfant, cela n'a absolument rien à voir comme prise en charge. Je suis d'accord, c'est pertinent comme question, mais c'est probablement un petit groupe de patients par rapport à l'ensemble des prescriptions, et ils n'ont pas fait de stratification qui permette d'isoler ces patients. Je ne me trompe pas ?

M^{me} le Dr EIDEN, membre de la CT.- Ils les ont exclus complètement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ils sont exclus ?

M^{me} le Dr EIDEN, membre de la CT.- Ils sont exclus, oui. Alors que dans la présentation, l'expert présentait comme une maladie avec deux groupes de patients. C'était ce point.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je reviens sur le critère qualité de vie. Il y a 3,5 points de la moyenne aux moindres carrés. Je recherchais un peu la pertinence clinique. Il faut 10 points d'écart pour considérer qu'il y a une pertinence clinique de la qualité de vie. Ça corrobore un peu les remarques que faisaient Francis et Sylvie sur la taille de l'effet, qui se confirme aussi sur la qualité de vie.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- J'ai mal entendu, c'est 10 points d'écart. C'est une question que vous posez.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, 10 points d'écart. J'ai trouvé une publication qui évalue un peu la pertinence clinique de ce score spécifiquement.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- OK. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, je propose qu'on se prononce sur ce dossier. L'avis du bureau était de ne pas modifier l'ASMR.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Voire de le dégrader.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Voire de le dégrader. Je penche avec les commentaires que j'ai dits, qui étaient un peu durs, mais vrais tout de même, c'est-à-dire qu'il n'y a pas une démonstration de non-infériorité. C'est ce que l'on attendait tous, finalement, parce que les anticholinergiques ont énormément d'effets secondaires d'autant plus chez les personnes âgées et d'autant plus que le traitement est prolongé. Je suis tout à fait d'accord. Il y a des effets cognitifs. Il y a de plus en plus de publications sur l'effet délétère cognitif à long terme des anticholinergiques. On ne peut pas dire le contraire. Le problème, c'est qu'on n'a pas beaucoup de démonstration d'efficacité équivalente de ce produit, même si le mode d'action, même si la physiopathologie bêta-3 agoniste est intéressante. Personnellement, je suis d'avis d'en rester à la même évaluation, mais chacun va pouvoir re-voter.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est vrai que l'expert du laboratoire a tout de même dit que la quantité d'effets cliniquement pertinente était diminuée de deux mictions selon lui, alors qu'on est tout de même loin de l'atteindre versus placebo. C'est vrai que la question du SMRI se pose. Ils ont plutôt apporté des éléments qui ne vont pas trop en faveur d'une efficacité versus placebo cliniquement pertinente.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Surtout qu'il a insisté sur le fait que l'effet placebo était important. On est en deçà de l'effet thérapeutique minimal qu'ils demandent, qu'il a reconnu. Je suis d'accord avec Étienne.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Juste pour le contexte, dans la réalité, c'est tout de même une pathologie pour laquelle le besoin médical est non couvert finalement. C'est tout de même rare de voir des patients guéris.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne sait pas qu'ils sont guéris.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est un traitement palliatif, c'est typiquement un traitement de confort, mais de confort appréciable quand l'efficacité de rendez-vous.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a l'impression qu'en donnant un placebo, on peut aussi améliorer les malades. Ils baissent aussi en moyenne de deux mictions. S'il y a un effet placebo majeur, je propose qu'on donne un placebo.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- On ne prescrit pas des placebos malheureusement.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Le placebo, c'est la consultation.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est dommage.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est dommage. Je propose qu'on passe au vote. Stéphanie n'est pas là, c'est Charlotte qui va mener le vote.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Pour rappel, vous avez voté un SMR faible, le laboratoire revendique un SMR modéré. On vote pour ou contre le maintien du SMR ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- On vote directement pour le SMR. Certains vont suivre le laboratoire, d'autres non, donc on vote directement le SMR, en sachant que c'était un faible.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants, vous avez voté 12 voix pour le SMR faible et 6 voix pour le SMR insuffisant. C'est maintien du SMR faible.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Le maintien du SMR faible.